

Iana Sousa Nascimento

***Global antiphospholipid syndrome score e*
anti- β 2-glicoproteína I domínio I na estratificação de risco
trombótico da síndrome antifosfolípide: um estudo prospectivo
de 4 anos**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências do Sistema
Musculoesquelético

Orientadora: Prof^a Dr^a Danieli Castro Oliveira
de Andrade

São Paulo

2020

Iana Sousa Nascimento

***Global antiphospholipid syndrome score e*
**anti- β 2-glicoproteína I domínio I na estratificação de risco
trombótico da síndrome antifosfolípide: um estudo prospectivo
de 4 anos****

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências do Sistema
Musculoesquelético

Orientadora: Prof^a Dr^a Danieli Castro Oliveira
de Andrade

São Paulo

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Nascimento, Iana Sousa

Global antiphospholipid syndrome score e anti- β 2-glicoproteína I domínio I na estratificação de risco trombótico da síndrome antifosfolípide : um estudo prospectivo de 4 anos / Iana Sousa Nascimento. -- São Paulo, 2020.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências do Sistema Musculoesquelético.

Orientadora: Danieli Castro Oliveira de Andrade.

Descritores: 1.Síndrome antifosfolípide
2.Autoanticorpos 3.Anticorpos antifosfolípidos
4.Doenças autoimunes 5.Autoimunidade 6.Trombose
7.Anti-Domínio I

USP/FM/DBD-078/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

Dedico esta tese a meus pais, Joven e Luiz, que sempre me amaram incondicionalmente e me propiciaram todo o suporte para que eu alcançasse minha plenitude.

Dedico esta tese também ao meu eterno companheiro Moisés, que viu em mim a sua luz e me presenteou com todas as suas qualidades, especialmente comprometimento, carinho e paciência.

Por eles, eu me considero a pessoa mais afortunada do mundo.

Agradecimentos

Agradeço em primeiro lugar à minha orientadora, Dr^a Danieli Castro Oliveira de Andrade, que apostou em mim ao me aceitar como sua orientanda e me guiou nesse tortuoso caminho que é o doutorado.

Agradeço aos meus coautores: Ana Paula Gândara, pela inestimável ajuda na execução dos testes laboratoriais e comunicação com o Comitê de Ética; Massimo Radin, pela contribuição na análise de dados e na elaboração do artigo, tornando-se um amigo na sua curta estadia no Brasil; Savino Sciascia, pelas esmeradas considerações que aperfeiçoaram este trabalho.

Agradeço à INOVA Diagnostics e à Werfen pela doação dos kits laboratoriais.

Agradeço a Margarete Vendramini, que teve papel essencial no armazenamento das alíquotas, e também a Cleonice Bueno, Elaine Leon e Vilma Trindade, equipe do LIM17 que sempre se dispôs a me esclarecer, assistir e incentivar e se tornaram amigas desde minha iniciação científica.

Agradeço a Cristina Nazareth e a toda a equipe administrativa do ambulatório de Reumatologia pela paciência, auxílio e disposição nas demandas com prontuários; a Andreia, Rose e Cláudia Ozório, pela ajuda na coleta de sangue; e a Cláudia Reis, Marta, Mayra e Tânia, pela assessoria administrativa.

Agradeço aos membros da banca de qualificação pelas excelentes críticas.

Agradeço a todos os funcionários da Reumatologia da USP, que me deram apoio, orientação ou amizade em todos os meus anos na unidade.

Agradeço a amigos, colegas, funcionários e seus familiares que aceitaram participar como controle desse estudo e, principalmente, aos pacientes, que depositaram em mim sua confiança e, muitas vezes, sua afeição. Espero ter feito valer o esforço!

É do buscar e não do achar que nasce o que eu não conhecia.

Clarice Lispector

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação: 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	A síndrome antifosfolípide.....	1
1.2	Anticorpos antifosfolípidos "não critério".....	2
1.3	Risco trombótico.....	5
1.4	Anti-domínio I da β 2-glicoproteína I e risco trombótico.....	7
2	OBJETIVOS.....	9
3	MÉTODOS.....	10
3.1	Desenho do estudo.....	10
3.2	Pacientes.....	10
3.2.1	Amostra.....	10
3.2.2	Dados demográficos e clínicos.....	10
3.3	Análise laboratorial.....	11
3.3.1	Coleta e processamento do sangue.....	11
3.3.2	Deteção de LA.....	12
3.3.3	Deteção de aCL, a β 2GPI e aPS/PT.....	13
3.3.4	Deteção de anti-Domínio I.....	13
3.3.5	Determinação do percentil 99.....	14

3.3.6 Cálculo do GAPSS.....	14
3.4 Análise estatística.....	14
3.5 Ética.....	15
4 RESULTADOS.....	16
4.1 Análises preliminares.....	16
4.1.1 Exclusão de pacientes.....	16
4.1.2 Determinação da positividade dos testes laboratoriais.....	16
4.2 Características demográficas e clínicas da coorte.....	17
4.3 Seguimento.....	21
4.4 Caracterização do GAPSS.....	24
4.5 Anti-domínio I da β 2-glicoproteína I.....	24
5 DISCUSSÃO.....	30
5.1 Limitações e forças do estudo.....	32
6 CONCLUSÕES.....	34
7 REFERÊNCIAS.....	35

Apêndice

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

β 2GPI	β 2-glicoproteína I
a β 2GPI	Anticorpo anti- β 2-glicoproteína I
aCL	Anticorpo anticardiopina
anti-Domínio I	Anticorpo anti-domínio I da β 2-glicoproteína I
aGAPSS	Escore Global da Síndrome Antifosfolípide ajustado (do inglês <i>adjusted Global Antiphospholipid Syndrome Score</i>)
aPL-S	<i>Escore Antifosfolípide (do inglês Antiphospholipid Score)</i>
APS ACTION	Aliança para Estudos Clínicos e Rede Internacional em Síndrome Antifosfolípide (do inglês <i>Antiphospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials & International Networking</i>)
aPS/PT	Anticorpo antifosfatidilserina-protrombina
aPT	Anticorpo antiprotrombina
AVC	Acidente vascular cerebral
AVK	Antagonista da vitamina K
CAPPesq	Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CIA	Imunoensaio por quimioluminescência (do inglês <i>chemiluminescence immunoassay</i>)
CU	Unidade de quimioluminescência (do inglês <i>chemiluminescent unit</i>)
DM	Diabetes melitus
DP	Desvio-padrão
dRVVT	Teste de veneno de víbora de Russell diluído (do inglês <i>dilute Russell's viper venom test</i>)
ELISA	Ensaio de imunoabsorção enzimática (do inglês <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>)
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
GAPSS	Escore Global da Síndrome Antifosfolípide (do inglês <i>Global Antiphospholipid Syndrome Score</i>)

GPL	Unidade de fosfolípidos G (do inglês <i>G phospholipid unit</i>)
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HC	Hospital das Clínicas
IC	Intervalo de confiança
IgG	Imunoglobulina subtipo G
IgM	Imunoglobulina subtipo M
IMC	Índice de massa corpórea
INR	Razão normalizada internacional (do inglês <i>international normalized ratio</i>)
ISTH	Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (do inglês <i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i>)
LA	Anticoagulante lúpico (do inglês <i>lupus anticoagulant</i>)
LDL	Lipoproteína de baixa densidade (do inglês <i>low-density lipoprotein</i>)
LES	Lúpus eritematoso sistêmico
MPL	Unidade de fosfolípidos M (do inglês <i>M phospholipid unit</i>)
NICE	Instituto Nacional para a Excelência em Saúde e Cuidado (do inglês <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
OR	Razão de chances (do inglês <i>odds ratio</i>)
SAF	Síndrome antifosfolípide
SPSS	Pacote Estatístico para as Ciências Sociais (do inglês <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>)
SCT	Tempo de coagulação da sílica (do inglês <i>silica clotting time</i>)
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TVP	Trombose venosa profunda
ULR	Unidade de luz relativa

RESUMO

Nascimento IS. *Global antiphospholipid syndrome score e anti-β2-glicoproteína I domínio I na estratificação de risco trombótico da síndrome antifosfolípide: um estudo prospectivo de 4 anos [tese]*. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

OBJETIVOS: Avaliar prospectivamente o papel do anticorpo anti-domínio I da β2-glicoproteína I (anti-Domínio I) e do Escore Global da Síndrome Antifosfolípide (do inglês *Global Antiphospholipid Syndrome Score*) (GAPSS) na identificação de pacientes com síndrome antifosfolípide (SAF) com maior risco de apresentar um novo evento trombótico. **MÉTODOS:** Pacientes com SAF trombótica foram seguidos no período de maio de 2013 a julho de 2017. À admissão no estudo, foram analisados os anticorpos antifosfolípides anticoagulante lúpico, anticardiolipina, anti-β2-glicoproteína I e antifosfatidilserina-protrombina (aPS/PT) IgG/IgM e anti-Domínio I IgG e foi calculado o GAPSS de cada paciente. **RESULTADOS:** 44 pacientes (43 ± 10 anos, 89% sexo feminino, 73% SAF primária) foram seguidos por 39 meses (9-46). Nesse período, quatro novas trombozes ocorreram, duas delas após interrupção do antagonista da vitamina K. Os dois pacientes com evento recorrente apresentaram GAPSS mais alto (20) e eram triplo positivos e anti-Domínio I-positivos; os demais pacientes tiveram GAPSS mais baixo (mediana 10,5, 0-20) e menor taxa de triplo positivos (33%) e de anti-Domínio I-positivos (38%). anti-Domínio I foi associado com alto GAPSS (mediana 19 vs. 7, $p < 0,001$; correlação de Pearson 0,82, $p < 0,001$), tripla positividade (83% vs. 4%, $p < 0,001$) e com o anticorpo aPS/PT (94% vs. 50%, $p = 0,002$). **CONCLUSÃO:** Os dados mostram uma correlação significativa entre o escore de risco validado GAPSS e o anticorpo antifosfolípide não critério anti-Domínio I. Futuros estudos são necessários, mas os dados permitem especular um papel do anticorpo anti-Domínio I como uma ferramenta de estratificação de risco de novos eventos trombóticos na SAF.

Descritores: Síndrome antifosfolípídica; Autoanticorpos; Anticorpos antifosfolipídeos; Doenças autoimunes; Autoimunidade; Trombose; Anti-Domínio I.

SUMMARY

Nascimento IS. *Global antiphospholipid syndrome score and anti-β2-glycoprotein I domain for thrombotic risk stratification in antiphospholipid syndrome: a 4-year prospective study* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2020.

