Estudo Genético de Trombofilia Hereditária

PACIENTE		INSTITUIÇÃO DE SAÚDE	
Nome:	**N.A.**	Nome do médico:	**N.A.**
Data de nascimento:	**N.A.**	Referência médica:	**N.A.**
Género:	**N.A.**	Instituição de colheita:	**N.A.**
Etnia:	**N.A.**	Instituição:	**N.A.**
Número de consulta/processo:	**N.A.**		
História familiar:	**N.A.**	Data de entrada:	**N.A.**
Motivo do médico requisitante:	**N.A.**	Data de saída:	**2017-12-11**
Motivo do laboratório de genética:	**N.A.**		
Propósito do teste:	**Diagnóstico**		
Tipo de amostra:	**Sangue**		

1. RESULTADOS

Foram identificadas 5 variantes genéticas (de um total de 14 analisadas).

1.1. ANÁLISE DE RISCO GENÉTICO

- **F2, CR961726 / rs1799963 :**
  Risco médio a elevado de tromboembolismo venoso e arterial, tromboembolismo pulmonar isolado, doença cardio-cerebrovascular e de perda fetal.
- **MTHFR, CM950819 / rs1801133 :**
  Risco médio de trombose vascular, doença arterial coronária, doença cardio-cerebrovascular, perda fetal e restrição de crescimento intrauterino. O risco é mais elevado na presença de outras variantes genéticas ou fatores de risco associados a trombofilia.
- **PROCR, CM052909 / rs867186 :**
  Risco médio de tromboembolismo venoso e arterial.
- **SERPINE1 (PAI-1), CD931038 / rs1799889 :**
  Risco médio de tromboembolismo venoso, doença arterial coronária, perda fetal, insucesso de implantação e pré-eclâmpsia, na presença de outras variantes genéticas ou fatores de risco associados a trombofilia.
- **SERPINE1 (PAI-1), CR962707 / rs2227631 :**
  Risco médio de tromboembolismo venoso e de doença cardiovascular, na presença de outras variantes genéticas ou fatores de risco associados a trombofilia.

1.2. RECOMENDAÇÕES DE GUIDELINES

Geral
Os doentes com trombofilia hereditária devem ser estudados no âmbito de avaliação individualizada de risco, se relevante em tomada de decisões de gestão sobre estilos de vida e tratamento farmacológico.
A trombofilia hereditária é uma doença de transmissão a familiares, sendo recomendado, a familiares diretos, o estudo de portador para esta(s) variante(s) genética(s). Neste contexto, recomenda-se o seguimento dos familiares numa consulta de genética médica. Os riscos, benefícios e limitações do teste devem ser discutidos no contexto da hereditariedade e do risco de doença.

Contexto clínico
O Fórum Anticoagulação [1] fornece orientação clínica para o teste de trombofilia em cinco situações clínicas :
1) após tromboembolismo venoso (TEV) provocado; 2) após TEV não provocado[1]; 3) em familiares de doentes com trombose; 4) em familiares de doentes com trombose que usem estrogénio; e 5) em familiares de doentes com trombose que estejam a

considerar engravidar [1].

[1] Não provocado significa nenhum dos seguintes eventos: imobilidade, fratura, cancro, terapia com estrogénio, gravidez, cirurgia nos últimos 3 meses.

2. INFORMAÇÃO TÉCNICA

2.1. METODOLOGIA

1. A extração de DNA foi realizada num equipamento de extração automática pela utilização de um kit comercial. A avaliação da concentração e qualidade de DNA foi realizada por recurso a um espectrofotómetro.
2. A genotipagem foi realizada pelo estudo de 14 variantes genéticas de 10 genes descritas como associadas a trombofilia hereditária.
3. A genotipagem foi realizada utilizando um Microchip de DNA numa plataforma de alto débito, que faz uso da tecnologia iPLEX® MassARRAY® (Agena Bioscience, Inc). O Microchip de DNA permite uma análise genética otimizada, combinando uma reação de PCR específica a cada variante alélica, pela química de extensão de primer, com a espectrometria de massa MALDI-TOF. As diferentes massas obtidas são convertidas em informação genética.
4. De acordo com a brochura da tecnologia iPLEX® da Agena Bioscience, o sistema MassARRAY® realiza a genotipagem de SNPs com um elevado nível de precisão e reprodutibilidade (em ensaios validados, demonstrou uma taxa de atribuição de genótipo com uma precisão superior a 99%).

