

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO
Curso de Biomedicina

Giovanna Di Giacomo

**FLUTUAÇÕES DA RAZÃO NORMALIZADA INTERNACIONAL (RNI)
EM PORTADORES DA SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDE PRIMÁRIA**

SÃO PAULO
2015

Giovanna Di Giacomo

**FLUTUAÇÕES DA RAZÃO NORMALIZADA INTERNACIONAL (RNI)
EM PORTADORES DA SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDE PRIMÁRIA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Prof^a. Dr^a. Juliana Vieira dos Santos Bianchi e Co-orientado pela Prof^a. Dr^a. Rosangela de Paula Silva Soares, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

SÃO PAULO

2015

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Padre Inocente Radrizzani

Di Giacomo, Giovanna

Flutuações da Razão Normalizada Internacional (RNI) em portadores da síndrome antifosfolípide primária / Giovanna Di Giacomo. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2015.

57 p.

Orientação de Juliana Vieira dos Santos Bianchi

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2015.

1. Síndrome antifosfolípide 2. Trombose 3. Varfarina 4. Tempo de protrombina

I. Bianchi, Juliana Vieira dos Santos II. Centro Universitário São Camilo III. Título

CDD: 616.131

Giovanna Di Giacomo

**FLUTUAÇÕES DA RAZÃO NORMALIZADA INTERNACIONAL (RNI)
EM PORTADORES DA SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDE PRIMÁRIA**

São Paulo, 29 de Outubro de 2015.

Profª Drª Juliana Vieira dos Santos Bianchi

Prof. Dr. Michelangelo Juvenale

DEDICATÓRIA

Mãe: Você ouviu cada ideia, cada choro, cada conquista. Você acordou todos os dias às 5 horas da manhã pra fazer meu café, você sabia que eu precisava ficar acordada. Você me olhou nos olhos e sabia se os resultados estavam sendo bons ou não. Você ouviu minha voz ao telefone e disse as frases perfeitas pra acalantar meu coração quando você sentiu que aquele não era um bom dia.

Pai: Você contou piadas e fez cafuné quando o mundo parecia desmoronar. Você acordou cedo todos os dias pra me levar seja ao laboratório ou ao metrô, sempre alegre e bem disposto. Você me acalmou em todas as DPs que apareceram, você mais que ninguém, sem sermão nenhum, mostrou-me que eu devia persistir. Você me abraçou quando as lágrimas escorreram. Você foi a melhor companhia para tomar aquele vinho na sexta-feira, fechando com chave de ouro cada semana difícil.

Irmão: Você é um chato e briguento, mas me defende e me protege de tudo e de todos. Seus assovios me irritaram muito quando eu precisava ler e reler meu trabalho, mas você me fez rir nos momentos menos esperados, quando eu mais precisava descontraí.

Vocês trabalharam intensamente pra me oferecer a realização desse sonho. Vocês me amaram e me cuidaram imensamente nesses quatro anos. E que anos foram esses, difíceis, mas nós vencemos. E é por isso que dedico o esforço depositado neste trabalho ao meu porto seguro, minha fortaleza, alicerce e maior motivação: minha família.

AGRADECIMENTOS

Deus: O grande apoio. Fé me moveu a cada segundo.

Família: possibilitaram-me aceitar todas as oportunidades que a vida deu, brindaram comigo cada conquista.

Rosangela: Orientadora e conselheira. Disponível e disposta sempre. Me ensinou das continhas à realização dos tampões, da extração de DNA à eletroforese, do *Western Blotting* ao ELISA, da redação do projeto a apresentação final. Mostrou-me a paixão pela pesquisa e eu também me apaixonei. Conselheira do início ao fim da graduação. Eu realmente não sei como seria sem você, Rorô. As palavras não são suficientes pra agradecer (sim, devo vários 10 reais, eu sei).

Professora Juliana: Orientadora disposta, incentivadora e sempre atenta. Além de supervisora super paciente de uma estagiária super problemática, entendeu meus problemas e fez o possível pra que tudo desse certo.

Daniela: Amiguinha linda e professora de Excel. Eu não sei como faria meia planilha sem você. Os lanchinhos no laboratório seriam chatos e sem graça. Obrigada por cada dica e por cada risada. Não tenho planilhas pra te agradecer (mas tenho potes de Nutella).

Patrick (em memória) e Pérola: Meus anjinhos peludos que fizeram meus dias mais alegres com tanto amor para dar, me deram disposição e motivação a cada acordar.

Naná, Mari e Denise: Companheiras de laboratório. Sempre alegrando os meus dias, colaborando dando os “pitacos” construtivos a cada apresentação. Vocês foram essenciais.

Natália: Acompanhou-me nos primeiros passos dentro do laboratório e iniciou esse projeto com os pacientes portadores da Síndrome antifosfolípide, que se tornou minha paixão. Além de aceitar com carinho o convite de examinadora externa.

Amigos e colegas: Aos que não estavam comigo neste curso, agradeço a paciência de me ouvir a cada desespero, agradeço por ainda me amarem e não me abandonarem após esses tempos de sumiço e de ouvir a frase “não posso, preciso estudar”.

Aos meus amigos e colegas de curso que passaram algum momento desses anos comigo, morando naquela biblioteca e vivendo em cima dos livros, só eu sei o quanto aprendi com cada um deles.

Mestres: Obrigada por incentivar e lecionar com tanto entusiasmo e dedicação. Vocês foram inspiração e exemplo a cada dia, a cada manhã.

Departamento de Reumatologia do Hospital das Clínicas e LIM-31 da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo: Possibilitou-me a realização deste trabalho.

Pacientes do Departamento de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo: Sem vocês esse estudo não existiria.

Obrigada!

“Um dia aprendi que sonhos existem para tornar-se realidade. E, desde aquele dia, já não durmo para descansar. Simplesmente durmo para sonhar.”

Walt Disney

DI GIACOMO, Giovanna. **Flutuações da razão normalizada internacional (RNI) em portadores da síndrome antifosfolípide primária**. 2015. 57f. Trabalho de conclusão de curso (Bacharel em biomedicina) – Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2015.

A Síndrome antifosfolípide (SAF) é uma doença crônica em que o organismo passa a produzir anticorpos antifosfolípides (AAFs) que afetam a coagulação sanguínea, podendo levar à trombose. As manifestações clínicas variam de acordo com o local do vaso acometido. A trombocitopenia pode ser a primeira manifestação da SAF, sendo a trombose venosa profunda a consequência mais comum. O diagnóstico se dá pela associação de critérios clínicos e laboratoriais. Após um episódio agudo de trombose, o tratamento é baseado em medicamentos antiagregantes e anticoagulantes orais como a varfarina. O controle do uso do anticoagulante é feito por meio do monitoramento da Razão Normalizada Internacional (RNI). O alvo terapêutico da RNI para indivíduos com SAF é de 2,5, seu monitoramento é importante para evitar novos eventos (trombose e/ou sangramento). Os objetivos foram correlacionar a flutuação da RNI dos pacientes com SAF primária (SAFP) com a frequência de novos eventos trombóticos, bem como os tipos de eventos e verificar se ocorrem associações entre a varfarina e fármacos como as estatinas e omeprazol. Realizou-se um estudo descritivo, retrospectivo e longitudinal de 2000 a 2014 incluindo 51 pacientes com SAFP. Os dados foram coletados do prontuário eletrônico do HCFMUSP, as variáveis analisadas foram: idade, sexo, RNI, tipo de evento, tempo de doença, frequência do evento, dose de varfarina utilizada e uso de outras medicações como estatinas e omeprazol. A dose de varfarina sódica (40mg/semana) mostrou estar associada com RNI abaixo do alvo terapêutico ($p < 0,0001$). Assim como verificamos que existe associação entre evento de sangramento com RNI maior que o alvo ($p = 0,0101$). Nosso estudo mostra que na população estudada 55% tiveram eventos venosos, 25% tiveram eventos arteriais e 20% tiveram evento misto; Com relação as estatinas e omeprazol 27% dos pacientes com SAF primária faziam uso de estatina e 67% faziam uso de omeprazol; a frequência de retrombose em pacientes com SAFP em uso contínuo de varfarina foi 2%; Neste estudo não verificamos associação entre as flutuações da RNI e os tipos de eventos (arterial, venoso e misto); também não houve associação entre a varfarina e os fármacos omeprazol e estatinas em pacientes com SAFP; Embora a literatura relacionada à SAF ainda seja escassa devido a sua baixa frequência na população, nossos resultados confirmam dados de estudos anteriores em caso de trombose, mostrando a importância na manutenção da RNI. Ainda que seja trabalhoso, deve-se orientar os pacientes e seus familiares sobre os riscos e benefícios do tratamento anticoagulante adequado.

Palavras chaves: 1. Síndrome antifosfolípide 2. Trombose 3. Varfarina 4. Tempo de protrombina

DI GIACOMO, Giovanna. **Fluctuations of international normalized ratio (INR) in patients with primary antiphospholipid syndrome**. 2015. 57f. Completion of course work (Bachelor of Biomedicine) - Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2015.

The Antiphospholipid Syndrome (APS) is a chronic disease, is characterized by the presence of antiphospholipid antibodies and clinical manifestations such as recurrent thromboembolic events. Clinical manifestations vary with the location of the affected vessel. Thrombocytopenia can be the first manifestation of APS, and deep vein thrombosis the most common result. The diagnosis is given by association of clinical and laboratory criteria. After an acute episode of thrombosis, treatment is based on oral anticoagulants and antiplatelet drugs such as warfarin. The control of anticoagulant use is done by monitoring of international normalized ratio (INR). The therapeutic target of INR for individuals with APS is 2.5, its monitoring is important to avoid new events (thrombosis and/or bleeding). The objectives was correlate the INR fluctuation of patients with primary APS (PAPS) with the frequency of new thrombotic events, as well as the types of events and check for associations between warfarin and drugs like statins and omeprazole. We conducted a descriptive, retrospective and longitudinal study from 2000 to 2014 including 51 patients with PAPS. Data were collected from electronic medical records from HCFMUSP, the variables analyzed were: age, sex, INR, event type, disease duration, event frequency, warfarin dose and use of other medications such as statins and omeprazole. The dose of warfarin sodium (40mg / week) was shown to be associated with INR below the therapeutic target ($p < 0,0001$). We verified that there is an association between bleeding event and INR higher than the target ($p = 0,0101$). Our study shows that in the study population 55% had venous events, 25% had arterial events and 20% had mixed event; 27% of patients with PAPS were using statins and 67% were using omeprazole; the frequency of rethrombosis in patients with primary APS or continuous use of warfarin was 2%; In this study no association between the fluctuations of the INR and the types of events (arterial, venous and mixed) was observed also no association between warfarin and omeprazole drugs and statins in patients with PAPS were observed. Although the SAF-related literature is still scarce, because its low frequency in the population. Our results confirm data from previous studies on the importance in maintaining the therapeutic range of INR. Although labor-intensive, it should instruct patients and their families about the risks and benefits of appropriate anticoagulation treatment.

Keywords: 1. Antiphospholipid syndrome 2. Thrombosis 3. Warfarin 4. Prothrombin time.

Lista de Figuras

Figura 1 -	Ilustração dos anticorpos antifosfolípides – modificada	18
Figura 2 -	Esquema do método imunoenzimático ELISA para anti- β 2GPI e ACL.....	19
Figura 3 -	Esquema dos testes laboratoriais de coagulação plasmática: TTPa, TP e TT – modificada	20
Figura 4 -	Esquema do teste de tempo de tromboplastina parcial ativada na presença de AL – modificada. Legenda: 2', 5', 10' = segundos; VIII, IX, X, XIII = fatores da coagulação	21
Figura 5 -	Representação do teste de coagulação determinado pelo tempo de veneno de cobra de Russel (dRVVT).....	22
Figura 6 -	Possíveis mecanismos de ação para o desenvolvimento de SAF	24
Figura 7 -	(A) Esquema de ação da varfarina (antagonista da vitamina K) no fígado e nos fatores de coagulação (B) Ciclo da vitamina K e sua inibição pela varfarina. CO ₂ = gás carbônico; O ₂ = oxigênio	25
Figura 8 -	Esquema e exemplo do cálculo de RNI – modificada. Legenda: TP - tempo de protrombina; ISI - Índice de sensibilidade internacional	27
Figura 9 -	Alimentos ricos em Vitamina K	28
Figura 10 -	Distribuição da frequência relativa dos pacientes com SAFP incluídos no estudo em relação ao tempo de doença, dentro dos intervalos 2 a 5 anos, 6 a 10 anos e 11 a 20 anos de doença. Considerou-se o tempo de doença a partir do diagnóstico até o início do estudo	33
Figura 11 -	Distribuição da frequência relativa dos eventos venoso, arterial e misto, nos pacientes com SAFP	34
Figura 12 -	Distribuição da frequência relativa dos pacientes com SAFP incluídos no estudo, dentro dos intervalos de RNI (2,0 – 3,0; 2,5 – 3,5 e 3,0 – 4,0).....	35
Figura 13 -	Gráfico de linhas demonstrando a quantidade de vezes que cada paciente esteve acima, abaixo ou dentro da RNI alvo, durante o período estudado	36
Figura 14 -	Análise das RNIs versus eventos de sangramento dos 51 pacientes. (A) Gráfico demonstrando a quantidade de vezes que os pacientes	

estiveram acima da RNI alvo, comparando os pacientes com eventos de sangramento e os sem eventos de sangramento, durante o período estudado. (B) Gráfico demonstrando a quantidade de vezes que os pacientes estiveram abaixo da RNI alvo, comparando os pacientes com eventos de sangramento e os sem eventos de sangramento, durante o período estudado37