OBJECTIVE: To prospectively assess the role of anti-β2-glycoprotein I domain I antibody (anti-Domain I) and the Global Antiphospholipid Syndrome Score (GAPSS) in identifying antiphospholipid syndrome (APS) patients at higher risk of a new event. **METHODS:** Thrombotic APS patients were followed from May 2013 to July 2017. At baseline, we measured lupus anticoagulant, IgG/IgM anticardiolipin, anti-β2-glycoprotein I, antiphosphatidylserine-prothrombin (aPS/PT) and IgG anti-Domain I, and calculated GAPSS for each patient. **RESULTS:** 44 patients (43 ± 10 years, 89% female, 73% primary APS) were followed for 39 months (9-46). Four new thromboses occurred, 2 of them after vitamin K antagonist interruption. Recurrent patients presented higher GAPSS (20) and were triple positive and anti-Domain I positive; non-recurrent patients had lower GAPSS (median 10.5, 0-20) and lower ratio of triple (33%) and anti-Domain I positivities (38%). Anti-Domain I was associated with higher GAPSS (median 19 vs. 7, p<0.001; Pearson correlation 0.82, p<0.001) and had higher proportion of triple positivity (83% vs. 4%, p<0.001) and aPS/PT positivity (94% vs. 50%, p=0.002). **CONCLUSION:** Our data shows a significant correlation between a validated risk score such as GAPSS and the novel antiphospholipid antibody anti-Domain I. Future studies are needed, however one could speculate a role of anti-Domain I as a risk-stratifying tool for thrombotic events in APS.

Descriptors: Antiphospholipid syndrome; Autoantibodies; Antiphospholipid autoantibodies; Autoimmune diseases; Autoimmunity; Thrombosis; Anti-Domain I.

INTRODUÇÃO

A síndrome antifosfolípide

A síndrome antifosfolípide (SAF) é uma condição clínica caracterizada pela ocorrência de eventos trombóticos e obstétricos, na presença de títulos elevados e persistentes de anticorpos dirigidos contra complexos de fosfolípide e proteína plasmática conhecidos como anticorpos antifosfolípidos¹.

Inicialmente, a distinção de uma afecção autoimune que predispõe a trombozes e abortos foi feita em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES)². Mais tarde, foi notada a possibilidade da ocorrência dessa enfermidade isoladamente³. A SAF na forma isolada é designada SAF primária, em oposição à SAF secundária, que ocorre na presença do LES e de outras doenças autoimunes³. A SAF ocorre tipicamente em adultos jovens^{4,5} e tem prevalência estimada de 40 a 50 casos por 100.000 pessoas⁶.

Esse distúrbio foi descrito pela primeira vez por Graham Hughes em 1983². Nessa época, já havia sido identificado um fator em pacientes com LES que inibia a coagulação *in vitro*, posteriormente denominado anticoagulante lúpico (LA, do inglês *lupus anticoagulant*), e que havia sido associado a morbidade obstétrica e, paradoxalmente, a trombose⁷. A natureza do LA foi caracterizada como um anticorpo com ação antifosfolípide². Também era conhecido que pacientes LA-positivos podiam apresentar resultados falso-positivos em testes, feitos com anticorpos que se ligavam ao fosfolípide cardiolipina, usados para a identificação de indivíduos com sífilis (teste de Wasserman)^{2,7}. Foi somente em 1990 que se descobriu a necessidade de um cofator, a proteína plasmática β 2-glicoproteína I (β 2GPI), para promover a ligação entre a cardiolipina e o anticorpo antifosfolípide⁸. Pouco tempo depois, foi comprovado que a positividade do LA exigia frequentemente a presença da β 2GPI⁹. Dessa forma, a detecção de anticorpos anti- β 2-glicoproteína I (a β 2GPI) passou a ser associada ao diagnóstico da SAF¹.

São características dessa síndrome as perdas fetais e as trombozes recorrentes¹. Em menor frequência, podem ser observados outros fenômenos

clínicos, como a plaquetopenia e a valvopatia, conhecidos como manifestações “não critério”¹. Em 1999 os critérios classificatórios da SAF foram estabelecidos de forma preliminar¹⁰. Desde 2006, essas definições, criadas com a intenção de determinar populações homogêneas para a pesquisa clínica¹¹, foram revisadas¹ (Quadro 1), sendo utilizadas sem modificação até hoje.

Anticorpos antifosfolípides "não critério"

Apesar de apenas três anticorpos antifosfolípides integrarem os critérios laboratoriais da SAF¹, tem sido estudada a possibilidade de outros anticorpos participarem da fisiopatogenia da doença¹². Dentre esses, o que tem apresentado maior relevância é o anticorpo antifosfatidilserina-protrombina (aPS/PT)^{13,14}. Poucos anos após a descoberta do LA, já se cogitava se a protrombina seria um cofator necessário para a sua atividade¹⁵. Com frequência anticorpos antiprotrombina (aPT) foram encontrados junto a outros anticorpos antifosfolípides¹⁵. Após a descoberta do papel da β 2GPI na ligação entre cardiolipina e anticorpo anticardiolipina (aCL), no começo da década de 1990, passou a se questionar se a protrombina teria função semelhante e se ambos os antígenos, β 2GPI e protrombina, corresponderiam ao alvo majoritário dos anticorpos LA-positivos¹⁶⁻¹⁸. O entusiasmo inicial cedeu diante de associações inconsistentes da aPT com eventos trombóticos¹⁵. Uma explicação para essas evidências parece ter sido encontrada no fato de que a ligação entre protrombina e aPT ocorre, no ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA, do inglês *enzyme-linked immunosorbent assay*), apenas se o antígeno tem contato com superfície aniônica, através de placas gama-irradiadas ou com exposição a fosfolípides aniônicos imobilizados¹⁸. Esse achado justificaria a maior associação com trombose do anticorpo dirigido contra o complexo formado entre protrombina e o fosfolípide fosfatidilserina, o aPS/PT, em relação ao aPT, em estudos comparando a ação dos dois¹⁵. Até o momento, porém, as evidências já obtidas não foram consideradas suficientes para justificar a inclusão de aPS/PT nos critérios da SAF¹⁵.

Outro anticorpo antifosfolípide não incluído nos critérios revisados e que tem ganhado notoriedade nos últimos anos é o anti-domínio I da β 2GPI (anti-Domínio I)^{19,20}. A investigação de subtipos da família do a β 2GPI foi motivada

Quadro 1. Critérios classificatórios revisados da síndrome antifosfolípide.

Critérios clínicos
<p>1. Trombose vascular Um ou mais episódios clínicos de trombose arterial, venosa ou de pequenos vasos, em qualquer tecido ou órgão. A trombose deve ser confirmada por critérios validados objetivos (isto é, achados inequívocos em estudos de imagem ou de histopatologia). Para confirmação histopatológica, a trombose deve estar presente sem evidência significativa de inflamação na parede vascular.</p> <p>2. Morbidade obstétrica (a) Uma ou mais mortes de um feto morfologicamente normal a partir da 10^a semana de gestação, com morfologia documentada por ultrassonografia ou por exame direto do feto; ou (b) Um ou mais partos prematuros de um neonato morfologicamente normal antes da 34^a semana de gestação devido a: (i) eclâmpsia ou pré-eclâmpsia grave de acordo com as definições padrão, ou (ii) características reconhecidas de insuficiência placentária, ou (c) Três ou mais abortos espontâneos consecutivos inexplicados, antes da 10^a semana de gestação, excluídas anormalidades anatômicas e hormonais maternas e causas cromossômicas maternas e paternas.</p>
Critérios laboratoriais
<p>1. Anticoagulante lúpico presente no plasma, em duas ou mais ocasiões com intervalo de pelo menos 12 semanas, detectados de acordo com protocolo estabelecido pelo Subcomitê de Anticoagulante Lúpico/Anticorpos Dependentes de Fosfolípidos da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia;</p> <p>2. Anticorpo anticardiolipina IgG e/ou IgM, presente no soro ou plasma em títulos médios ou altos (isto é, > 40 GPL ou MPL, ou > percentil 99), em duas ou mais ocasiões, com intervalo de pelo menos 12 semanas, detectado por ELISA padronizado;</p> <p>3. Anticorpo anti-β2-glicoproteína I IgG e/ou IgM, presente em altos títulos (superior ao percentil 99) no soro ou plasma, presente em duas ou mais ocasiões, com intervalo de pelo menos 12 semanas, medido por ELISA padronizado, de acordo com os procedimentos recomendados.</p>
<p>A síndrome antifosfolípide está presente quando pelo menos um dos critérios clínicos e um dos critérios laboratoriais são observados.</p>

FONTE: Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295–306.

NOTA: IgG: imunoglobulina subtipo G; IgM: imunoglobulina subtipo M. GPL: unidade de fosfolípidos G. MPL: unidade de fosfolípidos M. ELISA: ensaio de imunoabsorção enzimática (do inglês *enzyme-linked immunosorbent assay*).

pela observação da heterogeneidade dessa população^{19,20}. De fato, após a caracterização da a β 2GPI, estudos mostraram que o risco de trombose, quando esse anticorpo presente, era inferior às expectativas iniciais²¹. Com efeito, a comparação entre os três anticorpos antifosfolípides incluídos nos critérios da SAF¹ mostra que a detecção de LA é superior aos outros dois na identificação de antecedente trombótico²², indicando que nem todos os pacientes com a β 2GPI desenvolve manifestações clínicas da SAF¹⁹. Além disso, a β 2GPI pode ser encontrado em outras doenças não relacionadas com a SAF¹⁹.

A β 2GPI é uma proteína plasmática membro da família das proteínas de controle do complemento. Ela tem 326 aminoácidos dispostos em cinco grupos altamente homólogos chamados domínios I a V a partir do terminal N para o terminal C. Os quatro primeiros domínios consistem de aproximadamente 60 aminoácidos cada, enquanto o domínio V é maior devido à inserção de dois grupos de resíduos diferentes²². A estrutura da β 2GPI tem uma conformação alongada onde o ponto de ligação com o fosfolípide corresponde a uma alça hidrofóbica cercada por aminoácidos positivamente carregados localizada no quinto domínio²¹. Em solução, a β 2GPI apresenta conformação circular²¹ (Figura 1).

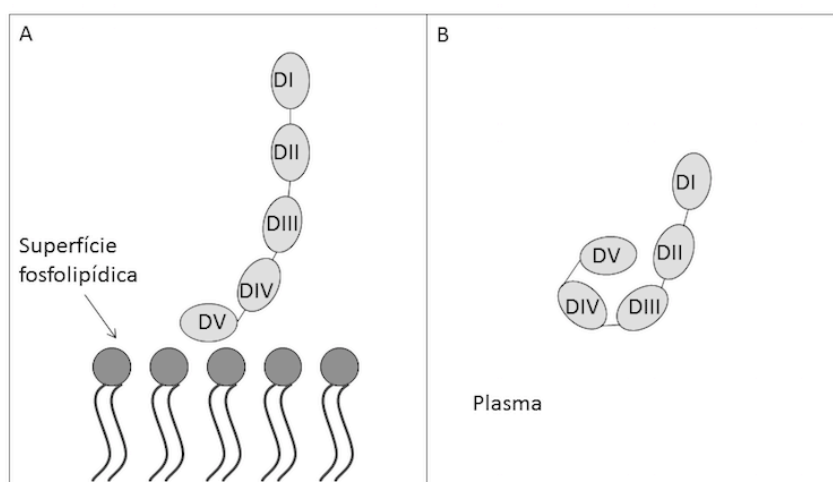


Figura 1 - Anticorpo anti-domínio I da β 2-glicoproteína I (anti-Domínio I) nas suas duas conformações: 1A - anti-Domínio I na sua conformação alongada, após a sua ligação com a superfície negativa celular; 1B - anti-Domínio I na sua conformação circular no plasma

Na busca pela especificidade do $\alpha\beta 2\text{GPI}$, anticorpos dirigidos contra o domínio I, e não contra os demais domínios da $\beta 2\text{GPI}$, parecem ter maior associação com a SAF e suas manifestações clínicas²³⁻²⁵. De fato, em um modelo animal, a injeção de domínios I a V da $\beta 2\text{GPI}$ resultou no desenvolvimento de anticorpos contra a glicoproteína e na expressão de LA e de níveis elevados de complexos trombina-antitrombina apenas naqueles camundongos que receberam domínio I²⁶. O epítopo localizado no domínio I da $\beta 2\text{GPI}$ responsável por sua especificidade na SAF abrange os resíduos de aminoácidos de G40-R43²⁷. De forma semelhante à vista no aPS/PT, as evidências obtidas até o momento não foram consideradas suficientes para justificar a inclusão desse anticorpo nos critérios da SAF.