2.2. PAINEL GENÈTICO

F13A1	**Coagulation factor XIII A chain** | NG_008107.1
F2	**Coagulation factor II, thrombin** | NM_000506
F5	**Coagulation factor V** | NM_000130
FGB	**Fibrinogen beta chain** | NG_008833.1
GP1BA	**Glycoprotein Ib platelet alpha subunit** | NG_008767.2
MTHFR	**methylenetetrahydrofolate reductase (NAD(P)H)** | NM_005957
PROCR	**Protein C receptor** | NG_032899.1
PROS1	**Protein S (alpha)** | NG_009813.1
SERPINC1	**Serpin peptidase inhibitor, clade C (antithrombin), member 1** | NM_000488
SERPINE1 (PAI-1)	**Serpin peptidase inhibitor, clade E (nexin, plasminogen activator inhibitor type 1), member 1** | NM_000602

2.3. RISCOS E LIMITAÇÕES

O TromboGene Kit | 2016 foi produzido sob um elevado processo de controlo de qualidade, o qual não poderá excluir totalmente a possibilidade de existência de erros que possam influenciar os resultados. A fiabilidade dos resultados está garantida sempre e quando tenham sido seguidas as recomendações da HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA, para a realização deste teste genético. Os resultados do presente relatório estão limitados ao conhecimento científico existente até à data de desenvolvimento deste exame. A HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA garante a qualidade do conhecimento científico apresentado no relatório. Assumiram-se como verdadeiras as declarações relativas à identidade do doente e médico, propósito do estudo, caso índex e à natureza e identificação dos produtos biológicos analisados.

2.4. GESTÃO DA QUALIDADE

O TromboGene Kit | 2016 é um dispositivo médico com certificação CE-IVD, desenvolvido pela HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA. Este produto foi registado na Autoridade Reguladora Portuguesa INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde). A HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA é uma empresa com Sistema de Gestão da Qualidade com certificação ISO NP 9001 e ISO 13485, e que aplica um Programa de Avaliação Externa da Qualidade do UK NEQAS. O laboratório que realiza os testes genéticos compromete-se, em qualquer momento, a cumprir todas as certificações e leis aplicáveis no seu território.

2.5. TERMOS E CONDIÇÕES

A HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA não será responsável, seja por contrato, responsabilidade civil, garantia ou qualquer outro estatuto ou qualquer outra base de danos especiais, incidentais, indiretos, punitivos, múltiplos ou consequenciais em relação aos resultantes deste documento ou a utilização inadequada do produto descrito neste documento ou qualquer utilização deste produto fora do âmbito de aplicação das licenças escritas expressas ou permissões concedidas pela HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA, na medida permitida pela lei.
Os resultados apresentados na Secção 3.1, Informações Genéticas, são da responsabilidade do laboratório que realizou o teste genético.
Nenhuma parte desta publicação pode ser reproduzida, distribuída ou transmitida sob qualquer forma ou por qualquer meio (eletrónico, mecânico, fotocópia ou gravação) ou armazenada num sistema de recuperação, por qualquer motivo que não seja o uso interno pelo licenciado sem a permissão prévia por escrito da HeartGenetics.
No desenvolvimento da sua atividade a HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA cumpre com rigor todas as exigências previstas na legislação adotada pelas instâncias da União Europeia. Cabe aos parceiros da HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA o cumprimento das normas internas dos ordenamentos jurídicos respetivos. A HeartGenetics,Genetics and Biotechnology SA não se responsabiliza por eventuais violações das normas vigentes nos países de origem dos seus parceiros.
© 2017 HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA. **Todos os direitos reservados.**

DIREÇÃO TÉCNICA
HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA
Cantanhede, 2017-12-11
Portugal

Helena Vazão
Bióloga Molecular, PhD
Diretora Associada de Laboratório
(Responsabilidade da operação)

Susana Rodrigues Santos
Especialista em Genética Humana; Bióloga Molecular, PhD
Diretora de Laboratório
(Responsabilidade da validação)

3. APÊNDICE

3.1. INFORMAÇÃO GENÉTICA

Os resultados, descritos de acordo com a nomenclatura HGVS (`http://www.hgvs.org`), são apresentados na tabela seguinte.