Lista de Tabelas

Tabela 1 -	CrITÉrios clÍnicos e laboratoriais para classificaÇÇo da SAF revisados em Sidney – modificada.....	17
Tabela 2 -	DistribuiÇÇo da frequÊncia relativa do uso de estatinas e omeprazol	34
Tabela 3 -	AssociaÇÇes entre estatinas e omeprazol com Varfarina.....	35
Tabela 4 -	Análise das associaÇÇes entre a RNI* e as variÁveis qualitativas estudadas dos pacientes com SÍndrome antifosfolÍpide primÁria	38
Tabela 5 -	Análise das associaÇÇes entre sangramento e as variÁveis qualitativas	39

Lista de Siglas

AAF	Anticorpos antifosfolípidos
ACL	Anticardiolipina
AL	Anticoagulante lúpico
Anti- β 2GPI	Anti- β 2 glicoproteína I
β 2GPI	β 2 glicoproteína I
dRVVT	Tempo de veneno de cobra de Russel
ELISA	<i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
IL	Inibidor lúpico
ISI	Índice de sensibilidade internacional
ISTH	<i>International Society on Thrombosis and Hemostasis</i>
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LES	Lúpus eritematoso sistêmico
RNI	Razão normalizada internacional
SAF	Síndrome antifosfolípide
SAFP	Síndrome antifosfolípide primária
SNP	<i>Single nucleotide polymorphism</i>
TCK	Tempo de coagulação com caulim
TP	Tempo de protrombina
TTPa	Tempo de tromboplastina parcial ativada
TVP	Trombose venosa profunda

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
1.1.	Síndrome antifosfolípide – História e definição.....	15
1.2.	Classificação da SAF.....	16
1.3.	Anticorpos antifosfolípides.....	18
1.3.1.	Detecção dos AAFs.....	19
1.4.	Possíveis mecanismos de ação para o desenvolvimento da SAF.....	23
1.4.1.	SAF e hemostasia	24
1.4.2.	Controle da RNI	25
2	OBJETIVOS	30
3	MATERIAL E MÉTODOS	31
3.1.	Casuística.....	31
3.1.1.	População estudada.....	31
3.1.2.	Aspectos éticos.....	31
3.1.3.	Levantamento de dados	31
3.2.	Análise estatística.....	31
4	RESULTADOS	33
5	DISCUSSÃO	40
6	CONCLUSÕES.....	43
	REFERÊNCIAS.....	44
	APÊNDICES.....	48
	ANEXOS	54

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome antifosfolípide (SAF), ou “síndrome de Hughes”, é uma doença crônica em que o organismo passa a produzir anticorpos antifosfolípides (AAFs), estes afetam a coagulação sanguínea levando a formação de coágulos que podem obstruir a passagem de sangue nas veias e artérias, esse evento é chamado de trombose. As manifestações clínicas variam de acordo com o local do vaso acometido. Baixo número de plaquetas (trombocitopenia) pode ser a primeira manifestação da SAF, sinais e sintomas variam de manchas na pele, tromboflebite, insuficiência cardíaca, microtrombose disseminada até embolia pulmonar. Sobre os eventos na SAF: quando venoso, a maioria é a trombose venosa profunda (TVP); e quando acomete o sistema arterial, a circulação cerebral é o principal alvo.

A suspeita de SAF é embasada na presença de um evento trombótico em pessoas sem riscos importantes como diabetes e aterosclerose. O diagnóstico da SAF se dá com a associação de critérios clínicos como trombose de artérias ou veias, e laboratoriais com a presença de AAFs de forma persistente ao longo do tempo.

Após um episódio agudo de trombose o tratamento é baseado em medicamentos antiagregantes e anticoagulantes orais como a varfarina que é um antagonista da vitamina K. O controle do uso do anticoagulante é feito por meio monitoramento da razão normalizada internacional (RNI), esse parâmetro é calculado da razão entre tempo de protrombina (TP) do controle e TP do paciente elevado ao índice de sensibilidade internacional (ISI), a RNI no cenário da SAF deve ser igual a 2,5 podendo existir variações individuais. Este monitoramento é muito importante, já que medicamentos e a alimentação podem influenciar na RNI, deixando-a fora do alvo terapêutico.

1.1 Síndrome antifosfolípide – História e definição

A SAF é uma doença autoimune adquirida não inflamatória caracterizada pelos eventos trombóticos recorrentes, tanto arteriais como venosos, trombocitopenia e abortamentos de repetição no qual há presença de AAFs (LOUZADA *et. al.*, 1998; NOVAES, 2003). Em 41% dos pacientes portadores de SAF, as primeiras manifestações são: livedo reticular e ulcerações. O livedo reticular

é causado por uma obstrução nas microartérias, formando um achado cutâneo com formato de rede com cor avermelhada ou azulada. E as ulcerações são lesões superficiais em tecidos, na SAF a mais comum é a cutânea (BODNAR *et. al.*, 2012; CRIADO *et al.*, 2012; O'MEARA *et. al.*, 2001).

O primeiro AAF foi detectado em pacientes com sífilis em 1906, identificado como cardiolipina, um fosfolípide mitocondrial. Em 1983 Hughes descreveu a associação entre AAFs e trombose arterial e venosa. Em 1987 Harris *et al.*, propuseram o nome de síndrome antifosfolípide (SANTAMARIA *et. al.*, 2005; NOVAES, 2003). O termo síndrome se justifica pela grande diversidade de quadros clínicos, particularmente a trombose, a perda fetal e a trombocitopenia, que podem ocorrer em associação com os antifosfolípidos (LOUZADA *et. al.*, 1998;).

Esta síndrome acomete principalmente o sexo feminino (80%) e ocorre comumente em jovens e adultos de meia idade, porém pode manifestar-se em crianças e idosos. Não há predominância de raça na SAF (SANTAMARIA *et. al.*, 2005).

1.2 Classificação da SAF

Em 1999 em Sapporo no Japão, foi realizado pela Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia - ISTH (*International Society on Thrombosis and Hemostasis*), um consenso para classificação da SAF conhecido como Critérios de Sapporo (DEVREESE E HOYLAERTS, 2010). Nele ficou estabelecido que o paciente deve apresentar um evento clínico, como trombose ou perda fetal, demonstrar a presença laboratorial de anticorpos anticardiolipina IgG/IgM e/ou anticoagulante lúpico, que devem ser detectados em duas ocasiões com 6 semanas de intervalo. Com o consenso de Sapporo houve uma melhora na sensibilidade (71%) e especificidade (98%) da detecção e classificação da SAF (BODNAR *et. al.*, 2012).

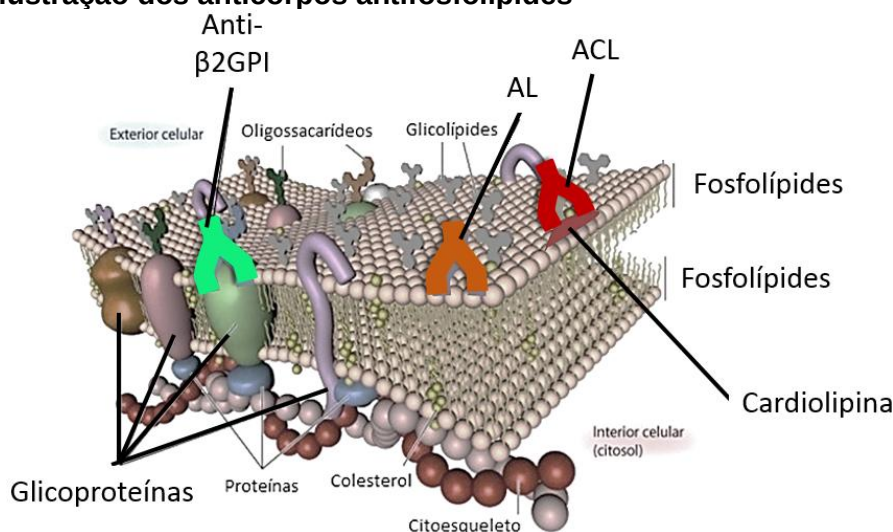
Porém em 2006, foi realizado um novo consenso em Sidney, Austrália, em que para se estabelecer o diagnóstico da SAF é necessária a presença de um evento clínico acompanhado de altos títulos de AAFs, que significam acima de 40 unidades para IgM ou IgG (Tabela 1). Os testes laboratoriais positivos devem ser repetidos com intervalo de 12 semanas, para excluir AAFs transitórios, que muitas

vezes aparecem secundariamente a processos infecciosos (SANTAMARIA *et. al.*, 2005).

Tabela 1 - Critérios clínicos e laboratoriais para classificação da SAF revisados em Sidney

Critérios Clínicos
1. Trombose Vascular Um ou mais episódios clínicos de trombose arterial, venosa ou de pequenos vasos em qualquer órgão ou tecido confirmada por exames de imagem ou histopatológicos
2. Morbidade Gestacional 2.1. Uma ou mais morte inexplicável de feto morfolologicamente normal com mais de 10 semanas de gestação; ou 2.2. Um ou mais nascimento prematuro de fetos morfolologicamente normais com 34 semanas ou menos em virtude de pré-eclampsia, eclampsia ou retardo do crescimento uterino; ou 2.3. Três ou mais abortamentos espontâneos consecutivos antes da 10ª semana de gestação com exclusão de causas cromossômicas, anatômicas ou hormonais.
Critérios Laboratoriais
1. Anticorpo anticoagulante lúpico Presente no plasma em duas ou mais ocasiões com intervalo de 12 semanas, detectados de acordo com as recomendações da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia, por meio de testes como: a razão do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), tempo de veneno de cobra de Russel (dRVVT) e tempo de coagulação com caulim (TCK).
2. Anticorpo Anticardiolipina Presença no soro ou plasma do anticorpo IgG ou IgM, em títulos moderados ou elevados > 40 unidades G ou M, ou > 99% percentil, em duas ou mais ocasiões separadas por 12 semanas, dosadas por ELISA.
3. Anti-β 2 GPI Presença no soro ou plasma do anticorpo IgG ou IgM, em títulos moderados ou elevados > 99% percentil, em duas ou mais ocasiões separadas por 12 semanas, dosadas por ELISA.
Fonte: International Society on Thrombosis and Hemostasis, 2006 – Modificado de (DEVREESE E HOYLAERTS, 2010)

A SAF é classificada em primária (idiopática), em que os anticorpos contra os fosfolípidos de membrana surgem sem uma doença subjacente, e secundária quando ocorre em associação com uma doença previamente existente, como lúpus eritematoso sistêmico (LES) e outras collagenoses nas quais o inibidor lúpico (IL) está presente, ou em associações a neoplasias, infecções (síndrome da imunodeficiência adquirida, sífilis e hanseníase) e uso de medicamentos (LOUZADA *et. al.*, 1998).

Figura 1 - Ilustração dos anticorpos antifosfolípides

Fonte: Modificado de (MIGUEL JUNIOR, 2012)

1.3 Anticorpos antifosfolípides

Os AAFs constituem um grupo de grande complexidade e heterogeneidade de autoanticorpo. Os alvos antigênicos destes anticorpos são fosfolípides ou cofatores fosfolipídicos da cascata de coagulação, das membranas das plaquetas e de membranas celulares, principalmente as de células endoteliais (HARRIS, 1990).

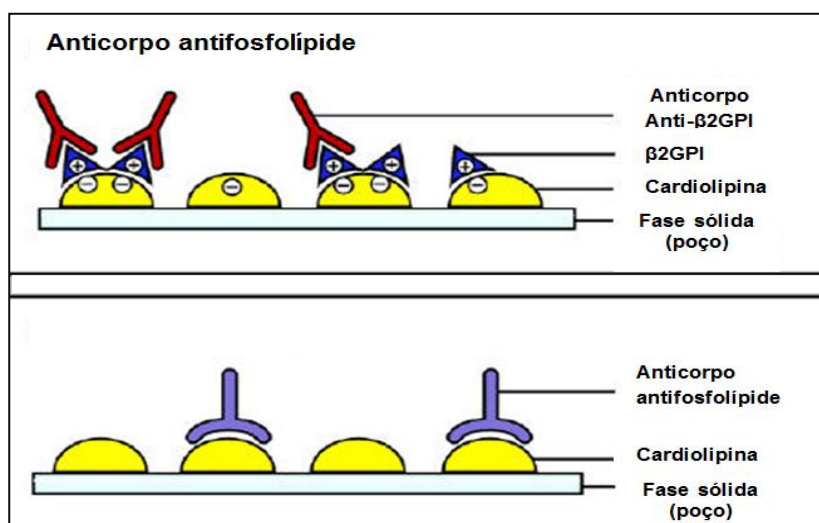
Entre os AAFs estão: anticoagulante lúpico (AL), anticardiolipina (ACL) e o anti-β2 glicoproteína I (anti- β2GPI) (Figura 1). Os ALs são dirigidos a fosfolipídios de carga negativa ou contra complexos formados por fosfolipídios e proteínas (β2 glicoproteína I ou protrombina). O ACL é dirigido a cardiolipina que é um fosfolípido de membrana formado por dois grupos de ácido fosfatídico, cada um deles ligado a uma fração de glicerídeo por uma ligação fosfodiéster e unidos por uma fração de glicerol central. O anti-β2GPI é dirigido a β2 glicoproteína I (β2GPI), uma glicoproteína plasmática que se liga a substâncias de carga negativa, como fosfolipídios e lipoproteínas (GROOT, *et. al.* 2004).

Existem diversos mecanismos pelos quais os AAFs podem ser produzidos, entre eles estão a autoimunidade, a resposta a antígenos da membrana interna que são expostos por células não eliminadas da circulação e reação cruzada induzida por antígenos exógenos de microorganismos infecciosos (vírus ou bactérias) (SANTAMARIA *et. al.*, 2005).