Risco trombótico

As trombozes observadas na SAF podem ocorrer em leito arterial, venoso ou capilar¹ e podem recidivar mesmo com tratamento anticoagulante²⁸. A sua ocorrência é relacionada a maior dano a órgão^{5,29,30}, que é visto em 20 a 38,5% em pacientes com SAF^{5,29-31}. Considerando esse alto índice de disfunção em uma população jovem^{4,5}, torna-se importante distinguir o paciente com SAF com mais risco para um evento trombótico e otimizar o seu tratamento.

Estudos iniciais apontaram a presença de LA como o principal fator de risco dentre os três anticorpos antifosfolípides³². Mais tarde, a análise da combinação da positividade dos anticorpos antifosfolípides evidenciou que a tripla positividade conferia o fator de risco mais associado à trombose³³. A inclusão de anticorpos contra a protrombina nessas investigações mostrou que eles podiam constituir fator de risco independente para a SAF e trombose, sendo até aventado que a positividade quádrupla era a que determinava maior risco para novo evento trombótico³⁴⁻³⁶.

Em 2012 foi feita uma tentativa de criação de um escore de risco trombótico a partir da positividade dos anticorpos antifosfolípides. O Escore Antifosfolípide (aPL-S, do inglês *Antiphospholipid Score*) foi desenvolvido por Otomo e colegas a partir de dois grupos de pacientes com doenças autoimunes. aPL-S consiste em um painel de anticorpos antifosfolípides (LA, detectado por meio de três métodos, e aCL, $\alpha\beta 2\text{GPI}$ e aPS/PT IgG e IgM

[imunoglobulina subtipo G e M], detectados por meio de ELISA), no qual a positividade de cada teste gera uma pontuação que é maior ou menor de acordo com limiares dos títulos em cada ensaio laboratorial. A soma das pontuações referentes a cada teste realizado pode variar entre 0 e 86. Um total de pontos acima ou igual a 30 foi considerado um forte preditor para evento trombótico¹³.

Críticas ao aPL-S incluíram o fato de que não foram considerados fatores de risco cardiovascular tradicionais para trombose. Em 2013, o grupo de Sciascia descreveu o Escore Global da Síndrome Antifosfolípide (GAPSS, do inglês *Global Anti-Phospholipid Syndrome Score*). De forma semelhante à criação do aPL-S, o desenvolvimento do escore se deu a partir de um grupo de pacientes, desta vez com o diagnóstico de LES; um segundo grupo de pacientes, também com LES, serviu para validar o escore. Na primeira parte do estudo, foram avaliados o perfil de anticorpos antifosfolípidos, os fatores de risco cardiovascular convencionais e o perfil de anticorpos autoimunes. Os fatores de risco identificados por meio de análise multivariada receberam pontuação proporcional aos valores de coeficiente de regressão β . Dessa forma, foram identificados fatores de risco independentes para trombose e/ou perda fetal e que receberam uma determinada pontuação. Os fatores de risco identificados nesse estudo foram a hipertensão arterial sistêmica (HAS), a dislipidemia e a positividade para aCL, a β 2GPI, aPS/PT e LA. Cada fator recebeu pontuação que variou de 1 a 5 e o total máximo podia alcançar 20 (Quadro 2)¹⁴.

Posteriormente, o GAPSS foi validado de forma prospectiva em pacientes com SAF primária³⁷ e em pacientes com LES³⁸. O GAPSS foi validado de forma independente em estudo multicêntrico, em pacientes com LES e/ou SAF³⁹. De acordo com o artigo inicial, GAPSS ≥ 10 foi o valor com melhor acurácia para o diagnóstico de SAF em pacientes com LES (sensibilidade 71%, especificidade 79%)¹⁴. Pacientes com SAF primária apresentaram GAPSS médio de $11,08 \pm 4,3$. Aqueles que tiveram novo evento trombótico apresentaram maior GAPSS em relação aos demais ($13,7 \pm 3,1$ x $9,4 \pm 3,9$, $p=0,02$). Um limiar de GAPSS ≥ 11 foi associado a um risco de recorrência mais alto, com razão de chances (OR, do inglês *odds ratio*) de 18,27 e intervalo

de confiança (IC) de 3,74-114,5³⁷. Não há dados de GAPSS em uma coorte brasileira exceto com o seu uso em um formato adaptado, sem a realização do aPS/PT, chamado GAPSS ajustado (aGAPSS, do inglês *adjusted Global Antiphospholipid Syndrome Score*)^{37,40}.

Quadro 2. GAPSS: pontuação de acordo com os fatores de risco identificados após análise multivariada e determinada pelos valores de coeficiente de regressão.

Fatores de Risco	GAPSS
Dislipidemia	3
Hipertensão arterial sistêmica	1
aCL IgG/IgM	5
a β 2GPI IgG/IgM	4
aPS/PT IgG/IgM	3
LA	4

FONTE: Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. *GAPSS: the global anti-phospholipid syndrome score*. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(8):1397–403.

NOTA: GAPSS: *Global antiphospholipid syndrome score*. aCL: anticorpo anticardiolipina. a β 2GPI: anticorpo anti- β 2-glicoproteína I. aPS/PT: antifosfatidilserina/protrombina. LA: anticoagulante lúpico. IgG/IgM: imunoglobulina subtipo G ou M.

Anti-domínio I da β 2-glicoproteína I e risco trombótico

Os dois escores trombóticos descritos previamente incluíram o anticorpo “não critério” aPS/PT, mas não o anti-Domínio I. No entanto, em uma revisão sistemática que incluiu 1585 pacientes com SAF e/ou LES¹⁹, quatro de cinco artigos observou que a positividade ao anti-Domínio I aumentava o risco de novas trombozes (OR médio 1,99, IC 95% 1,52-2,60; $p < 0,0001$). Nessa revisão, a prevalência de anti-Domínio I foi de 44,3%, sendo maior no subgrupo de pacientes com SAF (45,5%) e SAF primária (55,4%). Além disso, um achado que tem se mostrado consistente é a associação entre anti-Domínio I e a tripla positividade^{19,41–43}. O primeiro estudo a avaliar a positividade ao anti-

Domínio I frente a um escore trombótico já existente foi o realizado pelo grupo de Atsumi, que notou que a positividade ao anti-Domínio I ou ao aPS/PT determinava valores de aPL-S elevados, sendo maior na positividade concomitante aos dois anticorpos (mediana 46, intervalo 26-76)²⁰. A positividade ao anti-Domínio I associada à negatividade ao aPS/PT foi associado a valor de aPL-S que, ainda que alto, foi inferior ao limiar de 30 considerado forte preditor para trombose (mediana 22, intervalo 4-39)²⁰. Até o momento não existe a análise da positividade ao anti-Domínio I em conjunto com o GAPSS.

OBJETIVOS

São objetivos deste trabalho:

- Caracterizar o GAPSS em pacientes com SAF primária em uma coorte brasileira de forma retrospectiva e prospectiva;
- Determinar a prevalência de anti-Domínio I nessa mesma população e caracterizar o quadro clínico de cada subgrupo de pacientes de acordo com a presença ou ausência desse anticorpo, em particular em relação ao GAPSS;
- Investigar se a positividade do anti-Domínio I contribui com o GAPSS na avaliação do risco trombótico de pacientes com SAF primária.

MÉTODOS

Desenho do estudo

Para alcançar os objetivos delineados, foi proposto um estudo observacional prospectivo em um único centro.

Pacientes

Amostra

No período de maio de 2013 a outubro de 2014, foram incluídos 44 pacientes com o diagnóstico de SAF oriundos do Ambulatório de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). O seguimento desses pacientes foi feito até julho de 2017. Para serem incluídos, os pacientes deveriam apresentar antecedente de evento trombótico ou obstétrico e sorologia positiva para anticorpos antifosfolípides conforme os atuais critérios classificatórios da SAF¹ e idade entre 18 e 75 anos. Foram excluídos os pacientes que tinham apenas antecedente obstétrico. Essa decisão foi tomada durante o curso da pesquisa, após o reconhecimento do baixo número de pacientes no ambulatório com essa característica, com o objetivo de tornar mais homogêneo o grupo de pacientes do estudo.

Dados demográficos e clínicos

Todos os pacientes foram submetidos a um questionário para coleta dos dados demográficos e das manifestações clínicas da SAF, morbidade e tratamento. A avaliação do histórico clínico de cada paciente foi complementada com a revisão do seu prontuário médico. Os pacientes foram submetidos à aferição do peso, estatura e pressão arterial e os resultados de exame de glicemia e colesterol total e frações foram registrados. Os retornos ambulatoriais ocorreram a cada dois a seis meses (dependendo da

terapêutica) e os pacientes foram tratados de acordo com o julgamento clínico da equipe médica do ambulatório e com diretrizes médicas atualizadas.

A identificação de fatores de risco cardiovascular no momento da inclusão no estudo seguiu as diretrizes do Instituto Nacional para a Excelência em Saúde e Cuidado (NICE, do inglês *National Institute for Health and Care Excellence*)⁴⁴. A HAS foi definida como uso de medicações anti-hipertensivas e/ou pressão arterial $\geq 140 \times 90$ mmHg, após aferição em, pelo menos, duas ocasiões, com manguito de tamanho apropriado ao braço do paciente. A dislipidemia foi definida como nível de colesterol total superior a 193 mg/dL (> 5.0 mmol/L) e/ou nível de lipoproteína de baixa densidade (LDL, do inglês *low-density lipoprotein*) superior a 116 mg/dL (> 3.0 mmol/L)^{38,45}, ou uso de estatina no momento da inclusão no estudo. Diabetes melitus (DM) foi definido como glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL em, pelo menos, duas ocasiões, ou uso de insulina. O índice de massa corpórea (IMC) foi calculado a partir da fórmula $(\text{peso}) \div (\text{altura})^2$ e o antecedente tabagista foi caracterizado.

Análise laboratorial

Os anticorpos antifosfolípides testados incluíram LA, aCL, a β 2GPI e aPS/PT IgG e IgM e anti-Domínio I IgG. A realização dos testes laboratoriais seguiu os passos descritos abaixo, por meio de kits doados pela INOVA Diagnostics e pela Werfen, que não participaram do desenho do estudo, análise ou discussão dos resultados.