Além das variantes mostradas na tabela, não foram identificadas outras variantes do painel TromboGene Kit | 2016.

Gene	Referência da alteração genética HGMD	Ensembl	Alteração nucleotídica [1]	Alteração aminoacídica	Observação [2]
F2	CR961726	rs1799963	c.*+97G>A	–	Mutação em HTZ
MTHFR	CM950819	rs1801133	c.665C>T	p.Ala222Val	Polimorfismo em HTZ
PROCR	CM052909	rs867186	c.655A>G	p.Ser219Gly	Polimorfismo em HTZ
SERPINE1 (PAI-1)	CR962707	rs2227631	c.*-2137G>A	–	Polimorfismo em HMZ
SERPINE1 (PAI-1)	CD931038	rs1799889	c.*-672delG	–	Polimorfismo em HMZ

[1] A identificação numérica associada a cada uma das alterações é indexada a uma sequência de referência obtida da base de dados Ensembl (`http://www.ensembl.org/index.html`). Esta identificação não tem obrigatoriamente de corresponder à designação atribuída à alteração genética que consta na secção seguinte.
[2] HMZ – Homozigotia; HTZ – Heterozigotia; WT – Wild type

3.2. EVIDÊNCIAS PARA OS MARCADORES MOLECULARES

O anexo inclui a interpretação detalhada, relativa ao risco genético que predispõe para trombofilia hereditária. Todas as evidências são suportadas através de artigos científicos indexados na PubMed (`http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed`) e base de dados HGMD Professional 2015.4 (`http://www.hgmd.org`), consultados em Março de 2016.

F2, CR961726 / rs1799963

Na coagulação sanguínea, a protrombina (fator II) é ativada a trombina (fator IIa), que vai promover a ativação de fibrinogénio (fator I) a fibrina (fator Ia), com posterior formação de trombo hemostático.
A mutação G20210A do gene *F2* encontra-se associada a níveis elevados de protrombina, com incremento do risco tromboembólico venoso e arterial [2, 3]. A maioria dos indivíduos (87%) portadores desta mutação encontra-se no quartil de indivíduos com níveis plasmáticos de protrombina mais elevados, o que, por si só, constitui um fator de risco de tromboembolismo venoso [4].
As afirmações que se seguem sobre esta mutação, são baseadas em estudos de meta-análise:
Os portadores heterozigóticos apresentam um risco acrescido de tromboembolismo venoso (OR = 2.79; 95%CI = [2.25;3.46]), sendo este risco superior em portadores homozigóticos (OR = 6.74; 95%CI = [2.19;20.72]) [5, 6, 7]. Note-se que a homozigotia 20210AA é um genótipo raro.
A mutação está associada ao risco de tromboembolismo venoso em indivíduos jovens (idade inferior a 45 anos) (OR = 3.19), tromboembolismo pulmonar isolado (OR = 2.64; $p<0.0001$; 95%CI = [1.92;3.63]) [8], a doença coronária e a acidente vascular cerebral isquémico [9, 10, 11], ao aumento de risco de enfarte agudo do miocárdio na mulher jovem (OR = 3.84; $p<0.001$; 95%CI = [2.59;5.70]) [12], à trombose da veia porta (OR = 5.01; 95%CI = [3.03;8.30]) [13] e a restrição de crescimento intrauterino (OR = 4.81; 95% CI = [1.05;2.22]) [14].
O risco de ocorrência de perdas fetais pode estar associado à presença desta mutação em hetero (OR = 6.8; 95%CI = [2.5;18.8]) ou homozigotia (OR = 26.4; 95% CI = [1.2;559]) [7, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21]. Adicionalmente, existe um risco acrescido de tromboembolismo venoso em mulheres portadoras desta mutação sob terapêutica com contracetivos orais (OR = 7.14; 95%CI = [3.39;15.04]) [5]. Note-se que a gravidez, o puerpério e a terapêutica com contracetivos orais constituem, por si só, um fator de risco predisponente para tromboembolismo venoso.