1.3.1 Detecção dos AAFs

Para se detectar os anticorpos ACL e anti- β 2GPI utiliza-se o método imunoenzimático ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) em fase sólida que mensura a reatividade imunológica a fosfolípides ou a proteína ligada a fosfolípides. Para o ACL o antígeno utilizado é a cardiolipina que são sensibilizadas à placa, geralmente na presença de β 2GPI sérica bovina. O ELISA para o anti- β 2GPI utiliza como antígeno a β 2GPI humana (BODNAR *et. al.*, 2012; SANTAMARIA *et. al.*, 2005). Para a detecção dos anticorpos, a β 2GPI tem que estar ligada a uma membrana lipídica composta por fosfolípidios de carga negativa. Como alternativa, utiliza-se o β 2GPI para ser absorvido em uma placa de poliestireno polioxigenada (Figura 2) (GROOT *et al.*, 2004).

Figura 2 - Esquema do método imunoenzimático ELISA para anti- β 2GPI e ACL



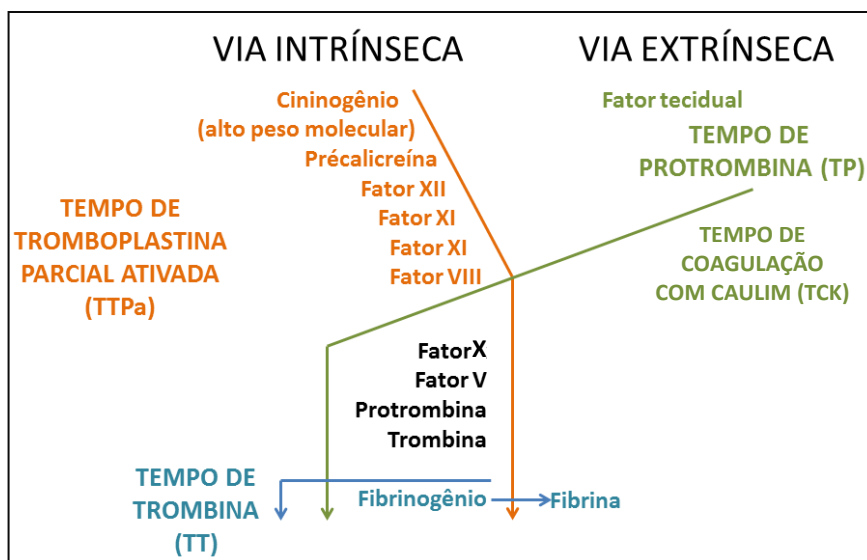
Fonte: (HANLY, 2003)

Para o AL, utiliza-se testes de coagulação como o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), o tempo de coagulação com Caulim (TCK) e tempo de veneno de cobra de Russel (dRVVT). O AL prolonga os testes de coagulação dependentes de fosfolípidios, se comportando como um inibidor adquirido da coagulação (LOUZADA *et. al.*, 1998; BODNAR *et. al.*, 2012).

Devido à natureza heterogênea do AL, é necessário mais de um teste diagnóstico. Geralmente são realizados dois ou mais testes para evitar resultados falso-positivos, pois nenhum deles tem sensibilidade de 100% (BODNAR

et. al., 2012; SANTAMARIA *et. al.*, 2005). Vários testes laboratoriais foram idealizados para demonstrar o anticoagulante lúpico, sendo que todos detectam a inibição *in vitro* das reações de anticoagulação (Figura 3) que são dependentes de fosfolípides (AZEVEDO, 2013).

Figura 3 - Esquema dos testes laboratoriais de coagulação plasmática: TTPa, TP e TT



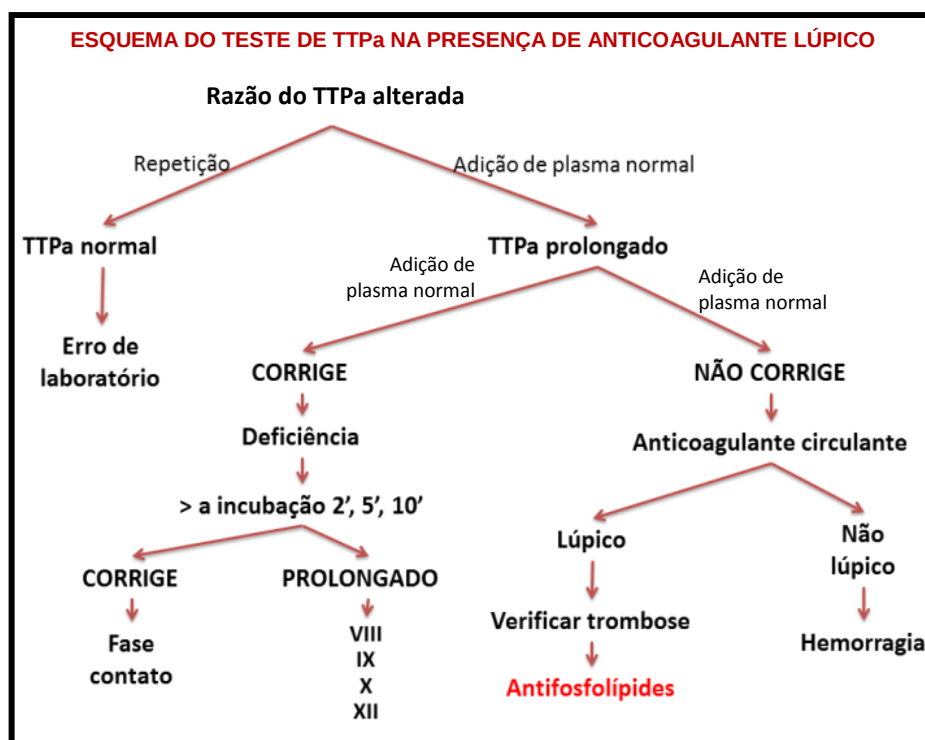
Fonte: Modificado de (AZEVEDO, 2013)

O TTPa é o teste de triagem mais utilizado para a pesquisa do AL, porém sua sensibilidade em pacientes portadores da SAF está em torno de 30 a 40%, o que pode resultar em valores normais (24 a 39 segundos), mesmo sendo o paciente portador de SAF (ADCOCK *et. al.*, 2008; SANTAMARIA *et. al.*, 2005). O teste consiste na utilização de um reagente que fornece um fosfolípido (cefalina), uma vez que o plasma utilizado é pobre em plaquetas e, conseqüentemente, não dispõe do lipídio plaquetário, um ativador de contato (ácido elágico) e cálcio (cloreto de cálcio), o qual foi removido por quelatação pelo uso do anticoagulante citrato de sódio. Portanto, quando o reagente TTPa (cefalina + ácido elágico) é adicionado a um plasma normal citratado determinará a ativação do fator XII, o qual por clivagem ativará o fator XI. A partir daí torna-se necessária a presença do cálcio para que ocorra a ativação dos outros fatores da coagulação. O tempo levado para a formação do coágulo de fibrina após a adição do cloreto de cálcio é medido em segundos e representa o tempo de tromboplastina parcial ativada (ADCOCK *et. al.*, 2008). Neste teste, é realizado o TTPa do paciente e do controle e, a seguir, pode-se

realizar a razão entre o TTPa do paciente e o do controle. Se essa razão estiver alterada, ou seja, acima do valor de referência diário, o teste é considerado positivo, isto é, indica a presença de AL. Se alterado para baixo do valor de referência diário, é considerado negativo e, se permanecer entre 1,0 - 1,3 é indeterminado, devendo ser repetido três meses depois, caso o paciente não esteja utilizando terapia anticoagulante (Figura 4) (GUERRA, 2014).

Paralelamente a realização do TTPa do paciente, já é feita uma diluição (1:1, v/v) do plasma do paciente com o plasma de indivíduo normal (controle) em que se houver deficiência de alguns dos fatores da coagulação, tal deficiência poderá ser corrigida com a adição do plasma controle. Mas, na SAF, essa correção não ocorre, pois existe uma diminuição dos fosfolípides disponíveis para ativar o fator X, visto que estes estarão ligados aos AAFs (LOUZADA *et. al.*, 1998).

Figura 4 - Esquema do teste de tempo de tromboplastina parcial ativada na presença de AL. Legenda: 2', 5', 10' = segundos; VIII, IX, X, XIII = fatores da coagulação



Fonte: Modificado de (GUERRA, 2014)

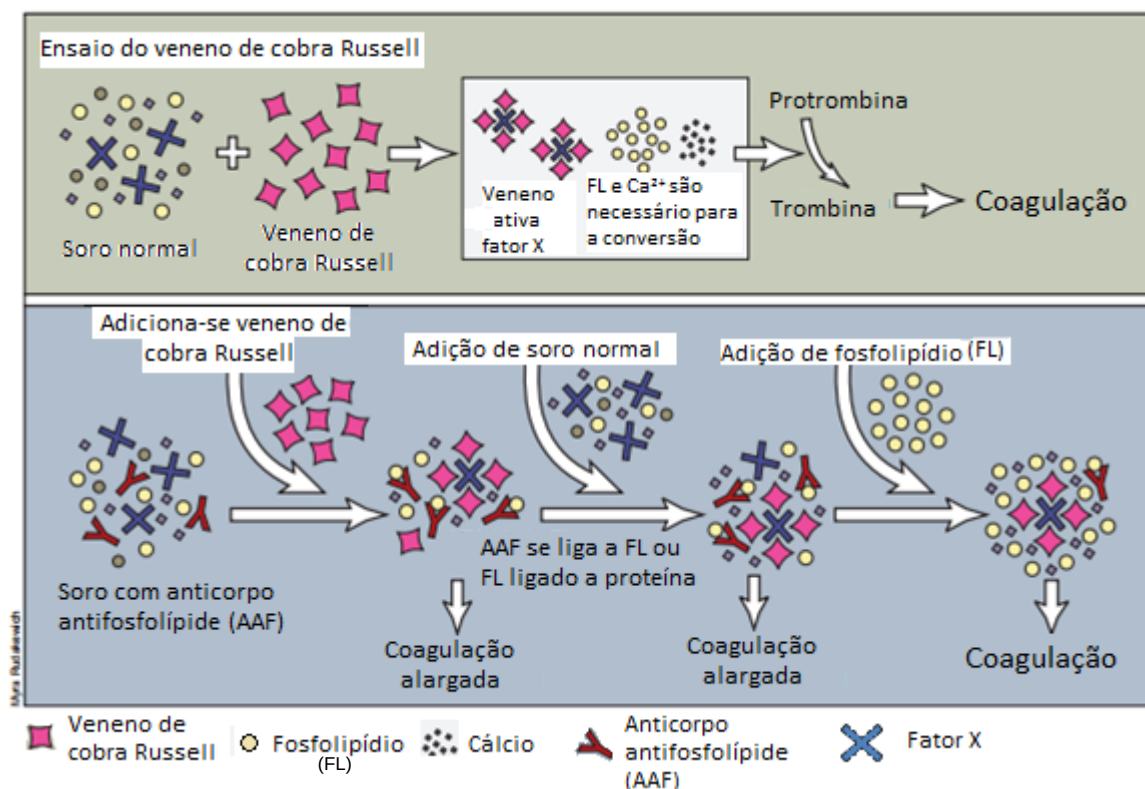
O tempo de coagulação com Caulim é outro método para detecção do AL, no entanto também é um teste inespecífico, que pode ser afetado pela concentração dos fatores da coagulação e pela presença de inibidores que não o anticoagulante

lúpico; além de ser uma técnica de custo elevado (SANTAMARIA *et. al.*, 2005). Este teste avalia a geração de fator Xa, e a ativação da protrombina por isso tem maior sensibilidade na detecção dos anticorpos direcionados contra a protrombina (CHIUSSO, 2005).

Entre os testes citados para o AL, o dRVVT é considerado o mais sensível (Figura 5). O dRVVT ativa diretamente o fator X da coagulação com formação de um coágulo de fibrina, o teste se prolonga na presença do AL porque interfere na estruturação do complexo protrombinase (BODNAR *et. al.*, 2012).

Em síntese, para detecção do anticoagulante lúpico é dividida em etapas: na primeira é observado o prolongamento do tempo de formação do coágulo em pelo menos um teste de coagulação fosfolípide dependente *in vitro*. A segunda etapa consiste em caracterizar a atividade inibitória do anticorpo, pela mistura do plasma do paciente com um *pool* de plasma normal (BODNAR *et. al.*, 2012; SANTAMARIA *et. al.*, 2005).