Coleta e processamento do sangue

Os pacientes foram submetidos à venopunção em um dos membros superiores para coleta de cerca de 9 mL de sangue (um tubo seco e um com citrato). Em um período inferior a 120 minutos da punção, o sangue total coletado foi processado e armazenado em tubos de microcentrífuga (tipo *ependorf*), em alíquotas de 500 a 1000 μ L de soro e plasma, a -80°C em freezer até a realização dos testes específicos.

Detecção de LA

LA foi detectado em nossa população seguindo o preconizado pelo Subcomitê em Anticoagulante Lúpico/Anticorpos Fosfolípide-Dependentes da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH, do inglês *International Society on Thrombosis and Haemostasis*)⁴⁶. Para a realização desse teste, foram necessárias alíquotas de 500 µL de plasma humano citratado. De acordo com as recomendações do ISTH, foram utilizados dois ensaios qualitativos, um pelo método do teste de veneno de víbora de Russell diluído (dRVVT, do inglês *dilute Russell's viper venom test*) e o outro pelo método do tempo de coagulação da sílica (SCT, do inglês *silica clotting time*) (HemosIL®, Instrumentation Laboratory, Werfen, MA, EUA). Ambos os testes foram compostos de duas partes, uma de rastreio (*Screen*) e uma de confirmação (*Confirm*). A descrição passo a passo desses testes é feito a seguir. Primeiramente é realizado o dRVVT *Screen* e o SCT *Screen*, que consistem em testes pobres em fosfolípidos e, por esse motivo, altamente sensíveis à presença do LA. Na presença deste, observa-se um alargamento no tempo de coagulação. O segundo passo é a confirmação da presença do LA com os testes dRVVT *Confirm* e SCT *Confirm*. Estes são testes ricos em fosfolípidos, que neutralizam a ação do LA. Dessa forma, caso esse fator seja o responsável pelo alargamento do tempo de coagulação, é observado a normalização do tempo de coagulação. No nosso estudo, foi realizado o SCT *Confirm* em todos os pacientes independentemente do resultado do SCT *Screen* e realizado o dRVVT *Confirm* apenas nos pacientes que tiveram alteração no dRVVT *Screen*. Ambos os testes foram realizados com um controle positivo e um negativo. A partir desses controles, foi calculado, além do tempo de coagulação em segundos dos testes, a razão entre o tempo de coagulação do indivíduo testado e a média do intervalo normal para cada um dos testes (SCT *Screen*, SCT *Confirm*, dRVVT *Screen* e dRVVT *Confirm*), além da razão normalizada dos testes SCT e dRVVT (razão entre o resultado *Screen* e o *Confirm*). Foi considerada alterada a razão normalizada acima de 1,2. Os kits de SCT e dRVVT utilizados foram doados pela Instrumentation Laboratory, da Werfen.

Detecção de aCL, a β 2GPI e aPS/PT

aCL, a β 2GPI e aPS/PT IgG e IgM foram detectados nas amostras por meio de ELISA (QUANTA Lite™, INOVA Diagnostics, CA, EUA)^{47,48}. Nesse ensaio, o antígeno purificado (cardiolipina, β 2GPI e fosfatidilserina-protrombina) fica aderido às paredes de uma placa com pequenos poços em condições que preservam o antígeno no seu estado nativo. O soro diluído dos pacientes e controles, junto a soro pré-diluído de controles dos kits, é adicionado em cada um dos poços, permitindo que anticorpos que reconheçam o antígeno e que porventura estejam presentes nas amostras possam se ligar aos antígenos imobilizados. Anticorpos que não se ligam são removidos através da lavagem. Na sequência, são adicionados anticorpos anti-humanos (IgG ou IgM, a depender do teste) conjugados que se ligam aos anticorpos dos pacientes, caso estejam presentes. É realizada uma segunda lavagem com a intenção de retirada dos anticorpos anti-humanos que não se ligam. A seguir, é avaliada a atividade enzimática do conjugado anti-imunoglobulina humana remanescente adicionando-se um substrato cromogênico. A intensidade da cor que aparece em cada um dos pocinhos é comparada com a de uma curva de calibração de cinco pontos. Para a realização de cada teste, foram utilizados 10 μ L de soro. Foi considerado positivo o resultado de aCL superior a 40 unidade de fosfolípidos G ou M (GPL ou MPL, do inglês *G/M phospholipid unit*) e o resultado de a β 2GPI superior ao percentil 99, conforme recomendação dos critérios atualizados da SAF¹. Foi considerado positivo o resultado de aPS/PT aquele superior ao percentil 99.

Detecção de anti-Domínio I

Anticorpos anti-Domínio I IgG foram detectados por imunoensaio de quimioluminescência (CIA, do inglês *chemiluminescence immunoassay*) (QUANTA Flash®, INOVA Diagnostics, CA, EUA), conforme descrito previamente⁴⁹. O CIA foi realizado pela máquina BIO-FLASH, que é automatizada e requer do instrumentador apenas a colocação dos soros dos pacientes em uma unidade e a dos cartuchos em outra. Esses cartuchos contêm esferas paramagnéticas revestidas com o antígeno (domínio I da β 2GPI I), que é reconhecido pelo anti-Domínio I. Nesse procedimento, o

instrumento dilui o soro do paciente a 1:10. Pequenas quantidades de soro diluído do paciente, as esferas paramagnéticas revestidas e o tampão de ensaio são combinados e misturados. O soro é incubado a 37°C. As esferas são magnetizadas e lavadas várias vezes. Adiciona-se o anticorpo anti-humano conjugado com luminol e se incuba a 37°C. Novamente as esferas são magnetizadas e lavadas repetidamente. O conjugado de isoluminol produz uma reação luminescente quando se adicionam os reagentes ativadores na solução. A luz emitida é medida como unidades de luz relativas (ULRs) através do sistema óptico BIO-FLASH. As ULRs são diretamente proporcionais à concentração do autoanticorpo presente na amostra. Antes da realização dos testes, é feita a calibração de cada lote do cartucho de reagente novo antes da primeira utilização. Para a realização do teste, foram utilizados 500 µL de soro. Foi considerado positivo o resultado de anti-Domínio I superior ao percentil 99.

Determinação do percentil 99

O percentil 99 dos testes de detecção de a β 2GPI, aPS/PT e anti-Domínio I na nossa população foi determinado com a análise laboratorial de 63 voluntários normais sem história de trombose, pareados por sexo e idade.

Cálculo do GAPSS

Na inclusão no estudo, foi verificado, conforme descrito nos passos acima, se o paciente apresentava HAS, dislipidemia e positividade a LA, aCL, a β 2GPI e aPS/PT IgG/IgM. Em caso afirmativo, foram dadas as pontuações de 1, 3, 4, 5, 4 e 3 respectivamente. O valor de GAPSS de cada paciente resultou da soma dessas pontuações.

Análise estatística

O banco de dados incluiu características demográficas e clínicas, resultados laboratoriais, positividade a anticorpos antifosfolípidos e eventos trombóticos novos e prévios. Variáveis categóricas foram apresentadas na forma de frequência e as variáveis contínuas foram apresentadas com média e desvio-padrão (DP), se a distribuição foi normal, e como mediana e intervalo,

se a distribuição não foi normal. Teve distribuição normal a variável *idade*; todas as demais variáveis numéricas não apresentaram distribuição normal.

A significância das diferenças basais foi determinada pelo teste de qui-quadrado, teste exato de Fisher, teste de McNemar, teste de Mann-Whitney ou teste t de Student não pareado. A escolha do teste apropriado para cada análise foi feita de acordo com o número de grupos a serem comparados, presença de pareamento e a distribuição de cada grupo. A análise de regressão logística multivariada foi realizada de forma a identificar os fatores significativos independentes para prever recorrência de trombose, ajustada para fatores de confusão potenciais. Um valor de P bicaudal $< 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Todas as análises estatísticas foram realizadas com SPSS (acrônimo para *Statistical Package for the Social Sciences*), versão 19.0 (IBM, Armonk, NY, USA).

Ética

Este estudo seguiu as orientações da Declaração de Helsinque⁵⁰ e o Comitê de Ética local (Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa-CAPPesq) aprovou o protocolo de pesquisa (número 1.482.333). Todos os pacientes participantes concordaram com a sua inclusão no estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Os autores negam qualquer conflito de interesse.

RESULTADOS

Análises preliminares

Exclusão de pacientes

Inicialmente foram incluídos 60 pacientes do Ambulatório de Reumatologia do HC-FMUSP com o diagnóstico de SAF. No entanto, oito pacientes foram posteriormente excluídos por não se confirmar a positividade aos anticorpos antifosfolípides conforme os critérios classificatórios atualizados da SAF¹ e sete amostras foram perdidas após um acidente com o freezer que armazenava o material biológico coletado. Uma paciente foi excluída porque era a única com SAF apenas obstétrica, optando-se por tornar mais homogênea a amostra estudada.

Determinação da positividade dos testes laboratoriais

O percentil 99 foi o limiar usado para identificar os resultados positivos nos testes de detecção dos anticorpos antifosfolípides, com exceção da aCL. Para se determinar o percentil 99, foram utilizados 63 indivíduos normais e sem trombose prévia, pareados por sexo e idade com os pacientes (sexo feminino 88,9%, $p=0,97$; idade média $41,2 \pm 10,7$ anos, $p=0,37$).

Após análise dos testes laboratoriais nos indivíduos normais, os testes para LA foram todos negativos de acordo com o normatizado pelo ISTH⁴⁶. No caso da aCL IgG e IgM, não houve nenhum título superior ao limiar de 40 GPL ou MPL, previsto nos critérios da SAF¹. Os níveis de a β 2GPI e anti-Domínio I IgG foram inferiores ao limiar de 20 GPL recomendado pelo fabricante (maior título: 16 GPL e 11 unidades de quimioluminescência [CU, do inglês *chemiluminescent units*] respectivamente). Por sua vez, os títulos de a β 2GPI IgM e aPS/PT IgG e IgM tiveram maior variabilidade. No caso do a β 2GPI IgM, sete indivíduos (11,1%) apresentaram títulos acima de 20 MPL, sendo três deles acima de 40 MPL: 44, 66 e 119 MPL. Cinco indivíduos apresentaram aPS/PT IgG acima do valor de 30 GPL recomendado pelo fabricante; desses, o maior título foi de 48 GPL. Por fim, 13 indivíduos tiveram aPS/PT IgM acima do

valor de 30 MPL recomendado pelo fabricante; desses, quatro tiveram título acima de 50 MPL: 52, 52, 55 e 121 MPL respectivamente.

No cálculo do percentil 99, optou-se por excluir os valores fora da distribuição normal (*outlier*) nos casos de a β 2GPI e aPS/PT IgM (119 e 121 respectivamente). A identificação do percentil 99 de cada teste, com exceção da aCL e do LA, evidenciou os seguintes valores: para a β 2GPI IgG, 16; para a β 2GPI IgM, 66; para aPS/PT IgG, 48; para aPS/PT IgM, 55; para anti-Domínio I, 11.