MTHFR, CM950819 / rs1801133

A metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) é uma enzima que participa na conversão da homocisteína em metionina. A variante genética C677T do gene *MTHFR* está associada a uma diminuição da atividade de conversão de homocisteína em metionina e consequente elevação dos níveis de homocisteína. A acumulação de homocisteína é potenciada por uma alimentação pobre em vitaminas do complexo B, tabagismo, etanolismo e terapêuticas crónicas.
Níveis elevados de homocisteína (hiperhomocisteinemia) aumentam a suscetibilidade tromboembólica [22]. Esta variante pode ser considerada um fator de susceptibilidade, na medida em que poderá aumentar o risco de predisposição de trombose vascular [4, 23], doença arterial coronária [24, 25, 26, 27], acidente vascular cerebral lacunar [28] e doença arterial periférica [9, 27, 29, 30]. Poderá também, em homozigotia, aumentar o risco de enfarte agudo do miocárdio em indivíduos do sexo masculino (OR = 3.05; $p<0.001$; 95%CI = [2.36;3.93]) [12].
Existem ainda evidências de que poderá ter associação a infertilidade feminina idiopática [31], restrição de crescimento intrauterino (OR = 1.61; 95% CI = [0.79;3.26]) [14] e, quando em homozigotia, à ocorrência de abortos de repetição [21, 32]. Num estudo de meta-análise demonstrou-se que esta variante aumenta o risco de tromboembolismo venoso em mulheres sob terapêutica com contracetivos orais (OR = 2.05; 95%CI = [1.11;3.79]) [5]. Note-se que, por si só, a terapêutica com contracetivos orais aumenta a predisposição para eventos tromboembólicos.

MTHFR, CM950819 / rs1801133 + SERPINE1 (PAI-1), CD931038 / rs1799889

A metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) é uma enzima que participa na conversão da homocisteína em metionina. A variante genética C677T do gene *MTHFR* está associada a uma diminuição da atividade de conversão de homocisteína em metionina e consequente elevação dos níveis de homocisteína. Níveis elevados de homocisteína (hiperhomocisteinemia) aumentam a suscetibilidade tromboembólica [22]. A acumulação de homocisteína é potenciada por uma alimentação pobre em vitaminas do complexo B, tabagismo, etanolismo e terapêuticas crónicas. Esta variante pode ser considerada um fator de susceptibilidade na medida em que poderá aumentar o risco de predisposição de trombose vascular [4, 23], doença arterial coronária [24, 25, 26, 27], acidente vascular cerebral lacunar [28] e doença arterial periférica [9, 27, 29, 30]. Existem ainda evidências de que poderá ter associação a infertilidade feminina idiopática [31], restrição de crescimento intrauterino (OR = 1.61; 95% CI = [0.79;3.26]) [14] e, quando em homozigotia, à ocorrência de abortos de repetição [21, 32].
O inibidor do ativador do plasminogénio tipo 1 (PAI-1) é um inibidor de fibrinólise. Concentrações elevadas da enzima PAI-1 podem contribuir para um estado pró-trombótico. Existem evidências de uma associação entre os genótipos 4G/4G e 4G/5G do gene *PAI*-1 e um risco acrescido de tromboembolismo venoso (TEV) (OR = 1.62, 95%CI = [1.22;2.16]) [4], nomeadamente TEV profundo e eventos tromboembólicos em vasos de órgãos internos, principalmente na veia porta [33, 34]. A variante encontra-se também associada a doença arterial coronária [10].
Adicionalmente, existem estudos que demonstram que o genótipo 4G/5G pode estar associado a um risco aumentado de perda fetal recorrente, tendo sido verificada uma frequência significativamente mais elevada do alelo 4G ($P<0.001$) nos casos de perdas fetais [21, 32, 35, 36]. O risco de perda fetal intrauterina é maior em casos de homozigotia 4G/4G quando em comparação com heterozigóticos (OR = 0.77; 95%CI = [0.40;1.50] e OR = 0.57; 95%CI = [0.42;1.02], respetivamente) [37]. Foi ainda verificada associação do alelo 4G a insucesso de implantação [21, 32, 36] e pré-eclâmpsia (OR = 1.17, 95%CI = [1.04;-1.31]) [38]. Esta avaliação deve ser realizada no contexto clínico-laboratorial na medida em que os níveis da enzima PAI-1 estão naturalmente aumentados na gravidez.