Figura 5 - Representação do teste de coagulação determinado pelo tempo de veneno de cobra de Russel (dRVVT)



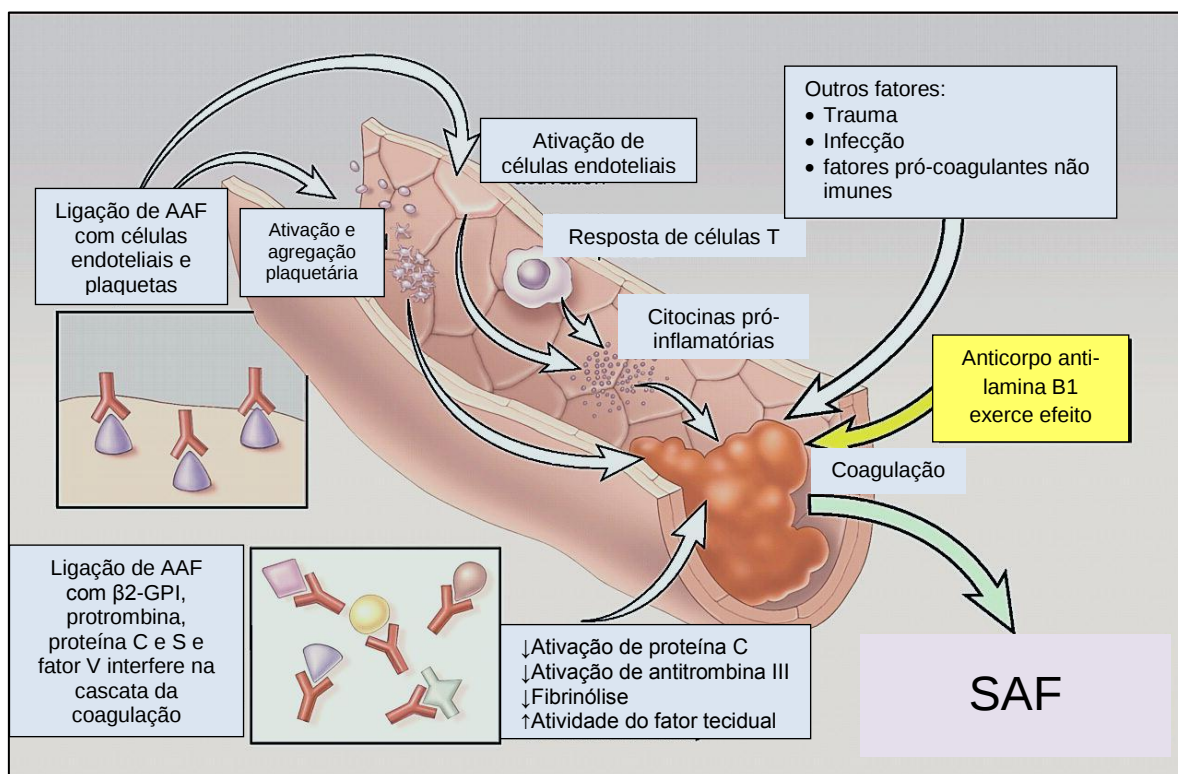
Fonte: (HANLY, 2003).

O AL é um inibidor tempo dependente. Caso o tempo de coagulação dos testes não seja corrigido após a mistura dos plasmas do paciente com plasma normal, caracteriza-se a presença do anticoagulante lúpico (BODNAR *et. al.*, 2012; SANTAMARIA *et. al.*, 2005).

1.4 Possíveis mecanismos de ação para o desenvolvimento da SAF

Existem diversos mecanismos para o desenvolvimento da fisiopatologia da SAF. Os AAFs podem se ligar a fosfolípidos de membrana das plaquetas, o que leva a um aumento de sua adesão e agregação. Os AAFs podem combinar-se com fosfolípidos da membrana das células endoteliais junto com anti β 2-GPI e induzir a ativação das células endoteliais, levando a alteração na expressão das moléculas de adesão, secreção de citocinas e metabolismo das prostaciclinas. Os AAFs podem interferir na interação das proteínas C e S da coagulação, afetando a formação do complexo controle da coagulação. Outro mecanismo é uma lesão e/ou disfunção da célula endotelial que também pode levar à diminuição da produção de fator relaxante derivado do endotélio e conseqüentemente aumentar a vasoconstrição e isquemia (Figura 6) (SANTAMARIA *et. al.*, 2005; HANLY, 2003).

Figura 6 - Possíveis mecanismos de ação para o desenvolvimento de SAF



Fonte: (HANLY, 2003)

1.4.1 SAF e hemostasia

O mecanismo pró-coagulante mediado pelos AAFs está relacionado à sua capacidade de interagir com proteínas ligantes de fosfolípidos expressas nas membranas de diferentes tipos de células. O complexo antígeno-anticorpo formado leva a ativação de uma via de sinalização para o núcleo, e dependendo de sua função, as células ativadas produzirão diferentes respostas, as quais podem contribuir para as diversas manifestações clínicas observada na SAF (MERONI, 2008).

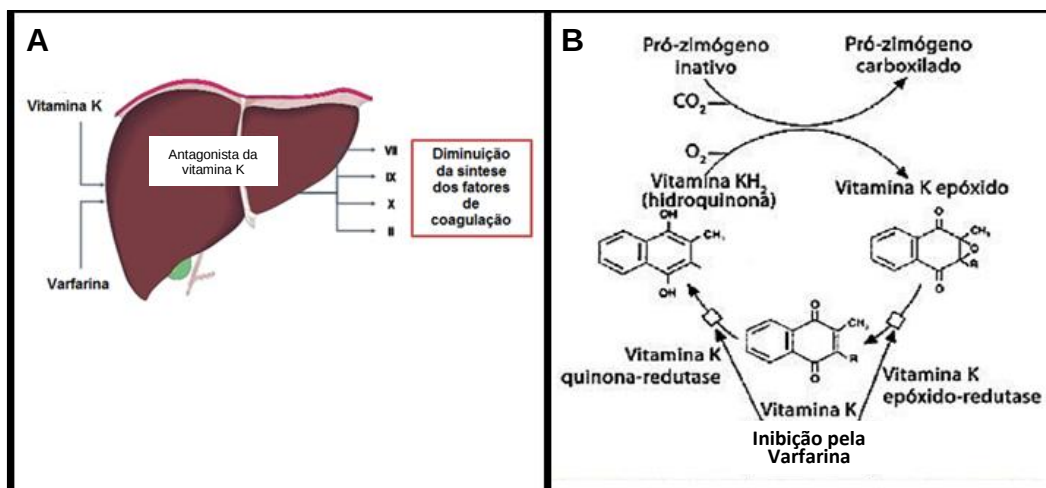
Na SAF todas as etapas do sistema de coagulação estão ativadas concomitantemente, favorecendo a formação da trombose, ou seja, existe um ambiente pró-trombótico. Isto parece ser resultado de diferentes vias, envolvendo inibição do sistema fibrinolítico, formação do coágulo e inibição dos mecanismos de anticoagulação (MERONI *et. al.*, 2008).

1.4.1.1 Anticoagulação oral

Após um episódio agudo de trombose o tratamento disponível é baseado em medicamentos antiagregantes e anticoagulantes orais em longo prazo que procuram evitar novos episódios de trombose arterial e/ou venosa (TRIPODI; GROOT; PENGO, 2011). Os principais anticoagulantes orais utilizados são os agentes cumarínicos (varfarina, acenocumarol, fluindiona, tiocloamarol, fenindiona) (Figura 7a) (RANG, 2001; KLACK; CARVALHO, 2006).

Os agentes cumarínicos são antagonistas da vitamina K, exercem sua ação inibindo a enzima hepática vitamina K epóxi-redutase. Esta inibição interfere na γ -carboxilação pós-tradução dos radicais de ácido glutâmico (glu) e nos fatores II, VII, IX e X da coagulação, retardando a síntese destes fatores (Figura 7b) (RANG, 2001; KLACK; CARVALHO, 2006).

Figura 7 - (A) Esquema de ação da varfarina (antagonista da vitamina K) no fígado e nos fatores de coagulação (B) Ciclo da vitamina K e sua inibição pela varfarina. CO₂ = gás carbônico; O₂ = oxigênio



Fonte: (BATLOUNI; RAMIRES, 2004)

1.4.2. Controle da RNI

O principal dilema do uso de anticoagulante na prática clínica é equilibrar a prevenção dos eventos trombóticos e o risco de complicações hemorrágicas. O controle do uso do anticoagulante é feito por meio do monitoramento da RNI a razão entre Tempo de Protrombina (TP) do controle e TP do paciente elevado ao Índice de

Sensibilidade Internacional (ISI). O ISI é determinado por cada fabricante para o seu reagente (Figura 8). Conforme a figura 8 o exemplo mostra um paciente dentro do alvo terapêutico (NCCLS, 1997; GUERRA, 2014).

O TP consiste na medida do tempo de coagulação do plasma após a adição de uma fonte de tromboplastina (fator III, fator tissular) e cálcio. O fator VII é ativado, formando um complexo (complexo fator tissular-Fator VIIa) que ativará os fatores IX e X. O fator Xa junto com os fosfolípidos do fator tissular, fator Va e cálcio formam o complexo ativador de protrombina que transforma a protrombina (fator II) em trombina (fator IIa). A trombina atua sobre o fibrinogênio transformando-o em fibrina (NCCLS, 1997).

De acordo com a quarta edição do *Guideline* de anticoagulação oral com varfarina, a recomendação de pacientes com síndrome antifosfolípide primária (SAFP) que fazem uso deste medicamento, é RNI de 2,5, chamado alvo terapêutico (KEELING *et. al.*, 2011). Na prática clínica preconiza-se que em indivíduos anticoagulados com agentes cumarínicos, a RNI deve estar entre 2,0 e 3,0, para pacientes que já apresentaram evento venoso e 3,0 e 4,0 para pacientes que já apresentaram evento arterial, podendo existir variações individuais que são estabelecidas de acordo com o acompanhamento clínico dos pacientes. Sendo assim níveis abaixo de 2,0 podem não estar protegendo os pacientes de novos episódios de trombose, em contrapartida, níveis de RNI maiores que 3,0 podem ocasionar eventos hemorrágicos. Assim o monitoramento do medicamento é muito importante, já que muitos outros medicamentos e até mesmo uma alimentação rica em vitamina K podem influenciar na RNI (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2008).

Figura 8 - Esquema e exemplo do cálculo de RNI. Legenda: TP - tempo de protrombina; ISI - Índice de sensibilidade internacional

$\text{RNI} = \left(\frac{\text{TP do paciente}}{\text{TP do Plasma Referência}} \right)^{\text{ISI}}$
Exemplo: TP indivíduo doente=29,4s TP indivíduo normal=14,8s ISI = 1,12 $\text{RNI} = \left(\frac{29,4}{14,8} \right)^{1,12}$ $= 1,98^{1,12} = 2,15$

Fonte: Modificado de (GUERRA, 2014)

1.4.2.1 Interações medicamentosas, alimentares e genéticas – nos agentes cumarínicos

Em indivíduos com doenças crônicas, como a SAFP, medicamentos como estatinas, omeprazol e ciclosporina são comumente utilizados, podendo existir interação destes fármacos com a varfarina (FONSECA, 2005).

As estatinas são agentes hipolipemiantes que exercem os seus efeitos por meio da inibição da HMG-CoA redutase, enzima fundamental na síntese do colesterol, levando a uma redução do colesterol tecidual e consequentemente, a um aumento na expressão dos receptores de lipoproteína de baixa densidade (LDL) (FONSECA, 2005). Os efeitos colaterais mais frequentes são o aumento das enzimas hepáticas e a mialgia (MANSUR *et. al.*, 2000).

O omeprazol é um inibidor de bomba protônica que tem como mecanismo de ação a inibição da bomba H^+/K^+ ATPase, responsável pela etapa final da secreção ácida gástrica. Reações adversas não são frequentes e, quando presentes, geralmente têm intensidade leve, desaparecendo com a continuação do tratamento ou após a suspensão do mesmo. As mais comuns são: cefaleia, astenia, diarreia, gastroenterite, dor muscular, reações alérgicas e púrpura ou petéquias (BRAGA *et al.*, 2011).

Em relação a influência da alimentação em pacientes anticoagulados com agente cumarínico, é preconizado que sua dieta não seja rica em alimentos que

tenham vitamina K, visto que a principal ação deste anticoagulante é inibir a formação de fatores que têm como elemento importante em sua síntese a vitamina K (Figura 9) (KLACK; CARVALHO, 2006).

Figura 9 - Alimentos ricos em Vitamina K



Fonte: (DICAS DE SAÚDE, 2014)

Além das interações com medicamentos e alimentos, outro elemento que pode interferir na anticoagulação oral é a existência de polimorfismo em receptores para varfarina. A varfarina é hidroxilada, por uma enzima hepática do citocromo P450, a *CYP2C9*, existem mais de 50 polimorfismos de nucleotídeos de base única - *single nucleotide polymorphism* (SNP) descritos nas regiões regulatórias e codificadoras do gene da *CYP2C9*. Estudos têm demonstrado que polimorfismos na *CYP2C9* (alelos 2 e 3) têm sido relacionados a maior susceptibilidade a complicações hemorrágicas com o tratamento com varfarina e ambos os alelos levam a uma redução na atividade enzimática. Assim, pacientes portadores de pelo menos uma dessas variantes do *CYP2C9* requerem menores doses de varfarina. Caso contrário, correm risco significativamente aumentado de sangramento. Entretanto, há forte evidência de que a genotipagem para polimorfismos da *CYP2C9* antes do início da terapia com varfarina auxilie o ajuste de dose para pacientes com

os alelos variantes, reduzindo as complicações associadas a este medicamento (METZGER *et. al.*, 2006).

Deste modo, a hipótese geral deste estudo foi verificar se a flutuação da RNI poderia estar relacionada com a frequência de novos eventos trombóticos e/ou no tipo do evento apresentado pelos pacientes com SAFP. Levando em consideração que o uso dos anticoagulantes orais é o tratamento de escolha para SAF, neste estudo pretende-se verificar a importância do controle da RNI nestes pacientes, com ênfase na associação entre as flutuações da RNI e a frequência de eventos trombóticos e/ou hemorrágicos, assim como as possíveis associações medicamentosas, comum nestes pacientes com doença crônica.

2 OBJETIVOS

Correlacionar a flutuação da RNI dos pacientes com SAFP e a frequência de novos eventos trombóticos, bem como os tipos de eventos. Verificar se existem associações entre as flutuações da RNI e a utilização de fármacos como estatinas e omeprazol que são fármacos frequentemente utilizados pelos pacientes com SAFP.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Casuística

3.1.1 População estudada

Foram incluídos 51 pacientes com SAFP definida de acordo com os critérios de Sidney, que fazem uso contínuo de varfarina sódica. Estes pacientes são atendidos no ambulatório do departamento de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

3.1.2 Aspectos éticos

O desenho do estudo foi analisado e aprovado pela Comissão de ética para análise de Projetos – CAPPesq (protocolo de pesquisa nº 0614/10). Somente foram incluídos neste estudo os pacientes que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

3.1.3 Levantamento de dados

Foi realizado um estudo retrospectivo, longitudinal e descritivo. Os dados foram coletados do prontuário eletrônico Prontmed do HCFMUSP considerando os dados no período de 2000 a 2014. As variáveis analisadas foram: idade, sexo, RNI, tipo de evento, tempo de doença, frequência do evento, dose de varfarina utilizada semanalmente (sendo 40 mg/semana a média de varfarina sódica utilizada pelos pacientes incluídos neste estudo) e uso de outras medicações com especial atenção para estatinas e omeprazol.