A frequência dos fatores de risco cardiovascular e os dados demográficos, frente à proporção observada nos pacientes, podem ser vistos na tabela 1, e a positividade aos anticorpos testados, na tabela 2. Após a determinação do limiar positivo para cada teste descrito, foi feito o cálculo do GAPSS, tendo apresentado mediana de 3,0 (0-6).

Características demográficas e clínicas da coorte

Quarenta e quatro pacientes com SAF trombótica foram incluídos neste estudo. Essa população teve média de idade de $43.0 \pm 10,3$ anos; 89% eram do sexo feminino e 73% tinham SAF primária. Nove pacientes apresentaram diagnóstico concomitante de LES, dois de artrite reumatoide e um de esclerose sistêmica. Quarenta e um pacientes (93%) receberam somente antagonista da vitamina K (AVK); um paciente (2%) tomava aspirina 300 mg/dia e dois (5%) estavam em uso de terapia combinada (AVK + aspirina).

As trombooses mais frequentes nessa população foram a trombose venosa profunda (TVP) (57%), acidente vascular cerebral (AVC) (27%), tromboembolismo pulmonar (TEP) (14%) e trombose arterial periférica (11%). À inclusão, 18 pacientes (41%) tinham história de múltiplos eventos trombóticos. Morbidade obstétrica foi observada em 50% das 32 mulheres que engravidaram alguma vez. Dislipidemia foi caracterizada em 66% dos pacientes, obesidade em 50% e HAS em 59%. Os anticorpos antifosfolípides mais comuns foram aPS/PT IgG e/ou IgM (68%) e LA (66%), seguidos por aCL (50%) e a β 2GPI IgG e/ou IgM (43%); anti-Domínio I foi detectado em 41% da

coorte. O cálculo do GAPSS na inclusão mostrou mediana de 9,0 e variação de 0 a 20.

Nas tabelas 1 e 2, estão evidenciados os dados demográficos, fatores de risco cardiovasculares e as positivities aos anticorpos antifosfolípidos dos pacientes, com os respectivos valores dos indivíduos normais. Na tabela 3, podem ser encontrados as características da SAF e uso de medicações dos pacientes.

Tabela 1 - Comparação dos dados demográficos e fatores de risco cardiovascular tradicionais entre pacientes e indivíduos normais na inclusão no estudo - 2013-2014

Características clínicas	Pacientes (n=44)	Normais (n=63)	P
Sexo feminino, n (%)	39 (88,6)	56 (88,9)	0,968
Idade, em anos, média (DP)	43,0 (10,3)	41,2 (10,7)	0,369
Raça			0,230
Parda, n (%)	32 (72,7)	33 (52,4)	
Caucasiana, n (%)	9 (20,5)	23 (36,5)	
Negra, n (%)	1 (2,3)	5 (7,9)	
Amarela, n (%)	1 (2,3)	1 (1,6)	
Desconhecida, n (%)	1 (2,3)	1 (1,6)	
Hipertensão arterial, n (%)	26 (59,1)	1 (1,6)	< 0,001
Dislipidemia, n (%)	29 (65,9)	34 (54)	0,217
Diabetes melitus, n (%)	1 (2,3)	0 (0)	0,229
IMC, em kg/m ² , mediana (intervalo)	29,7 (20-60)	24,9 (17-36)	<0,001
IMC 18-24,9kg/m ² , n (%)	7 (15,9)	30 (47,6)	
IMC 25-29,9 kg/m ² , n (%)	15 (34,1)	23 (36,5)	
IMC 30-34,9 kg/m ² , n (%)	13 (29,5)	7 (11,1)	
IMC 35-39,9 kg/m ² , n (%)	5 (11,4)	3 (4,8)	
IMC ≥ 40 kg/m ² , n (%)	4 (9,1)	0 (0)	
IMC < 18 kg/m ² , n (%)	0 (0)	2 (3,2)	
Tabagismo na inclusão, n (%)	4 (9,1)	4 (6,3)	0,596

NOTA: DP: desvio-padrão. IMC: índice de massa corpórea.

Tabela 2 - Comparação da positividade a anticorpos antifosfolípidos e GAPSS entre pacientes e indivíduos normais na inclusão no estudo - 2013-2014

Características clínicas	Pacientes (n=44)	Normais (n=63)	P
LA, n (%)	29 (65,9)	0 (0)	< 0,001
aCL IgG/M, n (%)	22 (50,0)	0 (0)	< 0,001
aCL IgG, n (%)	19 (43,2)	0 (0)	< 0,001
aCL IgM, n (%)	7 (15,9)	0 (0)	0,001
aβ2GPI IgG/IgM, n (%)	19 (43,2)	1 (1,6)	< 0,001
aβ2GPI IgG, n (%)	17 (38,6)	0 (0)	< 0,001
aβ2GPI IgM, n (%)	5 (11,4)	1 (1,6)	0,031
aPS/PT IgG/IgM, n (%)	30 (68,2)	1 (1,6)	< 0,001
aPS/PT IgG, n (%)	22 (50,0)	0 (0)	< 0,001
aPS/PT IgM, n (%)	25 (56,8)	1 (1,6)	< 0,001
anti-Domínio I IgG, n (%)	18 (40,9)	0 (0)	< 0,001
Tripla positividade, n (%)	16 (36,4)	0 (0)	< 0,001
GAPSS, mediana (intervalo)	11,0 (0-20)	3,0 (0-6)	<0,001

NOTA: GAPSS: *Global antiphospholipid syndrome score*. LA: anticoagulante lúpico. aCL: anticardiolipina. IgG: imunoglobulina subtipo G. IgM: imunoglobulina subtipo M. aβ2GPI: anti-β2-glicoproteína I. aPS/PT: antifosfatidilserina-protrombina. anti-Domínio I: anti-domínio I da β2-glicoproteína I.

Tabela 3 - Características da SAF e medicações em uso dos pacientes na inclusão no estudo - 2013-2014

Dados clínicos	Pacientes (n=44)
Tempo desde o 1º evento, anos, mediana (intervalo)	9,0 (1-31)
Seguimento, meses, mediana (intervalo)	39 (9-46)
SAF primária, n (%)	32 (72,7)
Número de trombozes	
Único evento, n (%)	26 (59,1)
Mais de um evento, n (%)	18 (40,9)
Mais de uma trombose venosa, n (%)	4 (9,1)
Mais de uma trombose arterial, n (%)	13 (29,5)
Tipo de trombose por leito sanguíneo	
Apenas trombose venosa, n (%)	25 (56,8)
Apenas trombose arterial, n (%)	11 (25,0)
Trombose arterial e venosa, n (%)	6 (13,6)
Trombose microscópica, n (%)	3 (6,8)
Tipo de trombose por local acometido	
Trombose venosa profunda, n (%)	25 (56,8)
Acidente vascular cerebral, n (%)	12 (27,3)
Tromboembolismo pulmonar, n (%)	6 (13,6)
Trombose arterial periférica, n (%)	5 (11,4)
Trombose renal, n (%)	3 (6,8)
Outras trombozes ¹ , n (%)	7 (15,9)
Gestação prévia ² , n (%)	32 (82,1)
Morbidade obstétrica ³ , n (%)	16 (50)
Medicações em uso:	
Antagonista da vitamina K, n (%)	43 (97,7)
Aspirina, n (%)	3 (6,8)
Hidroxicloroquina, n (%)	18 (40,9)
Terapia imunossupressora, n (%)	10 (22,7)
Corticoterapia, n (%)	6 (13,6)
Estatinas, n (%)	13 (29,5)

continua

Tabela 3 - Características da SAF e medicações em uso na inclusão dos pacientes no estudo - 2013-2014 (conclusão)

Dados clínicos	Pacientes (n=44)
Drogas anti-hipertensivas, n (%)	25 (56.8)
Outras drogas ⁴ , n (%)	39 (88,6)

NOTA: SAF: síndrome antifosfolípide.

¹ Outras trombozes: infarto do miocárdio, trombose de aorta abdominal, trombose de enxerto vascular arterial, trombose de seio venoso cerebral, trombose de artéria de rim transplantado, trombose oftálmica.

² Homens (n=5) foram excluídos do cálculo

³ Mulheres que nunca haviam engravidado e homens foram excluídos do cálculo.

⁴ Outras drogas: anticoncepcionais, analgésicos, anti-dispépticos, vitaminas, antidepressivos, levotiroxina, anticonvulsivantes, bisfosfonatos, antibioticoprofilaxia para febre reumática e transplante renal, drogas psiquiátricas, profilaxia para broncoespasmo, anti-histamínicos, tratamento para insuficiência venosa periférica, diuréticos, vasodilatadores, metformina, danazol e colchicina.

Seguimento

Os pacientes foram seguidos por uma mediana de 39 meses (mínimo 9, máximo 46). Durante esse período, uma paciente com SAF primária evoluiu com LES e três pacientes faleceram. As causas dos óbitos foram um câncer orofaríngeo, uma meningoencefalite herpética complicada com um TEP e uma morte súbita em unidade hospitalar externa sem outros dados. Na consulta anterior ao óbito, esta última paciente havia se queixado de dispneia; em exames, apresentava tomografia de tórax com alterações brônquicas e bronquiolares difusas e ecocardiograma com insuficiência mitral importante, insuficiência tricúspide moderada e pressão estimada de artéria pulmonar de 72 mmHg, dando indícios que havia outras importantes causas de óbito a serem consideradas além da hipótese de uma trombose.

Quanto aos novos episódios trombóticos, foram registrados um total de quatro eventos nesse período de seguimento. Todos os quatro pacientes faziam uso de AVK com alvo de razão normalizada internacional (INR, do inglês *international normalized ratio*) 2-3 e passavam em consulta ambulatorial para controle de INR a cada dois meses, ou antes, se fora do alvo. Nenhum deles fazia uso de hidroxiclороquina. Apesar disso, na ocasião do evento

trombótico apenas dois pacientes estavam fazendo uso de AVK (pacientes 1 e 2). Os novos eventos ocorreram após $16,0 \pm 5,9$ meses após inclusão e $6,0 \pm 1,4$ anos após a última trombose. Detalhes de cada paciente com novo evento são descritos abaixo.

Paciente 1: paciente do sexo feminino, SAF primária tripla positiva, tinha 40 anos e GAPSS de 20 na inclusão. Ela foi anticoagulada com AVK devido a um único episódio de TVP. Em agosto de 2015, 11,8 meses após sua inclusão no estudo e sete anos após a TVP, a paciente apresentou queixas compatíveis com disartria, diplopia e vertigem que resolveram espontaneamente após um mês. Esses sintomas já tinham remitido quando a paciente foi avaliada por um médico na sua consulta ambulatorial de rotina e, no exame físico, não foi detectado nenhum déficit neurológico focal. Uma ressonância magnética cerebral feita em janeiro de 2016 revelou três lesões isquêmicas. A paciente não apresentava exame prévio para comparação. A paciente era tabagista e apresentava HAS não controlada (pressão arterial máxima: 180 x 105 mmHg) apesar do uso de duas drogas anti-hipertensivas. Até o final do seguimento, a paciente permaneceu assintomática, tendo finalmente apresentado controle pressórico adequado.