PROCR, CM052909 / rs867186

A PROCR (recetor endotelial da proteína C) contribui para a regulação da formação de trombina pela via da proteína C anticoagulante.
Resultados de um estudo de associação genómica (GWAS, *genome-wide association studies*) mostram evidência de que esta variante genética tem impacto significativo nos níveis plasmáticos de proteína C [39], possivelmente por afetar as propriedades de ligação do recetor e portanto a via da proteína C anticoagulante [40]. A insuficiência em proteína C eleva em cerca de 6.9 vezes (95%CI = [2.1;22.2]) o risco de tromboembolismo arterial, em indivíduos com menos de 55 anos [41]. Uma associação entre esta variante e um aumento do risco de tromboembolismo venoso foi demonstrada num estudo de meta-análise (OR = 1.22; 95% CI = [1.11;1.33] por cada cópia adicional do alelo G) [42].
Outros estudos associam a variante a risco aumentado de tromboembolismo venoso (OR = 4.8; 95%CI = [2.2;10.6]) [7] e trombose da veia ilíaca (OR = 5.5; 95%CI = [2.3;13.0]) [40] durante a gravidez. No entanto, esta avaliação deve ser realizada no contexto clínico-laboratorial na medida em que uma mulher grávida apresenta, por si só, um risco acrescido de suscetibilidade para eventos tromboembólicos.

SERPINE1 (PAI-1), CD931038 / rs1799889

O inibidor do ativador do plasminogénio tipo 1 (PAI-1) é um inibidor de fibrinólise. Concentrações elevadas da enzima PAI-1 podem contribuir para um estado pró-trombótico.
Existem evidências de uma associação entre os genótipos 4G/4G e 4G/5G do gene *PAI*-1 e um risco acrescido de tromboembolismo venoso (TEV) (OR = 1.62, 95%CI = [1.22;2.16]) [4], nomeadamente TEV profundo e eventos tromboembólicos em vasos de órgãos internos, principalmente na veia porta [33, 34]. A variante encontra-se também associada a doença arterial coronária [10].
Adicionalmente, existem estudos que demonstram uma associação entre esta variante e um risco aumentado de perda fetal recorrente, tendo sido verificada uma frequência significativamente mais elevada do alelo 4G ($P<0.001$) nos casos de perdas fetais [21, 32, 35, 36]. Foi ainda verificada associação do alelo 4G a insucesso de implantação [36] e pré-eclâmpsia (OR = 1.17, 95%CI = [1.04;1.31]) [38].
Esta avaliação deve ser realizada no contexto clínico-laboratorial na medida em que os níveis da enzima PAI-1 estão fisiologicamente aumentados na gravidez.

SERPINE1 (PAI-1), CR962707 / rs2227631

O inibidor do ativador do plasminogénio tipo 1 (PAI-1) é um inibidor de fibrinólise. Concentrações elevadas da enzima PAI-1 podem contribuir para um estado pró-trombótico.
Existem estudos que indicam que esta variante genética pode estar associada ao risco de evento tromboembólico [43, 44]. Indivíduos portadores do haplótipo 4G/-844A do gene *PAI*-1 com níveis plasmáticos de PAI-1 aumentados e níveis do ativador do plasminogénio tecidular diminuídos podem ter um risco acrescido de enfarte do miocárdio [44]. A relevância das variantes do gene *PAI*-1 em situações de risco cardiovascular necessita ainda de uma evidência clínica com maior significado e deve ser avaliada num contexto clínico-laboratorial e de história familiar.

3.3. INFORMAÇÃO ADICIONAL

A tabela seguinte é apenas de caráter informativo para apoio à interpretação de resultados.
A contribuição de diferentes alterações genéticas associadas a risco de trombofilia hereditária tem um efeito cumulativo, que justifica a análise de 10 genes incluídos no painel da HeartGenetics. Na informação contida na tabela abaixo é possível verificar o tipo de classificação da alteração genética (como polimorfismo ou mutação) e a previsão de gravidade.