3.2 Análise estatística

Os dados obtidos foram planilhados e tabulados utilizando o programa Microsoft Excel 2010[®]. A avaliação das associações entre as variáveis de interesse foi realizada com o teste exato de Fisher, utilizando-se o programa GraphPad Prism.

Os dados contínuos estão apresentados sob forma de medidas de tendência central e os categóricos sob a forma de proporção. O nível de significância estatística foi $p < 0,05$.

4 RESULTADOS

A coleta dos dados deste estudo considerou as variáveis no período de 2000 a 2014 e foram incluídos 51 pacientes com SAFP. Dos pacientes incluídos, 38 (75%) eram do sexo feminino e 13 (25%) do sexo masculino, com idade variando entre 19 a 69 anos (mediana de 41 anos). O tempo de doença variou de 2 a 20 anos (mediana de 8 anos). Considerou-se o tempo de doença a partir do diagnóstico até o início do estudo (Figura 10). As comorbidades associadas mais prevalentes nestes pacientes foram: diabetes (6%) e hipertensão arterial (37%).

Com relação aos eventos apresentados pelos pacientes 55% apresentaram eventos venosos, 25% tiveram eventos arteriais e 20% apresentaram evento misto, ou seja, arterial e venoso junto (Figura 11). Os dados individuais dos 51 pacientes incluídos no estudo e as medidas de tendência central encontram-se em anexo (Anexo A).

Figura 10 - Distribuição da frequência relativa dos pacientes com SAFP incluídos no estudo em relação ao tempo de doença, dentro dos intervalos 2 a 5 anos, 6 a 10 anos e 11 a 20 anos de doença. Considerou-se o tempo de doença a partir do diagnóstico até o início do estudo

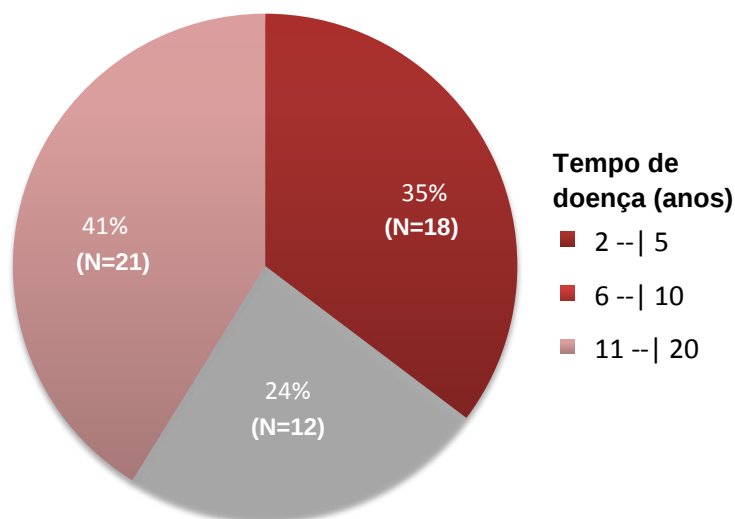
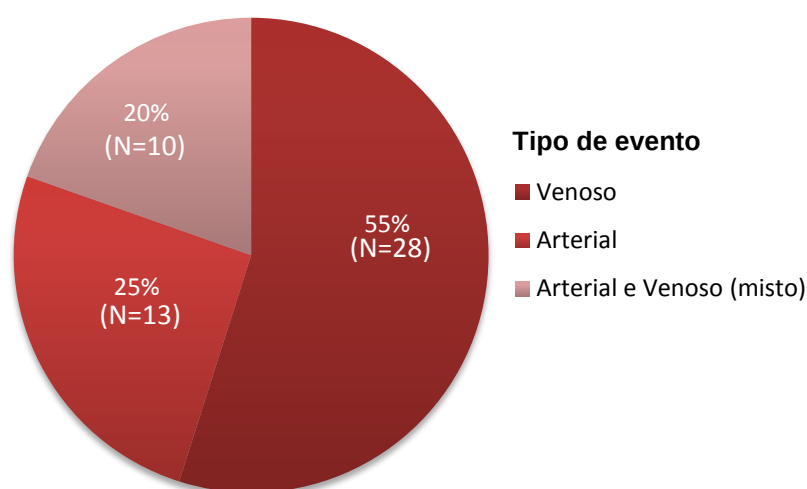


Figura 11 - Distribuição da frequência relativa dos eventos venoso, arterial e misto, nos pacientes com SAFP



Com relação ao uso de estatinas e omeprazol pelos pacientes com SAFP a distribuição da frequência relativa destes fármacos foram 27% para estatinas e 67% para omeprazol (Tabela 2). Os dados individuais dos 51 pacientes incluídos no estudo e as medidas de tendência central encontram-se em anexo (Anexo B).

Tabela 2 - Distribuição da frequência relativa do uso de estatinas e omeprazol

Fármacos estudados	Número de pacientes	Frequência relativa (%)
Estatinas	2	4
Omeprazol	34	66
Não faziam uso de estatinas e/ou omeprazol	3	6
Faziam uso de estatinas e omeprazol	12	24
Total	51	100

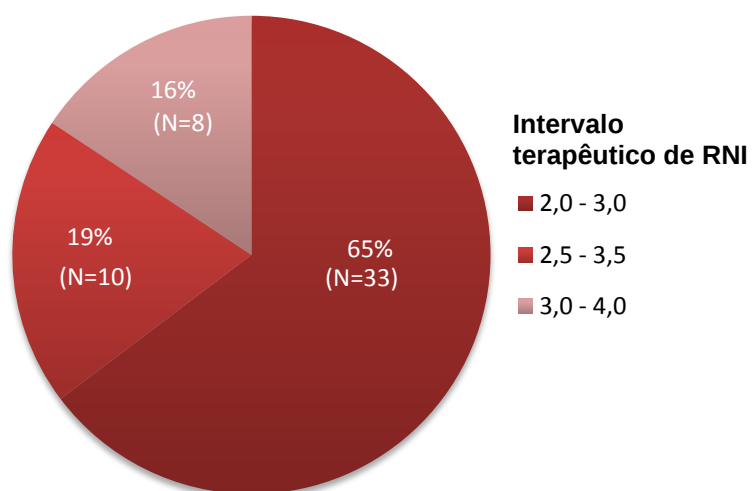
Realizou-se a análise das associações entre estatinas e omeprazol com a dose de varfarina sódica semanal utilizada pelos pacientes. (Tabela 3). Os dados individuais dos 51 pacientes incluídos no estudo e as medidas de tendência central encontram-se em anexo (Anexo F).

Tabela 3 - Associações entre estatinas e omeprazol com varfarina

Variáveis	Número de pacientes	P
Dose de varfarina $\geq$ 40 mg/sem		
Estatinas	9	1,00
Omeprazol	22	1,00
Total	31	
Dose de varfarina < 40 mg/sem		
Estatinas	5	1,00
Omeprazol	12	1,00
Total	17	

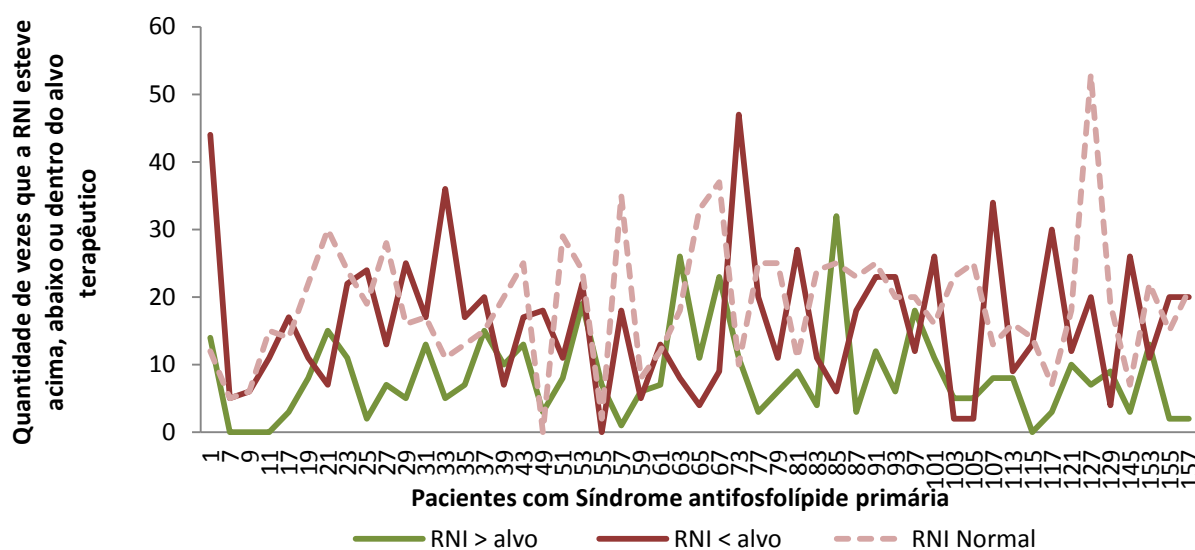
mg/sem: miligramas por semana

A distribuição da frequência relativa dos pacientes com SAFP inclusos no estudo, dentro dos intervalos terapêuticos de RNI: 2,0 – 3,0; 2,5 – 3,5 e 3,0 – 4,0 (Figura 12).

Figura 12 - Distribuição da frequência relativa dos pacientes com SAFP incluídos no estudo, dentro dos intervalos de RNI (2,0 – 3,0; 2,5 – 3,5 e 3,0 – 4,0)

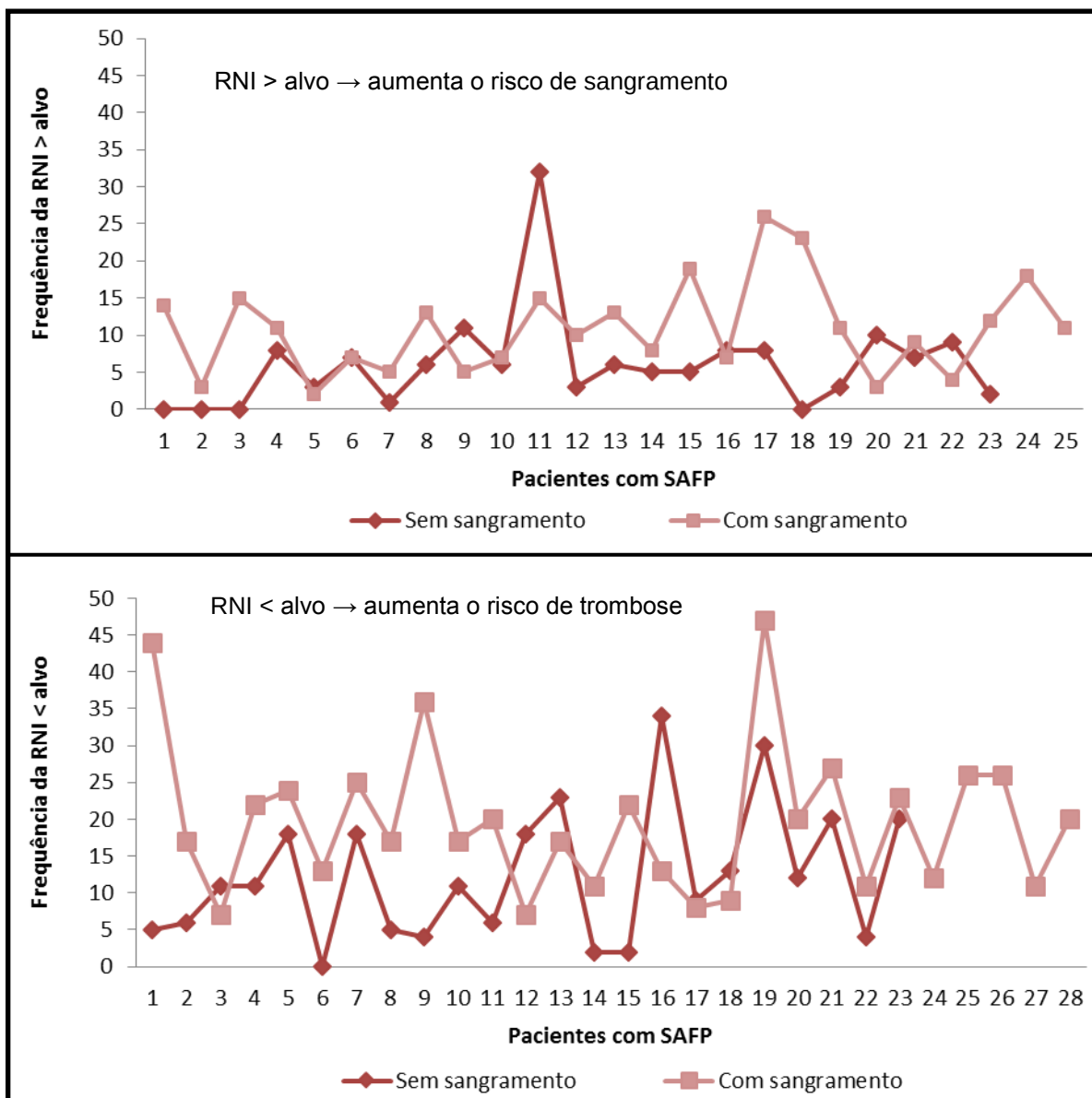
A quantidade de vezes que o paciente esteve acima, abaixo ou dentro do alvo terapêutico da RNI, durante o período estudado (2000 a 2014), está representado sob forma de gráfico (Figura 13). A mediana de RNI fora do alvo é 22, variando de 5 a 58 vezes. Os dados individuais relacionados a RNI dos 51 pacientes inclusos no estudo encontram-se dispostos em anexos (Anexo C).