Paciente 2: paciente do sexo feminino, com SAF primária tripla positiva, tinha 31 anos de idade e GAPSS de 20 à inclusão no estudo. Estava anticoagulada devido a dois AVCs ocorridos oito e três anos antes da inclusão. Devido a mau controle persistente de sua epilepsia, foi feita nova ressonância magnética cerebral em março de 2016, 20,1 meses após sua inclusão e cinco anos após o seu último evento, que evidenciou novas lesões isquêmicas. Além de AVK, a paciente fazia uso de medicações anti-hipertensivas e antiepiléticas. Após ajuste medicamentoso, houve melhora das crises epiléticas.

Paciente 3: paciente do sexo feminino, com 59 anos de idade e GAPSS de 8 na inclusão, tinha SAF secundária e LES, este caracterizado por

manifestações mucocutâneas, articulares e hematológicas, sem atividade da doença por mais de 10 anos. A paciente tinha antecedente de TVP e AVC ocorridos 31 e 15 anos antes, respectivamente, e apresentava positividade apenas para LA. Durante o ano de 2016 foi difícil controlar sua pressão arterial, que chegou a alcançar 240 x 110 mmHg. Em junho desse mesmo ano a paciente apresentou plaquetopenia (menor nível: 12.000/mm³) associado a sangramento vaginal com melhora após corticoterapia. Nessa ocasião, AVK foi substituído por aspirina. Em novembro de 2016, a paciente foi internada devido a hematoma subdural tratada cirurgicamente. Na alta, foi prescrito enoxaparina 40 mg uma vez ao dia. Em fevereiro de 2017, 38,3 meses após a inclusão e 18 anos após sua última trombose, ela foi reinternada, desta vez devido a uma meningoencefalite herpética. Pouco após sua admissão, a paciente evoluiu com falência respiratória. Exames mostraram TEP e plaquetas de 13.000/mm³. A paciente faleceu quatro dias depois.

Paciente 4: paciente do sexo feminino, com SAF primária triplo positiva, 47 anos de idade e GAPSS de 19 na admissão. Estava em uso de AVK devido a TEP e TVP oito anos antes do início do estudo. Depois de 7,7 meses após a inclusão e sete anos após sua última trombose, a paciente apresentou novo TEP depois de suspender a anticoagulação por um mês por causa de um procedimento dentário, sem que tivesse procurado orientação médica. A paciente evoluiu sem sequelas das trombozes e permaneceu com aderência ao tratamento pouco satisfatória.

Considerando que, das quatro pacientes que tiveram novos eventos trombóticos, duas foram após suspensão do AVK, não foram considerados na análise como pacientes de alto risco para recorrência de trombose aquelas que tiveram evento após cessar a anticoagulação. As duas pacientes que apresentaram nova trombose apesar do uso de AVK, consideradas de alto risco para recorrência de trombose, apresentaram valores de GAPSS mais

altos em relação aos demais pacientes (20 x 10,5, 0-20, $p=0,051$) e uma alta taxa de tripla positividade (100% x 33,3%, $p=0,127$) e de positividade para anti-Domínio I (100% x 38,1%, $p=0,162$). A comparação com apenas dois casos, porém, deve ser vista com cautela. Os dados dos pacientes de alto risco para recorrência de trombose e dos demais podem ser visualizados na tabela 4.

A eficácia da anticoagulação entre pacientes com e sem novo evento trombótico não pôde ser avaliada de forma apropriada com valores de INR, pois a enoxaparina era prescrita quando esses valores se encontravam abaixo do alvo. Apesar disso, para fins de comparação, as taxas de INR abaixo do alvo entre pacientes com e sem nova trombose foi similar (37% x 26%, $p=0,22$).

Caracterização do GAPSS

Um dos objetivos desse trabalho foi caracterizar o GAPSS em pacientes com SAF de uma coorte brasileira, de forma retrospectiva e também prospectiva. Na coorte estudada, os valores de GAPSS teve mediana de 11, com variação de 0 a 20. Os pacientes foram separados em grupos de baixo e alto GAPSS utilizando-se como limiares os valores de 9, 10, 11 e 12. Os únicos eventos associados com maior GAPSS de forma constante e categórica foram tripla positividade e presença de anti-Domínio I; dislipidemia foi associado a GAPSS acima de 9, mas não a GAPSS acima de 10, 11 ou 12. A presença prévia de trombose arterial foi mais frequente em pacientes com GAPSS acima de 9, mas não foi observada uma diferença estatisticamente significativa. Prospectivamente, trombozes na presença de AVK não se associaram a GAPSS acima de 9, 10, 11 ou 12.

Anti-domínio I da $\beta 2$ -glicoproteína I

Da coorte total, dezoito pacientes (41%) apresentaram positividade para anti-Domínio I. Comparados com pacientes anti-Domínio I negativos, esses pacientes apresentaram valores de GAPSS mais altos (mediana 19 x 7,

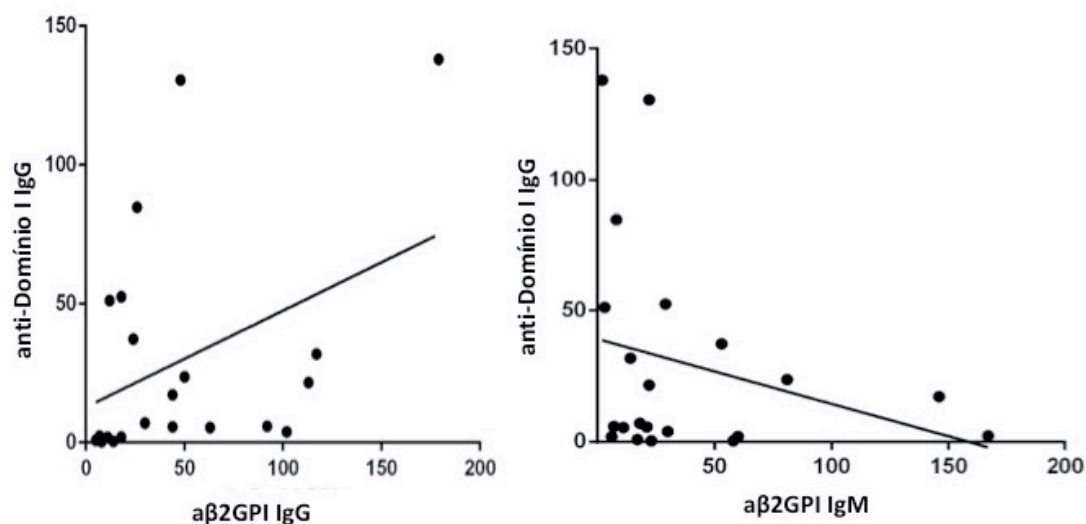
Tabela 4 - Fatores de risco cardiovascular e positividade a anticorpos antifosfolípides entre pacientes sem e com novas trombooses apesar do uso de AVK

Características clínicas	Com nova trombose em uso de AVK (n=2)	Sem nova trombose em uso de AVK (n=42)
Idade, anos, média (DP)	35,5 (6,4)	43,4 (10,4)
Sexo feminino, n (%)	2 (100)	37 (88,1)
Dislipidemia, n (%)	2 (100)	27 (64,3)
Hipertensão arterial, n (%)	2 (100)	24 (57,1)
Diabetes melitus, n (%)	0 (0)	1 (2,4)
IMC, em kg/m ² , mediana (intervalo)	36,3 (33-39)	28,6 (20-60)
Tabagismo na inclusão, n (%)	1 (50)	3 (7,1)
SAF primária, n (%)	2 (100)	30 (71,4)
Tempo desde o 1º evento, anos, mediana (intervalo)	10,0 (8-12)	9,0 (1-31)
Mais de uma trombose, n (%)	1 (50)	17 (40,5)
Trombose arterial, n (%)	1 (50)	16 (38,1)
Trombose venosa, n (%)	1 (50)	30 (71,4)
LA, n (%)	2 (100)	27 (64,3)
aCL IgG/IgM, n (%)	2 (100)	20 (47,6)
aCL IgG, n (%)	2 (100)	17 (40,5)
aCL IgM, n (%)	0 (0)	7 (16,7)
aβ2GPI IgG/IgM, n (%)	2 (100)	17 (40,5)
aβ2GPI IgG, n (%)	2 (100)	15 (35,7)
aβ2GPI IgM, n (%)	0 (0)	5 (11,9)
aPS/PT IgG/IgM, n (%)	2 (100)	28 (66,7)
aPS/PT IgG, n (%)	1 (50)	21 (50)
aPS/PT IgM, n (%)	2 (100)	23 (54,8)
anti-Domínio I IgG, n (%)	2 (100)	16 (38,1)
Tripla positividade, n (%)	2 (100)	14 (33,3)
GAPSS, mediana (intervalo)	20 (20)	10,5 (0-20)

NOTA: AVK: antagonista da vitamina K. DP: desvio-padrão. IMC: índice de massa corpórea. SAF: síndrome antifosfolípide. LA: anticoagulante lúpico. aCL: anticardiolipina. IgG: imunoglobulina subtipo G. IgM: imunoglobulina subtipo M. aβ2GPI: anti-β2-glicoproteína I. aPS/PT: antifosfatidilserina-protrombina. anti-Domínio I: anti-domínio I da β2-glicoproteína I. GAPSS: *Global antiphospholipid syndrome score*.

$p < 0,001$). Além disso, a positividade a anti-Domínio I correlacionou com GAPSS (correlação de Pearson 0,822, $p < 0,001$). Curiosamente, quase todos os 18 pacientes positivos para anti-Domínio I também foram positivos para aPS/PT (94% x 50%, $p = 0,002$) e tripla positividade foi mais frequente em pacientes anti-Domínio I positivos (83% x 4%, $p < 0,001$). Como esperado, pacientes anti-Domínio I positivos tiveram alta frequência de positividade a a β 2GPI (89% vs. 12%, $p < 0,001$). Apesar de baixos níveis de a β 2GPI terem sido encontrados no geral em pacientes anti-Domínio I negativos, altos níveis de a β 2GPI foram encontrados em dois pacientes. A tabela 5 evidencia as manifestações clínicas entre pacientes positivos e negativos para o anticorpo anti-Domínio I e o gráfico 1 mostra a correlação entre títulos de anti-Domínio I e a β 2GPI. A ausência de correlação entre anti-Domínio I IgG e a β 2GPI IgM é provavelmente relacionada com o fato de que anti-Domínio I IgM não foi feito, já que não há teste comercial disponível.

Gráfico 1 - Representação dos pacientes de acordo com os seus títulos de anti-Domínio I IgG e a β 2GPI IgG e IgM



NOTA: anti-Domínio I: anti-domínio I da β 2-glicoproteína I. a β 2GPI: anti- β 2-glicoproteína I. IgG: imunoglobulina subtipo G. IgM: imunoglobulina subtipo M.