Variante genética	Classificação [1]	Previsão de gravidade e risco associado [2]	Tipo de risco associado (Predisposição genética)
F2 G20210A, CR961726 / rs1799963	DM	Grave, risco médio a elevado.	Tromboembolismo: venoso, arterial, pulmonar isolado. Doença cardio-cerebrovascular. Perda fetal.
F5 G1691A, CM940389 / rs6025	DM	Grave, risco elevado.	Tromboembolismo: venoso, pulmonar isolado. Doença cardio-cerebrovascular. Perda fetal.
PROCR, CM052909 / rs867186	DFP	Grave, risco médio.	Tromboembolismo: venoso e arterial.
PROS1, CD066393	DM	Risco médio.	Tromboembolismo: venoso e arterial. Doença cardiovascular. Perda fetal.
MTHFR C677T, CM950819, rs1801133	DFP	Risco médio (risco mais elevado se em associação com outras variantes e fatores de risco).	Trombose vascular. Doença arterial coronária, cardio-cerebrovascular. Perda fetal e restrição de crescimento intrauterino.
MTHFR A1298C, CM981315 / rs1801131	DFP	Risco baixo (risco mais elevado se em associação com outras variantes e fatores de risco).	Trombose. Aterosclerose. Perda fetal.
PAI-1 4G5G, CD931038	DFP	Risco médio (mais elevado se em associação com outras variantes e fatores de risco).	Tromboembolismo venoso. Doença arterial coronária. Perda fetal e insucesso de implantação e pré-eclampsia.
PAI-1 -844AG, CR962707 / rs2227631	DP	Risco médio (em associação com outras variantes e fatores de risco).	Tromboembolismo venoso. Doença cardiovascular.
F13A1, CM950376	DFP	Risco baixo.	Tromboembolismo venoso. Doença coronária. Perda fetal.
FGB, CR994553 / rs1800790	DFP	Risco baixo (em associação com outras variantes e fatores de risco).	Tromboembolismo venoso. Doença coronária, acidente vascular cerebral. Perda fetal.
F2, CM034520	DM	Grave, risco elevado.	Hipoprotrombinemia.
GP1BA, CM061054	DM	Grave, risco médio a elevado.	Trombocitopenia.
SERPINC1, CM910058 / rs121909548	DM	Risco médio.	Tromboembolismo venoso. Doença cardiovascular.
SERPINC1, CM920113 / rs121909564	DM	Risco médio.	Tromboembolismo venoso. Doença cardiovascular.

[1] Classificação do tipo de alterações genéticas de acordo com a base de dados HGMD Professional versão 2015.4 e bibliografia de referência.
DM – Mutação causadora de patologia;
DP – Polimorfismo associado a patologia;
DFP – Polimorfismo associado a patologia, suportado por estudos funcionais.

[2] Previsão da gravidade de cada uma das variantes genéticas ou mutações. Evidência suportada com base em bibliografia de referência e em ferramentas informáticas Polyphen (`http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/`), SIFT (`http://sift.jcvi.org/`) and MutPred (`http://mutpred.mutdb.org/`) que avaliam o impacto de uma alteração genética na estrutura e função da proteína resultante. Esta avaliação é apenas válida para as alterações genéticas que implicam alteração de um aminoácido na cadeia proteica. Para algumas variantes ainda não existem evidências suficientes relativamente à gravidade associada à alteração.

No contexto de uma avaliação na área da obstetrícia, a trombofilia é a principal causa de tromboembolismo materno e está associada a um risco aumentado de perda fetal recorrente [45]. Existem algumas evidências de que a trombofilia hereditária durante a gravidez pode contribuir para uma insuficiência placentária, promovendo eventos tromboembólicos nos vasos fetais, de que decorrem o descolamento prematuro da placenta, pré-eclâmpsia severa e restrição do crescimento intrauterino [45, 46]. Alguns estudos destacam a importância de analisar o DNA da mãe e do pai para a deteção de variantes genéticas associadas a trombofilia, na avaliação do risco de morte fetal intrauterina [37].