Figura 13 - Gráfico de linhas demonstrando a quantidade de vezes que cada paciente esteve acima, abaixo ou dentro da RNI alvo, durante o período estudado



Realizamos a análise das associações dos eventos de sangramento com a RNI maior e menor que o alvo. Verificamos flutuações tanto nos pacientes que já tiveram eventos de sangramento, quanto nos que não tiveram. As flutuações foram mais acentuadas nos indivíduos que tiveram evento de sangramento (Figura 14).

Figura 14 - Análise das RNIs versus eventos de sangramento dos 51 pacientes. (A) Gráfico demonstrando a quantidade de vezes que os pacientes estiveram acima da RNI alvo, comparando os pacientes com eventos de sangramento e os sem eventos de sangramento, durante o período estudado. (B) Gráfico demonstrando a quantidade de vezes que os pacientes estiveram abaixo da RNI alvo, comparando os pacientes com eventos de sangramento e os sem eventos de sangramento, durante o período estudado



Foram realizadas as análises das associações entre a RNI dos pacientes e as variáveis qualitativas de interesse. Foi possível verificar uma associação significativa entre as variáveis RNI menor que o alvo terapêutico e a dose de varfarina maior ou igual a 40 mg/semana ($p < 0,0001$) (Tabela 4). As tabelas de contingência 2x2 que foram construídas estão dispostas no anexo (Anexo D).

Tabela 4 - Análise das associações entre a RNI* e as variáveis qualitativas estudadas dos pacientes com Síndrome antifosfolípide primária

Variáveis	Pacientes com SAFP (N)	P
Eventos arteriais		
RNI > alvo	13	1,0000
RNI < alvo	12	0,3171
Eventos venosos		
RNI > alvo	26	1,0000
RNI < alvo	28	0,3171
Eventos mistos (venoso e arterial junto)		
RNI > alvo	8	0,1682
RNI < alvo	10	1,0000
Omeprazol		
RNI > alvo	31	1,0000
RNI < alvo	33	1,0000
Estatina		
RNI > alvo	14	0,5647
RNI < alvo	14	1,0000
Tempo de doença – 2 a 5 anos		
RNI > alvo	15	0,1200
RNI < alvo	18	1,0000
Tempo de doença – 6 a 10 anos		
RNI > alvo	11	1,0000
RNI < alvo	12	1,0000
Tempo de doença – 11 a 20 anos		
RNI > alvo	21	0,1336
RNI < alvo	20	0,4118
Dose de Varfarina < 40mg por semana		
RNI > alvo	16	0,6070
RNI < alvo	18	1,0000
Dose de Varfarina ≥ 40mg por semana		
RNI > alvo	31	0,6070
RNI < alvo	32	<0,0001
IMC** normal		
RNI > alvo	12	1,0000
RNI < alvo	13	1,0000
IMC** alto		
RNI > alvo	35	1,0000
RNI < alvo	37	1,0000

*RNI Razão normalizada internacional

**IMC índice de massa corpórea - Normal: entre 18,5 e 25; Alto: acima de 24,9 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

Obs: neste estudo nenhum paciente apresentou IMC abaixo do normal.

Utilizamos o teste exato de Fisher ($p < 0,05$).

Em relação ao evento sangramento foram realizadas análises das associações com as variáveis qualitativas estudadas em pacientes com SAFP

(Tabela 5). As tabelas de contingência 2x2 que foram construídas estão dispostas no anexo (Anexo E). Não estudamos a associação do evento retrombose, pois a frequência foi muito baixa (2%).

Tabela 5 - Análise das associações entre sangramento e as variáveis qualitativas

Sangramento	Pacientes com SAFP (N)	P
Evento		
Venoso	28	0,4604
Arterial	13	1,0000
Misto (arterial e venoso junto)	10	0,4801
Dose de varfarina por semana		
< 40mg	18	0,7694
≥ 40 mg	33	0,7694
Número de eventos		
Até 3 eventos	44	0,3009
Mais que 3 eventos	7	0,3009
Gênero		
Masculino	13	0,5294
Feminino	38	0,5294
Fármacos estudados		
Estatina	14	1,0000
Omeprazol	34	1,0000
RNI		
> alvo	47	0,0101
< alvo	50	0,4510
Tempo de doença		
1 a 5 anos	18	0,1409
6 a 10 anos	12	0,5095
11 a 20 anos	21	0,5281
IMC**		
Normal	13	0,2071
Alto	38	0,2071

*RNI Razão normalizada internacional

**IMC índice de massa corpórea - Normal: entre 18,5 e 25; Alto: acima de 24,9 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

Obs: no estudo não existem pacientes com o IMC abaixo do normal.

Utilizamos o teste exato de Fisher ($p < 0,05$).

Nesta análise verificamos uma associação significativa entre o evento de sangramento e a RNI maior que o alvo ($p=0,0101$).

5 DISCUSSÃO

A SAFP é uma doença crônica em que o organismo passa a produzir AAF, estes afetam a coagulação sanguínea levando a formação de coágulos que podem obstruir a passagem de sangue nas veias e artérias, que é a chamada trombose (LOUZADA *et. al.*, 1998; NOVAES, 2003). Como dito, após um episódio agudo de trombose o tratamento é baseado em medicamentos antiagregantes e anticoagulantes orais como a varfarina sódica que é um antagonista da vitamina K (TRIPODI; GROOT; PENG, 2011).

Estudos mostram a existência de novos anticoagulantes orais que demonstram eficácia semelhante aos antagonistas da vitamina K, possuem baixo risco de sangramento e não necessitam de monitoramento por apresentarem baixa interação com outros fármacos e alimentos, como os inibidores diretos do fator Xa e os inibidores diretos da trombina. Apesar dessas vantagens, os antagonistas da vitamina K ainda são os mais utilizados devido a experiência de seu uso, possibilidade de monitorização por meio do controle da RNI, pelo baixo custo do medicamento, por ter uma meia-vida mais curta que outros anticoagulantes orais e por possuir uma substância para reversão de seu efeito, a vitamina K (COPÊS, 2012).

O monitoramento da RNI é importante para evitar novos eventos trombóticos e/ou sangramento (CLÉ *et. al.*, 2010). A quarta edição do *Guideline* de anticoagulação oral com varfarina recomenda que o alvo terapêutico dos pacientes com SAFP seja RNI igual 2,5. Na prática clínica preconiza-se que a RNI esteja em uma faixa terapêutica entre 2,0 e 3,0, para pacientes que já apresentaram eventos venosos e 3,0 e 4,0 para pacientes que já apresentaram eventos arteriais, podendo existir variações individuais que são estabelecidas de acordo com o acompanhamento clínico dos pacientes. (KEELING *et. al.*, 2011).

Estudos anteriores, de pacientes que tiveram eventos tromboembólicos, mencionam a existência das flutuações da RNI e mostram que suas oscilações podem estar relacionadas ao aparecimento de novos eventos trombóticos e/ou eventos de sangramento e hemorragia (CLÉ *et. al.*, 2010). Estas flutuações estão, na maioria dos casos, relacionadas à falta de disciplina dos pacientes com o tratamento e das interações medicamentosas e alimentares (CLÉ *et. al.*, 2010).

De acordo com a análise da relação dos eventos de sangramento com a frequência da RNI maior e menor que o alvo terapêutico, verificamos que as flutuações existem e que na maioria das vezes os pacientes estiveram abaixo do alvo terapêutico, correndo o risco de ter um evento trombótico.

Um dos objetivos deste estudo foi correlacionar as flutuações da RNI dos pacientes com SAFP com a frequência de novos eventos trombóticos. Os nossos resultados mostraram que a frequência de retrombose entre os pacientes com SAFP incluídos neste estudo em uso contínuo de varfarina foi de 2%. Outros estudos de pacientes com doenças vasculares que faziam uso contínuo de varfarina também mostraram baixa frequência de retrombose ou até mesmo, nenhum novo evento trombótico (SANTOS *et.al.*, 2006). Está descrito na literatura que as flutuações podem estar relacionadas aos eventos de retrombose, porém são mais comuns as flutuações da RNI estarem acima do alvo terapêutico, tendo relação com eventos de sangramento e não de trombose (FRANCO, 2002).

Além de analisar a ocorrência de novos eventos (trombose e/ou sangramento), realizamos a análise das possíveis associações entre as flutuações da RNI e os tipos de eventos, ou seja, venoso, arterial ou misto. Para isso, foram realizadas as análises das associações das RNI fora do alvo terapêutico indicado, tanto acima quanto abaixo, com cada um dos tipos de eventos: arterial, venoso e misto. Esta análise não foi estatisticamente significativa.

De acordo com a literatura, alguns fármacos frequentemente utilizados por pacientes com SAFP, podem apresentar interações com a varfarina. Em relação à interação do omeprazol e das estatinas, estudos mostram uma alta probabilidade de esses fármacos potencializarem o efeito da varfarina. No nosso estudo não encontramos associações significantes entre estes medicamentos (omeprazol e estatinas) e as variáveis estudadas (CLÉ *et. al.*, 2010). Porém os pacientes tiveram uma porcentagem aumentada de sangramento quando RNI estava acima do alvo.

O fato deste estudo não ter encontrado associações entre as concentrações de varfarina e os fármacos omeprazol e estatinas talvez possa estar relacionada com a casuística do estudo ser pequena (N=51). No entanto, é importante ressaltar que a SAF é uma síndrome de baixa incidência, o que torna o número de pacientes incluídos no estudo, uma casuística importante.

Neste estudo verificou-se uma associação significativa entre pacientes que utilizam doses de varfarina sódica maiores ou iguais a 40 miligramas por semana e

que já estiveram com a RNI abaixo do alvo terapêutico ($p < 0,0001$). Verificamos em nosso estudo uma associação significativa entre a existência de eventos de sangramento e pacientes que já estiveram com a RNI maior que o alvo terapêutico ($p = 0,0101$). Estes resultados corroboram com os descritos em estudos anteriores em que a RNI abaixo do alvo terapêutico oferece risco de retrombose, assim como RNI acima do alvo terapêutico pode culminar em sangramentos e possível hemorragia (HAM *et. al.*, 2012).

Além da RNI acima do alvo terapêutico, fatores como: hipertensão, alcoolismo, estar no primeiro ano do uso de anticoagulantes, ter idade avançada, ser do gênero feminino, podem aumentar o risco de sangramento (MAKRIS; WATSON, 2001). Por esses motivos, indica-se um rigoroso acompanhamento da dose de varfarina sódica utilizada pelos portadores de SAF, por meio do monitoramento da RNI, visto que sangramentos podem vir a se tornar uma hemorragia e dependendo da intensidade e local do evento, podem ser necessários procedimentos de transfusão de concentrado de hemácias ou intervenção cirúrgica, podendo até mesmo levar ao óbito (MAKRIS; WATSON, 2001).

Embora a primeira descrição sobre SAF tenha ocorrido em 1987, a literatura relacionada à SAF ainda está escassa devido a sua baixa frequência na população. Apesar de novos estudos ainda serem extremamente necessários, nossos resultados confirmam dados de estudos anteriores com pacientes que fazem tratamento anticoagulante, sobre a importância na manutenção da RNI. Ainda que seja trabalhoso, deve-se orientar os pacientes e seus familiares sobre os riscos e benefícios do tratamento adequado, visto que um tratamento correto colabora em grande parte para uma melhoria na qualidade de vida destes pacientes.

6 CONCLUSÕES

Nossos resultados permitem concluir que:

- As flutuações da RNI dos pacientes deste estudo não tiveram associação com a existência de novos eventos trombóticos;
- Existe uma associação entre a utilização de doses de varfarina sódica semanal maiores ou iguais a 40 miligramas e a RNI maior que o alvo terapêutico corroborando com novos eventos de sangramento;
- Existe uma associação entre os eventos de sangramento e a RNI maior que o alvo terapêutico;
- Não foi possível verificar associações da utilização de varfarina sódica com as estatinas e o omeprazol, que são medicamentos comumente utilizados por pacientes com doenças crônicas, como a SAF.

REFERÊNCIAS

ADCOCK, D. M. et al. Collection, transport, and processing of blood specimens for testing plasma based coagulation assays: approved guideline – Fifth edition. **Clinical and laboratory standards institute**, Wayne, v. 28, n. 5, p.1-33, fev. 2008.

AZEVEDO, M. R. **Hemostasia**. 2013. Disponível em: <<http://pt.slideshare.net/mariareginaazevedo/hemostasia-27544655>>. Acesso em: 17 set. 2015.

BATLOUNI, M.; RAMIRES, J. A. F. Farmacologia e terapêutica cardiovascular. **2. São Paulo: Editora Atheneu, 2004. 611p.**

BODNAR, M. et al. Diagnóstico Laboratorial da Síndrome Antifosfolípido. **Journal Of Biotechnology And Biodiversity**, Curitiba, v. 3, n. 4, p.108-116, nov. 2012. Disponível em: <<http://revista.uft.edu.br/index.php/JBB/article/viewFile/381/264>>. Acesso em: 15 out. 2014.

BRAGA, M. P. et al. Inibidores da bomba de prótons: Revisão e análise farmacoeconômica. **Saúde Santa Maria**, Santa Maria, v. 37, n. 2, p.19-32, maio 2011. Disponível em: <<http://cascavel.ufsm.br/revistas/ojs-2.2.2/index.php/revistasauade/article/viewFile/2963/2655>>. Acesso em: 15 mar. 2015.