Tabela 5 - Aspectos da SAF de acordo com a positividade ao anti-Domínio I à inclusão dos pacientes no estudo - 2013-2014

Características clínicas	Anti-Domínio I (+) (n=18)	Anti-Domínio I (-) (n=26)	P
Seguimento, meses, mediana (intervalo)	38 (11-46)	39 (9-44)	0,952
SAF primária, n (%)	13 (72,2)	19 (73,1)	0,950
Número de trombozes			
Mais de uma trombose, n (%)	8 (44,4)	10 (38,5)	0,691
Mais de uma trombose arterial, n (%)	6 (33,3)	7 (26,9)	0,647
Mais de uma trombose venosa, n (%)	1 (5,6)	3 (11,5)	0,497
Tipo de trombose			
Apenas trombose venosa, n (%)	9 (50)	16 (61,5)	0,447
Apenas trombose arterial, n (%)	4 (22,2)	7 (26,9)	0,723
Trombose arterial e venosa, n (%)	4 (22,2)	2 (7,7)	0,167
Trombose microscópica, n (%)	1 (5,6)	2 (7,7)	0,782
Local da trombose			
Trombose venosa profunda, n (%)	13 (72,2)	12 (46,2)	0,086
Acidente vascular cerebral, n (%)	6 (33,3)	6 (23,1)	0,453
Tromboembolismo pulmonar, n (%)	2 (11,1)	4 (15,4)	0,685
Trombose arterial periférica, n (%)	1 (5,6)	4 (15,4)	0,312
Trombose renal, n (%)	1 (5,6)	2 (7,7)	0,782
Outras trombozes, n (%)	1 (5,6)	4 (15,4)	0,118
Novas trombozes, n (%)	4 (22,2)	0 (0)	0,023
Novas trombozes com AVK, n (%)	2 (11,1)	0 (0)	0,082
Gestação prévia ¹ , n (%)	15 (93,8)	17 (73,9)	0,112
Morbidade obstétrica ² , n (%)	7 (46,7)	9 (52,9)	0,723
LA, n (%)	16 (88,9)	13 (50)	0,007
aCL IgG/M, n (%)	17 (94,4)	5 (19,2)	<0,001
aCL IgG, n (%)	17 (94,4)	2 (7,7)	<0,001
aCL IgM, n (%)	3 (16,7)	4 (15,4)	0,909
aβ2GPI IgG/IgM, n (%)	16 (88,9)	3 (11,5)	<0,001
aβ2GPI IgG, n (%)	15 (83,3)	2 (7,7)	<0,001
aβ2GPI IgM, n (%)	3 (16,7)	2 (7,7)	0,356

continua

Tabela 5 - Aspectos da SAF de acordo com a positividade a anti-Domínio I à inclusão dos pacientes no estudo - 2013-2014 (conclusão)

Características clínicas	Anti-Domínio I (+) (n=18)	Anti-Domínio I (-) (n=26)	P
aPS/PT IgG/IgM, n (%)	17 (94,4)	13 (50)	0,002
aPS/PT IgG, n (%)	15 (83,3)	7 (26,9)	<0,001
aPS/PT IgM, n (%)	14 (77,8)	11 (42,3)	0,020
Tripla positividade, n (%)	15 (83,3)	1 (3,8)	<0,001
GAPSS, mediana (intervalo)	19 (4-20)	7 (0-20)	<0,001

NOTAS: SAF: síndrome antifosfolípide. anti-Domínio I: anti-domínio I da β 2-glicoproteína I. AVK: antagonista da vitamina K. LA: anticoagulante lúpico. aCL: anticardiolipina. IgG: imunoglobulina subtipo G. IgM: imunoglobulina subtipo M. a β 2GPI: anti- β 2-glicoproteína I. aPS/PT: antifosfatidilserina-protrombina. GAPSS: *Global Antiphospholipid Syndrome Score*.

¹ Homens foram excluídos do cálculo.

² Mulheres que nunca haviam engravidado e homens foram excluídos do cálculo.

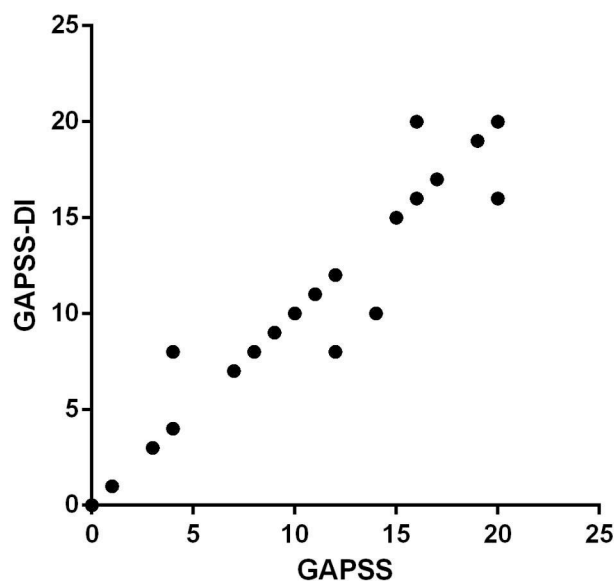
Em uma tentativa de melhor esclarecer diferenças entre anti-Domínio I e a β 2GPI, a positividade aos dois anticorpos foram comparadas. De forma mais detalhada, foi avaliada a sensibilidade de cada um para identificar um desfecho clínico primário (morte, novo evento, novo evento apesar de AVK) e sua relação com desfechos secundários (GAPSS > 12, tripla positividade e tripla positividade com aPS/PT). Ambos os anticorpos tiveram taxas semelhantes para morte e nova trombose apesar do uso de AVK (1/3 = 33% e 2/2 = 100% respectivamente), mas anti-Domínio I foi positivo nos quatro pacientes que apresentaram nova trombose independente do uso de AVK (4/4 = 100%), enquanto a β 2GPI foi positivo apenas em três deles (3/4 = 75%). De fato, novas trombozes foram associadas a anti-Domínio I (22% x 0%, p=0,023), mas não a a β 2GPI (16% x 4%, p=0,30). Por outro lado, quando avaliados os desfechos secundários através de grupos de alto risco, a sensibilidade para a β 2GPI e anti-Domínio I foram, respectivamente, as seguintes: GAPSS > 12, 95% x 90%, p=1.00; tripla positividade, 100% x 94%, p=1.00; tripla positividade com aPS/PT, 100% x 94%, p=1.00.

Para avaliar um potencial desempenho do anti-Domínio I no GAPSS, foi pensado um GAPSS hipotético que incorporasse anti-Domínio I no lugar de

a β 2GPI e arbitrariamente lhe foi dado o mesmo número de pontos (para fins de identificação, esse GAPSS hipotético será denominado GAPSS-DI). Deve ser observado que, quando GAPSS foi originalmente desenvolvido, pontos foram atribuídos a cada variável a partir de pesos determinados por análises estatísticas. Com isso, a partir de um limiar de 12 para ambos os escores, observou-se que GAPSS-DI > 12 não foi associado a nova trombose ($p=0,289$), nem a nova trombose em uso de AVK ($p=0,162$); resultados semelhantes foram vistos com GAPSS > 12 (nova trombose, $p=0,300$; nova trombose em uso de AVK, $p=0,181$).

Ao comparar os valores de GAPSS e GAPSS-DI entre os pacientes com alto risco para recorrência de trombose ($n=2$) com os demais pacientes ($n=42$), foi observado que o primeiro grupo ($n=2$) tinha GAPSS-DI mais alto ($20 \times 10,9 \pm 6,6$ respectivamente, $p=0,063$) e isso foi também observado em relação ao GAPSS ($20 \times 11 \pm 6,6$ respectivamente, $p=0,068$). A correlação entre GAPSS-DI e GAPSS foi muito alta (correlação de Pearson 0,98, $0 < 0,0001$) (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Correlação entre valores de GAPSS e valores de GAPSS-DI.



NOTA: GAPSS: *Global antiphospholipid syndrome score*. GAPSS-DI: escore GAPSS modificado, que passa a incorporar o anti-domínio I da β 2-glicoproteína I em substituição a anti- β 2-glicoproteína I.

DISCUSSÃO

O presente estudo evidenciou a prevalência de anti-Domínio I IgG de 41% em uma coorte brasileira de SAF primária trombótica, um pouco menor em relação àquela descrita na literatura de 55%¹⁹. A presença do anticorpo anti-Domínio I IgG foi associada a novas trombozes, à positividade para LA, aCL e a β 2GPI IgG, aPS/PT IgG e IgM e à tripla positividade. Anti-Domínio I também foi associado a altos valores de GAPSS, um escore de risco trombótico já validado^{38,39}, com valores de mediana entre pacientes positivos e negativos para anti-Domínio I de 19 e 7 respectivamente. A positividade a anti-Domínio I não foi associada a eventos trombóticos prévios, ao leito de trombose (arterial e / ou venoso), histórico de morbidade obstétrica ou a novos eventos em uso de AVK.

O estudo também evidenciou GAPSS de mediana 11 (0-20) em uma coorte brasileira com SAF primária trombótica. As análises realizadas não evidenciaram associação entre valores altos de GAPSS com trombozes prévias ou futuras.

Em nossa coorte, 44 pacientes com SAF trombótica foram seguidos de forma prospectiva por 39 meses (intervalo 9-46); 9% (4/44) deles desenvolveu nova trombose e apenas 5% (2/44) deles desenvolveram nova trombose apesar da anticoagulação. Devido ao pequeno número de eventos, não foi possível comparar os dois grupos. Embora não tenha sido possível realizar essa comparação, deve ser notado que os dois pacientes que tiveram recorrência de trombose em uso de AVK apresentaram altos valores de GAPSS e de positividade para anti-Domínio I.

Em duas pacientes pode-se justificar o novo evento trombótico pela suspensão da medicação anticoagulante. Por outro lado, não se encontra uma indicação óbvia de por que as outras duas pacientes, dentre todas do grupo, foram as que apresentaram nova trombose apesar do uso de AVK. Ambas eram pacientes com SAF primária, sugerindo que a inflamação superposta de doenças autoimunes associadas não seja um fator notavelmente relevante. A

paciente 1 era hipertensa mal controlada e tabagista, indicando que fatores de risco cardiovasculares, parcialmente incluídos no GAPSS, podem ter peso considerável no risco de nova trombose. Por sua vez, a paciente 2, ainda que hipertensa, não apresentava níveis particularmente elevados de pressão arterial, nem apresentava outro elemento significativo para justificar a nova trombose que não o valor máximo de GAPSS, compartilhado com a paciente 1. Da mesma forma, ambas as pacientes apresentaram positividade para anti-Domínio I. Em nosso estudo, sobressai, portanto, a força do GAPSS e do anti-Domínio I em distinguir pacientes que evoluirão com trombose.

Diversos estudos evidenciaram que, embora anti-Domínio I não adicione sensibilidade ao diagnóstico da SAF, altos títulos desse anticorpo correlacionam com pacientes triplo positivos^{42,53-55}, achados que foram confirmados por nossos resultados. Como foi apresentado, a presença de anti-Domínio I foi associada a valores altos de GAPSS, tripla positividade e positividade também a aPS/PT. Esta associação também foi observada por outros grupos^{20,56}.