4. REFERÊNCIAS

[1] S. M. Stevens, S. C. Woller, K. A. Bauer, R. Kasthuri, M. Cushman, M. Streiff, W. Lim, and J. D. Douketis, Journal of thrombosis and thrombolysis **41**, 154 (2016).
[2] L. Martin-Fernandez, A. Ziyatdinov, M. Carrasco, J. A. Millon, A. Martinez-Perez, N. Vilalta, H. Brunel, M. Font, A. Hamsten, J. C. Souto, *et al.*, PloS one **11** (2016).
[3] E. Previtali, P. Bucciarelli, S. M. Passamonti, and I. Martinelli, Blood Transfus **9**, 120 (2011).
[4] R. Gohil, G. Peck, and P. Sharma, Thromb Haemost **102**, 360 (2009).
[5] B. Simone, V. De Stefano, E. Leoncini, J. Zacho, I. Martinelli, J. Emmerich, E. Rossi, A. R. Folsom, W. Y. Almawi, P. Y. Scarabin, *et al.*, European journal of Epidemiology **28**, 621 (2013).
[6] A. Marchiori, L. Mosena, M. H. Prins, and P. Prandoni, Haematologica **92**, 1107 (2007).
[7] S. M. Bleker, M. Coppens, and S. Middeldorp, Blood Reviews **28**, 123 (2014).
[8] F. Pomero, W. Ageno, C. Serraino, V. Borretta, M. Gianni, L. Fenoglio, D. Prisco, and F. Dentali, Thrombosis research **134**, 84 (2014).
[9] P. Bentley, G. Peck, L. Smeeth, J. Whittaker, and P. Sharma, PloS ONE **5**, e9136 (2010).
[10] M. Satra, M. Samara, G. Wozniak, C. Tzavara, A. Kontos, V. Valotassiou, N. K. Vamvakopoulos, I. Tsougos, V. Aleporou-Marinou, G. P. Patrinos, *et al.*, Pharmacogenomics **12**, 195 (2011).
[11] B. Jiang, K. A. Ryan, A. Hamedani, Y. Cheng, M. J. Sparks, D. Koontz, C. J. Bean, M. Gallagher, W. C. Hooper, P. F. McArdle, *et al.*, Stroke **45**, 961 (2014).
[12] R. Tomaiuolo, C. Bellia, A. Caruso, R. Di Fiore, S. Quaranta, D. Noto, A. B. Cefalù, P. Di Micco, F. Zarrilli, G. Castaldo, *et al.*, Journal of Translational Medicine **10**, 235 (2012).
[13] X. Qi, W. Ren, V. De Stefano, and D. Fan, Clinical Gastroenterology and Hepatology (2014).
[14] L. CORIU, E. COPACIU, D. TULBURE, R. TALMACI, D. SECARA, D. CORIU, and M. CIRSTOIU, Maedica **9**, 351 (2014).
[15] F. Monari, S. Alberico, L. Avagliano, I. Cetin, S. Cozzolino, G. Gargano, L. Marozio, F. Mecacci, I. Neri, A. Tranquilli, *et al.*, Early Human Development **88**, 251 (2012).
[16] R. A. Pagon, T. D. Bird, C. R. Dolan, K. Stephens, M. P. Adam, J. L. Kujovich, *et al.*, (2006).
[17] U. Isaoglu, P. Ulug, I. Delibas, M. Yilmaz, Y. Kumtepe, H. Dogan, and S. Tasdemir, Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology **41**, 177 (2013).
[18] F. Lussana, M. Coppens, M. Cattaneo, and S. Middeldorp, Thrombosis Research **129**, 673 (2012).
[19] H. Gao and F.-b. Tao, Thrombosis research **135**, 339 (2015).
[20] L. B. Helgadottir, F. E. Skjeldestad, A. F. Jacobsen, P. M. Sandset, and E.-M. Jacobsen, Blood Coagulation & Fibrinolysis **22**, 651 (2011).
[21] G. I. Yenicesu, M. Cetin, O. Ozdemir, A. Cetin, F. Ozen, C. Yenicesu, C. Yildiz, and N. Kocak, American Journal of Reproductive Immunology **63**, 126 (2010).
[22] H. M. Phillippe, L. B. Hornsby, S. Treadway, E. M. Armstrong, and J. M. Bellone, Journal of Pharmacy Practice , 0897190014530390 (2014).
[23] S. Arslan, Ş. Manduz, K. Epöztürk, O. Karahan, and I. Akkurt, Molecular biology reports **38**, 2395 (2011).
[24] J. Kumar, G. Garg, A. Kumar, E. Sundaramoorthy, K. R. Sanapala, S. Ghosh, G. Karthikeyan, L. Ramakrishnan, S. Sengupta, I. G. V. Consortium, *et al.*, Circulation: Cardiovascular Genetics **2**, 599 (2009).