CHIUSO, F.; FERRARI, I. C.; SANTOS, I. A. T.. **Avaliação do desempenho dos reagentes do tempo de tromboplastina parcial ativada utilizados para detectar o anticoagulante lúpico**. J. Bras. Patol. Med. Lab. [online]. 2005, vol.41, n.3, pp. 159-164. ISSN 1676-2444. <http://dx.doi.org/10.1590/S1676-24442005000300004>.

CLÉ, D. V. et al. Anticoagulação em pacientes hospitalizados. **Revista da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e do Hospital das Clínicas da FMRP Universidade de São Paulo**, Ribeirão Preto, v. 17, n. 107, p.107-116, dez. 2010.

COPÊS, F. S. **Avaliação da estabilidade de anticoagulação entre a varfarina e a femprocumona**. 2012. 62 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Puc, Porto Alegre, 2012.

CRIADO, P. R. et al. Livedo reticular: classificação, causas e diagnósticos diferenciais. **Acta Reumatol Port**.Salvador, p. 218-225. dez 2012.

DEVREESE, K.; HOYLAERTS, M. F. Challenges in the Diagnosis of the Antiphospholipid Syndrome. **ClinicalChemistry**. Ghent, p. 930-940. fev. 2010. Disponível em: <<http://www.clinchem.org/content/56/6/930.full.pdf+html>>. Acesso em: 01 dez. 2014.

DICAS DE SAÚDE (Org.). **Vitamina K: Vitamina K – Quais são as melhores Fontes ?**. 2014. Disponível em: <<http://www.saudedica.com.br/vitamina-k/>>. Acesso em: 15 maio 2015.

FONSECA, F. A. H. **Farmacocinética das estatinas**. *Arq. Bras. Cardiol.*[online]. 2005, vol.85, suppl.5, pp. 9-14. ISSN 0066-782X.

FRANCO, V. M. F. **Efeito da vitamina K da dieta na anticoagulação oral crônica: evidências prospectivas observacionais e randomizadas**. 2002. 76 f. Tese (Mestrado) – Curso de Nutrição, UFRGS, Porto Alegre, 2002.

GROOT, P. G. et al. Beta2-glycoprotein and LDL-R family members. **Thrombosis Research**. Sidney, p. 51-61. mar. 2004. Disponível em: <<file:///C:/Users/Giovanna/Downloads/02e7e5203ef270161e000000.pdf>>. Acesso em: 30 mar. 2015.

GUERRA, J. C. C. et al. Implantação do serviço do farmacêutico clínico vertical na profilaxia do tromboembolismo venoso em pacientes clínicos hospitalizados. **Einstein (São Paulo)**, São Paulo, v. 12, n. 1, p. 27-30, Mar. 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082014000100007&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: on 11 mai 2015

HAM, V.D. et al. The patterns of anticoagulation control and the risk of stroke, bleeding and mortality in patients with non-valvular atrial fibrillation. **Journal Of Thrombosis And Haemostasis**, Londres, v. 11, n. 1, p.107-115, nov. 2013.

HANLY, J. G. Antiphospholipid syndrome: an overview. **Canadian Medical Association Or Its Licensors**, Halifax, v. 13, n. 168, p.1675-1682, jun. 2013.

HARRIS, E. N. Antiphospholipid antibodies. **British Journal Of Haematology**. Louisville, p. 1-9. jun. 1990.

KEELING, D. et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin – fourth edition. **British Journal Of Haematology**, Sheffield, v. 154, n. 3, p.311-324, 14 jun.

2011. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2011.08753.x/pdf>>. Acesso em: 01 dez. 2014.

KLACK, K.; CARVALHO, J. F. Vitamina K: Metabolismo, Fontes e Interação com o Anticoagulante Varfarina. **Rev Bras Reumatol**, São Paulo, v. 46, n. 6, p.398-406, nov. 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbr/v46n6/07.pdf>>. Acesso em: 25 mar. 2015.

LOUZADA JUNIOR, P. et al. SÍNDROME DO ANTICORPO ANTIFOSFOLÍPIDE. **Revista da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto**, Ribeirão Preto, v. 31, n. 2, p.305-315, jun. 1998. Disponível em: <http://revista.fmrp.usp.br/1998/vol31n2/sindrome_anticorpo_antifosfolipide.pdf>. Acesso em: 15 out. 2014.

MAKRIS, M.; WATSON, H. G.. The management of coumarin-induced over-anticoagulation. **British Journal Of Haematology**. Oxford, p. 271-280. ago. 2001.

MANSUR, A. P. et al. Prescrição e Aderência das Estatinas em Pacientes com Doença Arterial Coronariana e Hipercolesterolemia. **Arq Bras Cardiol**, São Paulo, v. 76, n. 2, p.111-114, abr. 2001. Disponível em: <<http://publicacoes.cardiol.br/abc/2001/7602/7602002.pdf>>. Acesso em: 15 mar. 2015.

MERONI, P. L. et al. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. **Nature Reviews Rheumatology**, -, v. 7, n. 8, p.330-339, fev. 2008.

METZGER, I. F.; SOUZA-COSTA, D. C.; TANUS-SANTOS, J. E. FARMACOGENÉTICA: PRINCÍPIOS, APLICAÇÕES E PERSPECTIVAS. **Medicina (Ribeirão Preto. Online)**, Brasil, v. 39, n. 4, p. 515-521, dez. 2006. ISSN 2176-7262. Disponível em: <<http://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/402/403>>. Acesso em: 24 Mai. 2015. doi:<http://dx.doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v39i4p515-521>.

MIGUEL JUNIOR, A. **Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide (SAF) nos abortos de repetição**. 2012. Disponível em: <<http://www.medicinageriatrica.com.br/2012/11/26/sindrome-antifosfolipidica-nos-abortos-de-repeticao/>>. Acesso em: 18 maio 2015.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Org.). Dicas em saúde – Obesidade. 2009. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/dicas/215_obesidade.html> Acesso em: 20 junho 2015.

NCCLS. Determination of factor coagulant activities; Approved Guideline. **National Committee for Clinical Laboratory Standards**, Wayne, v. 17, n. 4, p 1-21, abr. 1997.

NOVAES, G. S. Síndrome antifosfolípide. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, Sorocaba, v. 5, n. 1, p.12-17, jun. 2003. Disponível em: <<http://revistas.pucsp.br/index.php/RFCMS/article/viewFile/116/60>>. Acesso em: 12 nov. 2014.

O'MEARA, S. et al. Systematic reviews of wound care management: (3) antimicrobial agents for chronic wounds; (4) diabetic foot ulceration. **Health Technology Assessment**. Southampton, p. 1-233. jan. 2001.

RANG, H. P. et al. **Farmacologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2003. 904 p.

SANTAMARIA, J. R. et al. Síndrome antifosfolípide. **Educação Médica Continuada**, Curitiba, v. 3, n. 80, p.225-239, maio 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abd/v80n3/v80n3a02.pdf>>. Acesso em: 07 nov. 2014.

SANTOS, F. C. et al. Complicações da terapia anticoagulante com warfarina em pacientes com doença vascular periférica: estudo coorte prospectivo. **Jornal Vascular Brasileiro**. Botucatu, p. 194-202. out. 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jvb/v5n3/v5n3a07.pdf>>. Acesso em: 10 ago. 2015.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA (Brasil) (Org.). **Síndrome Antifosfolípide**. 2008. Disponível em: <http://www.reumatologia.com.br/index.asp?Perfil=&Menu=DoencasOrientacoes&Pagina=reumatologia/in_doencas_e_orientacoes_resultados.asp>. Acesso em: 18 nov. 2014.

TRIPODI, A.; GROOT, P. G. de; PENGO, V.. Antiphospholipid syndrome: laboratory detection, mechanisms of action and treatment. **Journal Of Internal Medicine**. Padua, p. 110-122. 11 mar. 2011. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2796.2011.02362.x/pdf>>. Acesso em: 01 dez. 2014.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Tabela dos dados antropométricos e características clínicas dos pacientes com SAFP

Nº	Nome	Gênero (M/F)	Idade (anos)	IMC (kg/m ²)	Tempo de doença (anos)	Evento
1	ADSC	F	36	30	10	TVP/TEP/AVCi
7	LCDSR	F	19	27	3	Trombose superficial/tromboflebite/AVCi
9	MJD	M	34	30	4	TVP/trombose arterial pulmonar
11	PFS	F	33	32	5	TEP
17	MEN	F	41	26	4	TEP
19	PDSM	F	23	24	4	TVP
21	DDOSV	F	53	18	14	TVP/AVC
23	TRGM	F	55	38	11	TVP+TEP/AVC
25	EAACB	F	31	30	7	TVP
27	DGV	F	69	35	6	TVP
29	JDSF	F	38	29	15	TVP
31	ENHDS	F	34	39	4	TVP
33	SCTFDS	F	43	59	11	TVP/AVCi
35	ADFM	F	50	28	6	TVP
37	NAFM	F	56	30	8	TVP/trombose MSD
39	DRDS	M	41	29	11	TVP
43	VNP	F	44	19	11	AVCi/AIT
49	JRMM	M	64	23	2	AVCi
51	MHCZ	F	50	36	17	TVP
53	WMS	F	57	28	7	TVP
55	RAR	M	42	27	20	AVCi
57	RMNP	F	53	26	15	AVCi
59	VV	F	46	23	11	Tromboflebite MI/TVP
61	LHNLL	F	48	23	2	Trombose aorta abdominal
63	LCDM	M	64	29	4	AVCi múltiplos
65	LCBP	F	59	22	5	Trombose arterial com componente de aterosclerose/ Trombocitemia essencial
67	MV	F	44	48	11	AVCi
73	MLAQ	F	34	33	8	TVP + TEP/AVCi
77	OJDS	M	54	31	15	TVP/TEP
79	JGDC	F	45	26	13	AVCi
81	VSG	F	49	44	3	TVP/TEP
83	VSDN	M	34	27	6	TVP/IAM
85	IMAS	F	56	25	20	Trombose MSE
87	MDCDSS	F	41	22	16	TVP
91	SC	M	54	24	20	TVP/tromboflebite safena/tromboflebite total safena
93	LRSDS	F	30	23	4	Livedo racemoso + Pele com vasos trombosados
97	FDSNJ	M	52	28	2	AVCi
101	MRGR	F	56	24	4	Trombose MSD
103	MDCDS	F	23	28	2	TEP
105	EFF	F	41	24	12	TVP
107	PDCSM	F	26	36	7	TVP
113	ANDC	F	37	26	5	TVP
115	SF	F	25	22	8	TVP/trombose MID
117	AGB	M	41	30	6	TVP/trombose MS
121	JFDM	F	36	26	16	TVP
127	GVCDS	M	23	27	4	Trombose SNC
129	RAP	M	29	27	5	TVP
145	ETS	F	39	30	11	TVP
153	RR	F	65	28	18	AVCi
155	CRCS	F	38	31	13	TVP
157	CSDC	M	40	26	10	Cerebral venoso
Média			43	29	9	
Desvio padrão			12	7	5	
Mediana			41	28	8	
Mínimo			19	18	2	
Máximo			69	59	20	

TVP: trombose venosa profunda; TEP: tromboembolismo pulmonar; AVCi: acidente vascular isquêmico; AIT: ataque isquêmico transitório; MI: membro inferior; IAM: infarto agudo do miocárdio; MSE: membro superior esquerdo; MSD: membro superior direito; MID: membro inferior direito; MS: membro superior; SNC: sistema nervoso central.

Nº: Número de entrada do paciente no estudo (sequencial ímpar)

APÊNDICE B – Tabela do uso de medicamentos (varfarina, estatina e omeprazol) pelos pacientes com SAFP

Nº	Nome	Outros fármacos				Anticoagulante	
		Estatina (N/S)	Dose (mg/dia)	Omeprazol (N/S)	Dose (mg/dia)	Varfarina (N/S)	Dose (mg/sem)
1	ADSC	N	0	S	40	S	50
7	LCDSR	N	0	N	0	S	47,5
9	MJD	N	0	S	20	S	52,5
11	PFS	N	0	S	20	S	37,5
17	MEN	N	0	S	20	S	46,25
19	PDSM	N	0	N	0	S	30
21	DDOSV	N	0	S	20	S	35
23	TRGM	S	10	S	40	S	35
25	EAACB	N	0	S	20	S	50
27	DGV	N	0	N	0	S	30
29	JDSF	N	0	S	20	S	52,5
31	ENHDS	N	0	S	20	S	60
33	SCTFDS	N	0	N	0	S	105
35	ADFM	S	60	S	40	S	47,5
37	NAFM	N	0	S	40	S	50
39	DRDS	N	0	N	0	S	20
43	VNP	N	0	S	40	S	32,5
49	JRMM	S	20	S	40	S	30
51	MHCZ	N	0	N	0	S	87,5
53	WMS	N	0	S	80	S	50
55	RAR	N	0	S	20	S	40
57	RMNP	N	0	S	20	S	52,5
59	VV	N	0	N	0	S	26,25
61	LHNLL	S	40	S	40	S	42,5
63	LCDM	N	0	S	40	S	37,5
65	LCBP	S	10	S	20	S	35
67	MV	N	0	S	80	S	100
73	MLAQ	N	0	S	20	S	75
77	OJDS	S	20	S	40	S	55
79	JGDC	S	10	S	20	S	32,5
81	VSG	S	10	S	40	S	50
83	VSDN	S	10	S	20	S	52,5
85	IMAS	N	0	N	0	S	27,5
87	MDCDSS	N	0	S	40	S	52,5
91	SC	S	20	N	0	S	52,5
93	LRSDS	N	0	S	20	S	35
97	FDSNJ	N	0	N	0	S	47,5
101	MRGR	S	20	S	40	S	40
103	MCDCS	N	0	S	40	S	92,5
105	EFF	N	0	S	20	S	45
107	PDCSM	N	0	N	0	S	65
113	ANDC	S	0	N	0	S	40
115	SF	N	0	S	20	S	22,5
117	AGB	S	10	S	20	S	40
121	JFDM	N	0	N	0	S	32,5
127	GVCDS	S	10	S	40	S	20
129	RAP	N	0	S	20	S	21,25
145	ETS	N	0	N	0	S	122,5
153	RR	N	0	N	0	S	57,5
155	CRCS	N	0	N	0	S	65
157	CSDC	N	0	N	0	S	70

(N/S) Não/Sim – referente ao uso ou não do fármaco pelo paciente

Nº: Número de entrada do paciente no estudo (sequencial ímpar)

Mg/sem: miligramas de medicamento tomado semanalmente pelos pacientes.