[25] N. Fekih-Mrissa, D. Berredjeb-Benslama, A. Haggui, H. Haouala, and N. Gritlia, Annals of Saudi medicine **33**, 192 (2013).
[26] L. Ghazouani, N. Abboud, N. Mtiraoui, W. Zammiti, F. Addad, H. Amin, W. Y. Almawi, and T. Mahjoub, Journal of thrombosis and thrombolysis **27**, 191 (2009).
[27] G. Galati, U. V. Gentilucci, C. Mazzarelli, P. Gallo, R. F. Grasso, L. Stellato, A. Afeltra, and A. Picardi, The American Journal of the Medical Sciences **342**, 79 (2011).
[28] L. C. Rutten-Jacobs, M. Traylor, P. Adib-Samii, V. Thijs, C. Sudlow, P. M. Rothwell, G. Boncoraglio, M. Dichgans, J. Meschia, J. Maguire, *et al.*, (2016).
[29] P. C. Cooper, A. C. Goodeve, and N. J. Beauchamp, in *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, Vol. 38 (Thieme Medical Publishers, 2012) pp. 600–612.
[30] P. Verhoef, F. J. Kok, L. A. Kluijtmans, H. J. Blom, H. Refsum, P. M. Ueland, and D. A. Kruyssen, Atherosclerosis **132**, 105 (1997).
[31] C. B. Coulam and R. Jeyendran, Fertility and sterility **91**, 1516 (2009).
[32] O. Ozdemir, G. I. Yenicesu, F. Silan, B. Köksal, S. Atik, F. Ozen, M. Göl, and A. Cetin, Genetic testing and molecular biomarkers **16**, 279 (2012).
[33] M. S. Akhter, A. Biswas, R. Ranjan, A. Meena, B. K. Yadav, A. Sharma, and R. Saxena, Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis **16**, 184 (2010).
[34] G. Balta, C. Altay, and A. Gurgey, American Journal of Hematology **71**, 89 (2002).
[35] K. Magdoud, V. G. Herbepin, R. Touraine, W. Y. Almawi, and T. Mahjoub, American Journal of Reproductive Immunology (2013).
[36] F. Khosravi, S. Zarei, N. Ahmadvand, Z. Akbarzadeh-Pasha, E. Savadi, A.-H. Zarnani, M.-R. Sadeghi, and M. Jeddi-Tehrani, Journal of assisted reproduction and genetics **31**, 121 (2014).
[37] A. L. Tranquilli, F. Saccucci, S. R. Giannubilo, M. Cecati, L. Nocchi, S. Lorenzi, and M. Emanuelli, Fertility and Sterility **94**, 378 (2010).
[38] L. Zhao, M. B. Bracken, A. T. DeWan, and S. Chen, Molecular human reproduction **19**, 136 (2013).
[39] G. Athanasiadis, A. Buil, J. C. Souto, M. Borrell, S. López, A. Martinez-Perez, M. Lathrop, J. Fontcuberta, L. Almasy, and J. M. Soria, PloS ONE **6**, e29168 (2011).
[40] A. P. Reiner, C. L. Carty, N. S. Jenny, C. Nievergelt, M. Cushman, D. J. STEARNS-KUROSAWA, S. Kurosawa, L. H. Kuller, and L. A. Lange, Journal of Thrombosis and Haemostasis **6**, 1625 (2008).
[41] B. K. Mahmoodi, J.-L. P. Brouwer, N. J. Veeger, and J. van der Meer, Circulation **118**, 1659 (2008).
[42] J. Dennis, C. Y. Johnson, A. S. Adediran, M. De Andrade, J. A. Heit, P.-E. Morange, D.-A. Trégouët, and F. Gagnon, Blood **119**, 2392 (2012).
[43] E. Simsek, A. Yesilyurt, F. Pinarli, N. Eyerci, and A. T. Ulus, Gene **536**, 171 (2014).
[44] N. Abboud, L. Ghazouani, S. Saidi, S. Ben-Hadj-Khalifa, F. Addad, W. Y. Almawi, and T. Mahjoub, Genetic Testing and Molecular Biomarkers **14**, 23 (2010).
[45] D. Mierla, C. Szmal, D. Neagos, R. Cretu, V. Stoian, and D. Jardan, Mædica **7**, 222 (2012).
[46] E. Y. Anteby, B. Musalam, A. Milwidsky, A. Blumenfeld, S. Gilis, D. Valsky, and Y. Hamani, European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology **113**, 31 (2004).