APÊNDICE C – Tabela da RNI (razão normalizada internacional) alvo e o número de vezes que cada paciente esteve acima ou abaixo da RNI alvo.

Nº	Nome	RNI alvo	RNI > alvo	RNI < alvo	RNI último	Quantidade de RNI
1	ADSC	2,5-3,0 (já foi 3,0-4,0)	14	44	3,55	70
7	LCDSR	2,0-3,5	0	5	2,73	10
9	MJD	2,5-3,0	0	6	2,39	12
11	PFS	2,0-3,0	0	11	0,95	26
17	MEN	2,0-3,0	3	17	2,9	34
19	PDSM	2,0-3,0	8	11	2,25	41
21	DDOSV	2,0-3,0	15	7	2,69	52
23	TRGM	2,5-4,0	11	22	1,48	57
25	EAACB	2,0-3,0	2	24	2,31	45
27	DGV	2,0-3,0	7	13	2,82	48
29	JDSF	2,0-3,0	5	25	2,48	46
31	ENHDS	2,5-3,0	13	17	2,2	47
33	SCTFDS	3,0-4,0	5	36	1,96	52
35	ADFM	2,0-3,0	7	17	2,48	37
37	NAFM	2,5-3,5	15	20	1,88	50
39	DRDS	2,0-3,0	10	7	1,96	37
43	VNP	2,0-3,0	13	17	2,73	55
49	JRMM	3,5-4,0	3	18	1,23	21
51	MHCZ	2,0-3,0	8	11	3,23	48
53	WMS	2,0-3,0	19	22	2,49	65
55	RAR	2,0-3,0	7	0	3,23	9
57	RMNP	2,0-3,0	1	18	2,37	54
59	VV	2,0-3,0	6	5	1,7	19
61	LHNLL	3,0-4,0	7	13	2,19	32
63	LCDM	2,5-3,5	26	8	2,85	52
65	LCBP	2,0-3,0 (até 4)	11	4	3,97	48
67	MV	2,0-3,5	23	9	3,42	69
73	MLAQ	3,0-3,5	11	47	2,8	68
77	OJDS	2,0-3,0	3	20	2,71	48
79	JGDC	2,0-3,0	6	11	2	42
81	VSG	2,0-3,0	9	27	2,81	47
83	VSDN	3,0-4,0	4	11	3,9	39
85	IMAS	2,5-3,5	32	6	3,74	63
87	MDCDSS	2,0-3,0	3	18	2,34	44
91	SC	2,0-3,0	12	23	1,97	60
93	LRSDS	2,5-3,5	6	23	2,85	49
97	FDSNJ	2,5-3,5	18	12	2,34	50
101	MRGR	3,0-4,0	11	26	4,72	53
103	MCDCS	2,0-3,0	5	2	2,1	30
105	EFF	2,0-3,0	5	2	2,52	32
107	PDCSM	2,0-3,0	8	34	1,57	55
113	ANDC	2,0-3,0	8	9	2,16	33
115	SF	2,0-3,0	0	13	2,11	27
117	AGB	3,0-4,0	3	30	1,48	40
121	JFDM	2,0-3,0	10	12	1,67	40
127	GVCDS	2,0-3,0	7	20	2,05	80
129	RAP	2,0-3,0	9	4	3	32
145	ETS	2,0-3,0	3	26	2,32	36
153	RR	2,0-3,0	13	11	2,74	46
155	CRCS	2,0-3,0	2	20	2,16	37
157	CSDC	2,0-3,0	2	20	2,53	43

Nº: Número de entrada do paciente no estudo (sequencial ímpar)

APÊNDICE D – Quadro das tabelas de contingência 2x2 para a análise da associação da RNI e as variáveis estudadas.

	RNI>alvo +	RNI>alvo -		RNI<alvo +	RNI<alvo -
A+	13	0	A+	12	1
A-	26	2	A-	28	0
p=1			p=0,3171		
	RNI>alvo +	RNI>alvo -		RNI<alvo +	RNI<alvo -
V+	26	2	V+	28	0
V-	13	0	V-	12	1
p=1			p=0,3171		
	RNI>alvo +	RNI>alvo -		RNI<alvo +	RNI<alvo -
M+	8	2	M+	10	0
M-	39	2	M-	40	1
p=0,1682			p=1		
	RNI>alvo +	RNI>alvo -		RNI<alvo +	RNI<alvo -
O+	31	3	O+	33	1
O-	16	1	O-	17	0
p=1			p=1		
	RNI>alvo +	RNI>alvo -		RNI<alvo +	RNI<alvo -
E+	14	0	E+	14	0
E-	33	4	E-	36	1
p=0,5647			p=1		
	RNI>alvo +	RNI>alvo -		RNI<alvo +	RNI<alvo -
0- 5+	15	3	0- 5+	18	0
0- 5-	32	1	0- 5-	32	1
p=0,1200			p=1		
	RNI>alvo +	RNI>alvo -		RNI<alvo +	RNI<alvo -
5- 10+	11	1	5- 10+	12	0
5- 10-	36	3	5- 10-	38	1
p=1			p=1		
	RNI>alvo +	RNI>alvo -		RNI<alvo +	RNI<alvo -
10- 20+	21	0	10- 20+	20	1
10- 20-	26	4	10- 20-	30	0
p=0,1336			p=0,4118		
	RNI>alvo +	RNI>alvo -		RNI>alvo +	RNI>alvo -
dose < 40mg +	16	2	IMC normal +	12	1
dose < 40mg -	31	2	IMC normal -	31	3
p=0,6070			p=1		
	RNI<alvo +	RNI<alvo -		RNI<alvo +	RNI<alvo -
dose ≥ 40mg +	32	1	IMC alto +	37	1
dose ≥ 40mg -	18	18	IMC alto -	13	0
p<0,0001			p=1		
	RNI<alvo +	RNI<alvo -		RNI<alvo +	RNI<alvo -
dose < 40mg +	18	0	IMC normal +	13	0
dose < 40mg -	32	1	IMC normal -	37	1
p=1			p=1		
	RNI>alvo +	RNI>alvo -		RNI>alvo +	RNI>alvo -
dose ≥ 40mg +	31	2	IMC alto +	35	3
dose ≥ 40mg -	16	2	IMC alto -	12	1
p=0,6070			p=1		

APÊNDICE E – Quadro das tabelas de contingência 2x2 para análise da associação do sangramento com as variáveis estudadas.

	Sangramento(+)	Sangramento(-)		Sangramento(+)	Sangramento(-)
Venoso (+)	14	14	Omeprazol (+)	19	15
Venoso (-)	7	3	Omeprazol (-)	9	8
p=0,4604			p=1		
	Sangramento(+)	Sangramento(-)		Sangramento(+)	Sangramento(-)
Arterial (+)	7	6	Estatina (+)	8	6
Arterial (-)	17	14	Estatina (-)	20	17
p=1,0000			p=1		
	Sangramento(+)	Sangramento(-)		Sangramento(+)	Sangramento(-)
Misto (+)	7	3	0- 5+	7	11
Misto (-)	21	20	0- 5-	21	12
p=0,4801			p=0,1409		
	Sangramento(+)	Sangramento(-)		Sangramento(+)	Sangramento(-)
dose < 40mg (+)	9	9	5- 10+	8	4
dose < 40mg (-)	19	14	5- 10-	20	19
p=0,7694			p=0,5095		
	Sangramento(+)	Sangramento(-)		Sangramento(+)	Sangramento(-)
dose ≥ 40mg (+)	19	14	10- 20+	13	8
dose ≥ 40mg (-)	9	9	10- 20-	15	15
p=0,7694			p=0,5681		
	Sangramento(+)	Sangramento(-)		Sangramento(+)	Sangramento(-)
até 3 eventos (+)	21	7	IMC normal (+)	5	8
até 3 eventos (-)	7	0	IMC normal (-)	23	15
p=3009			p=0,2071		
	Sangramento(+)	Sangramento(-)		Sangramento(+)	Sangramento(-)
> 3 eventos (+)	7	0	IMC alto (+)	23	15
> 3 eventos (-)	21	7	IMC alto (-)	5	8
p=3009			p=0,2071		
	Sangramento(+)	Sangramento (-)		Sangramento(+)	Sangramento(-)
Feminino (+)	22	16	RNI > alvo (+)	29	11
Feminino (-)	6	7	RNI > alvo (-)	0	4
p=0,5294			p=0,0101		
	Sangramento(+)	Sangramento(-)		Sangramento(+)	Sangramento(-)
Masculino (+)	6	7	RNI < alvo (+)	29	22
Masculino (-)	22	16	RNI < alvo (-)	0	1
p=0,5294			p=0,4510		

APÊNDICE F – Quadro das tabelas de contingência 2x2 para a análise da associação entre os fármacos (estatinas e omeprazol) e a dose de varfarina utilizada semanalmente pelos pacientes com SAFP.

	dose < 40mg (+)	dose < 40mg (-)		dose ≥ 40mg (+)	dose ≥ 40mg (-)
Omeprazol (+)	12	22	Omeprazol (+)	22	12
Omeprazol (-)	6	11	Omeprazol (-)	11	6
p=1			p=1		
	dose < 40mg (+)	dose < 40mg (-)		dose ≥ 40mg (+)	dose ≥ 40mg (-)
Estatina (+)	5	9	Estatina (+)	9	5
Estatina (-)	13	24	Estatina (-)	24	13
p=1			p=1		

ANEXOS

ANEXO A – Aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos e Pesquisa – CAPPesq.



APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 08/12/2010, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0614/10**, intitulado: **"CARACTERIZAÇÃO DOS MULTÍMEROS DO FATOR DE VON WILLEBRAND E ATIVIDADE DA ADAMTS-13 EM PACIENTES COM SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDE PRIMÁRIA"** apresentado pelo Departamento de CLÍNICA MÉDICA, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Sergio Paulo Bydlowski**

Pesquisador (a) Executante: **Natália Mastantuono Nascimento**

CAPPesq, 09 de Dezembro de 2010

Prof. Dr. Eduardo Massad
Presidente da Comissão de
Ética para Análise de Projetos
de Pesquisa

ANEXO B – Modelo do termo de consentimento livre e esclarecido assinado pelos pacientes incluídos no estudo.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

MODELO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME: [REDACTED]
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Caracterização dos Multímeros do Fator de von Willebrand e Atividade da ADAMTS-13 em Pacientes com Síndrome Antifosfolípide Primária

PESQUISADOR: Sérgio Paulo Bydlowski

CARGO/FUNÇÃO: Professor associado INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 28342

UNIDADE DO HCFMUSP: Laboratório de Genética e Hematologia Molecular, Divisão de Pesquisa e Biologia Molecular

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☒	RISCO MÉDIO ☐
RISCO BAIXO ☐	RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 2 anos

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

- 1 – Desenho do estudo e objetivo(s) “essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que visa esclarecer dúvidas quanto a trombose que os pacientes com síndrome antifosfolípide, como você, apresentam. Esta doença é causada pela formação de auto-anticorpos ou seja anticorpos (defesa) que agem contra as células do seu corpo. Estes anticorpos podem alterar a quantidade de uma substância muito grande que circula no seu sangue, o fator de von Willebrand, e ele está envolvido na coagulação do sangue, fazendo a trombose. Por esta substância ser muito grande ela deveria ser quebrada por uma enzima chamada ADAMTS-13, se essa quebra não acontece pode trazer problemas para sua circulação.
- 2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros; será coletada uma amostra de sangue de 10 mL do seu braço para a pesquisa de exames que serão realizados no Laboratório de Genética e Hematologia Molecular (LIM31) e no Laboratório de Imunologia Humoral (LIM 17) do HC-FMUSP. Também responderá a um questionário sobre a sua doença.
- 3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados – coleta de sangue por punção periférica da veia do antebraço para o exame acima descrito. Avaliação global do paciente com relação ao peso, altura e pressão arterial em repouso.
- 4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3; dor da picada da agulha e arroxamento eventual no local da punção para coleta do exame de sangue
- 5 – Benefícios para o participante Não há benefício direto para o participante
- 6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar; não há.
- 7 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Jozélio Freire Carvalho e Dr. Sérgio Paulo Bydlowski, que pode ser encontrado no endereço Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 155, 5º andar, bloco 4B – Ambulatório de Reumatologia. Telefone(s) 3069-6384. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovidio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br
- 8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;
- 09 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros

pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

11 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

12 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Caracterização dos Multimeros do Fator de von Willebrand e Atividade da ADAMTS-13 em Pacientes com Síndrome Antifosfolípide Primária"

Eu discuti com o Dr. Jozélio Freire de Carvalho e Dr. Sérgio Paulo Bydlowski sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia de acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data 19.05.2011

[Redacted Signature]

Assinatura da testemunha Data 1 / 1

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data 19 / 05 / 2011

Natália M. N. N. N.