A associação entre anti-Domínio I e tripla positividade pode ser explicada pelo fato de que o anticorpo anti-Domínio I é mais específico para identificação de SAF do que a β 2GPI^{57,58}. Sua positividade parece estar associada à presença de LA e aCL, considerando que parte da atividade do LA é explicada pela via da aCL e do cofator a β 2GPI²⁵. aPS/PT, contudo, tem como alvo o antígeno protrombina, que explicaria, na teoria atual, parte da atividade do LA⁵³. Assim, embora aPS/PT e a β 2GPI possam ambos apresentar atividade de LA, acredita-se que os mecanismos envolvidos nas vias de cada anticorpo sejam diferentes. Assim, ainda que seja possível que, em uma doença com eventos trombóticos e obstétricos de etiologia autoimune, mais de um mecanismo possa existir, é notável observar a associação entre anti-Domínio I e aPS/PT, que não parece ser ao acaso.

Um questionamento que pode ser feito é o quanto anti-Domínio I agrega de fato na avaliação de risco trombótico em relação a a β 2GPI. Nosso estudo apontou que anti-Domínio I, e não a β 2GPI, esteve associado ao desfecho de novas trombozes de forma independente do uso de AVK. Nas demais análises, não foi possível demonstrar a superioridade de anti-Domínio I em relação a

a β 2GPI. Deve ser observado, porém, que, em relação aos desfechos secundários, os grupos de alto risco que são GAPSS >12, tripla e quádrupla positividade (aPS/PT), todos incluem como variável a presença do anticorpo a β 2GPI, favorecendo esse anticorpo em relação ao anticorpo anti-Domínio I.

Deve ser pontuado que, nesse cenário, existem elementos ainda pouco conhecidos. Por exemplo, estudos conduzidos pelo grupo de McDonnell⁵⁹ demonstraram que anticorpos contra o domínio I são de uma subclasse diferente do que anticorpos contra toda a molécula do a β 2GPI, o que aponta para outras nuances ainda não muito bem compreendidas nesse campo e que podem interferir na positividade aos testes e fisiopatologia da doença.

Os resultados sugerem que a positividade do anticorpo anti-Domínio I indica alto risco para trombose e poderá ajudar a identificação, dentre todos os pacientes que testaram positivo para anticorpo a β 2GPI, aqueles que necessitem maior atenção clínica. Os dados apresentados, portanto, apontam que o anticorpo anti-Domínio I pode influenciar resultados de escores de risco trombótico como o GAPSS. Nesse sentido, são necessários novos estudos que analisem a participação do anticorpo anti-Domínio I na estratificação de risco para trombose.

Limitações e forças do estudo

As limitações deste estudo residem principalmente no tamanho da amostra. Infelizmente, do número original de pacientes (60), 13% foram classificados erroneamente em prontuário ambulatorial como apresentando os critérios classificatórios da SAF e mais 12% foram perdidos por uma falha em equipamento técnico, totalizando 25% de redução de pacientes.

Uma outra característica da coorte é que ela era bastante homogênea: todos os pacientes tinham SAF trombótica e estavam fazendo uso de AVK, que é o tratamento padrão da SAF na prevenção de trombose^{60,61}. Por um lado, essa particularidade é almejada, mas pode tornar mais difícil evidenciar diferenças quando o grupo é pequeno. Embora novas tromboses tenham ocorrido apesar do tratamento, o pequeno número de eventos limitaram a análise. Foi observada uma taxa de 2,95% ao ano de risco de nova trombose, com ou sem interrupção de AVK na ocasião. Esse índice é semelhante a dados

publicados recentemente da coorte do APS ACTION (Aliança para Estudos Clínicos e Rede Internacional na Síndrome Antifosfolípide; do inglês *Antiphospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials & International Networking*), que encontrou risco de nova trombose de até 2,63%/ano⁶². Apesar dessa limitação, os dados prospectivos correlacionaram um escore de risco validado como é GAPSS com o anticorpo antifosfolípide não critério anti-Domínio I.

As vantagens deste estudo se refletem principalmente no fato de ter se baseado em um seguimento prospectivo longo de pacientes com SAF, de acordo com os critérios revisados e mais recentes da doença, e que incluiu a análise não só dos anticorpos antifosfolípides tradicionais, mas também dos anticorpos antifosfolípides não critério que vêm ganhando relevância cada vez maior: aPS/PT e anti-Domínio I. Esse estudo prospectivo refletiu um cenário real e não altamente controlado. Assim, apesar da melhor terapia disponível^{60,61} e sob controle rígido do INR, quase 10% dos pacientes desenvolveram um novo evento trombótico em um período de 39 meses. É válido notar que, em metade desses pacientes, o evento foi provavelmente secundário à suspensão da terapia antitrombótica.

Um dos maiores desafios no manejo de pacientes com SAF é a identificação daqueles que, embora poucos, estão mais propensos a desenvolver um novo evento apesar da anticoagulação otimizada. A aderência e educação do paciente sobre sua doença devem ser continuamente reforçados, pois, como visto, a falha nesse quesito foi a razão para um novo evento em metade dos casos.

CONCLUSÕES

São conclusões deste estudo:

- Uma coorte brasileira com SAF primária trombótica apresentou GAPSS de mediana 11 (0-20); não foi encontrada associação entre valores altos de GAPSS com trombozes prévias ou futuras.
- A prevalência de anti-Domínio I em uma população brasileira de SAF primária trombótica é de 41%. Anti-Domínio I se associou a novos eventos trombóticos, embora não tenha visto associação com eventos passados. Pacientes anti-Domínio I-positivos caracterizaram-se por apresentarem altos valores de GAPSS, escore de risco trombótico já validado previamente, além de estarem muito associados à tripla positividade; isso infere que são pacientes com maior risco trombótico que os pacientes anti-Domínio I-negativos.
- Pelos achados descritos acima, está claro que o anticorpo anti-Domínio I está se firmando como um importante marcador de risco trombótico e que novos estudos que analisem a sua inclusão em escores de risco para trombose, devem ser realizados. Acreditamos que a sua inclusão no GAPSS deve ajudar a identificar pacientes com alto risco de trombose.

REFERÊNCIAS

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295–306.
2. Hughes GRV. Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1983;287:1088–9.
3. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Derksen RHWM, Machin SJ, Barquinero J, et al. The “primary” antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore).* 1989;68(6):366–74.
4. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46(4):1019–27.
5. Grika EP, Ziakas PD, Zintzaras E, Moutsopoulos HM, Vlachoyiannopoulos PG. Morbidity, mortality, and organ damage in patients with antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 2012;39(3):516–23.
6. Gómez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun.* 2014;48–49:20–5.
7. de Laat B, Mertens K, de Groot PG. Mechanisms of disease : antiphospholipid antibodies — from clinical association to pathologic mechanism. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008;4(4):192–9.
8. McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CN, Krilis SA. Anti-phospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: β 2-glycoprotein I (apolipoprotein H). *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990;87(11):4120–4.
9. Oosting J, Derksen R, HT E, Bouma B, de Groot P. Lupus anticoagulant activity is frequently dependent on the presence of beta 2-glycoprotein I.

- Thromb Haemost. 1992;67(5):499–502.
10. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette J-C, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for the definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum.* 1999;42(7):1309–11.
 11. Aggarwal R, Ringold S, Khanna D, Neogi T, Johnson SR, Miller A, et al. Distinctions between diagnostic and classification criteria? *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67(7):891–7.
 12. Zohoury N, Bertolaccini ML, Rodriguez-Garcia JL, Shums Z, Ateka-Barrutia O, Sorice M, et al. Closing the serological gap in the antiphospholipid syndrome: the value of “non-criteria” antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol.* 2017;44(11):1597–602.
 13. Otomo K, Atsumi T, Amengual O, Fujieda Y, Kato M, Oku K, et al. Efficacy of the antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events. *Arthritis Rheum.* 2012;64(2):504–12.
 14. Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. GAPSS: the global anti-phospholipid syndrome score. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(8):1397–403.
 15. Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. Anti-prothrombin (aPT) and anti-phosphatidylserine/prothrombin (aPS/PT) antibodies and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. A systematic review. *Thromb Haemost.* 2014;111(2):354–64.
 16. Bevers EM, Galli M, Barbui T, Comfurius P, Zwaal RF. Lupus anticoagulant IgG's (LA) are not directed to phospholipids only, but to a complex of lipid-bound human prothrombin. *Thromb Haemost.* 1991;66(6):629–32.
 17. Oosting JD, Derksen RH, Bobbink IW, Hackeng TM, Bouma BN, de Groot PG. Antiphospholipid antibodies directed against a combination of phospholipids with prothrombin, protein C, or protein S: an explanation for their pathogenic mechanism? *Blood.* 1993;81(10):2618–25.
 18. Atsumi T, Ieko M, Bertolaccini ML, Ichikawa K, Tsutsumi A, Matsuura E, et al. Association of autoantibodies against the phosphatidylserine-

- prothrombin complex with manifestations of the antiphospholipid syndrome and with the presence of lupus anticoagulant. *Arthritis Rheum.* 2000;43(9):1982–93.
19. Radin M, Cecchi I, Roccatello D, Meroni P, Sciascia S. Prevalence and thrombotic risk assessment of anti- β 2 glycoprotein I domain I antibodies: a systematic review. *Semin Thromb Hemost.* 2018;44(5):466–74.
 20. Nakamura H, Oku K, Amengual O, Ohmura K, Fujieda Y, Kato M, et al. First-line, non-criterial antiphospholipid antibody testing for the diagnosis of antiphospholipid syndrome in clinical practice: a combination of anti-beta2-glycoprotein I domain I and phosphatidylserine/prothrombin complex antibodies tests. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70(4):627–34.
 21. Urbanus RT, de Groot PG. Antiphospholipid antibodies — we are not quite there yet. *Blood Rev.* 2011;25(2):97–106.
 22. de Groot PG, Urbanus RT. The significance of autoantibodies against β 2-glycoprotein I. *Blood.* 2012;120(2):266–75.
 23. Iverson GM, Victoria EJ, Marquis DM. Anti-beta2 glycoprotein I (beta2GPI) autoantibodies recognize an epitope on the first domain of beta2GPI. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(26):15542–6.
 24. McNeeley PA, Dlott JS, Furie RA, Jack RM, Ortel TL, Triplett DA, et al. Beta2-glycoprotein I-dependent anticardiolipin antibodies preferentially bind the amino terminal domain of beta2-glycoprotein I. *Thromb Haemost.* 2001;86(2):590–5.
 25. Iverson GM, Reddel S, Victoria EJ, Cockerill KA, Wang Y-X, Marti-Renom MA, et al. Use of single point mutations in domain I of beta 2-glycoprotein I to determine fine antigenic specificity of antiphospholipid autoantibodies. *J Immunol.* 2002;169(12):7097–103.
 26. de Laat B, Van Berkel M, Urbanus RT, Siregar B, de Groot PG, Gebbink MF, et al. Immune responses against domain I of β (2)-glycoprotein I are driven by conformational changes: domain I of β (2)-glycoprotein I harbors a cryptic immunogenic epitope. *Arthritis Rheum.* 2011;63(12):3960–8.
 27. de Laat B, Derksen RHW, Urbanus RT, de Groot PG. IgG antibodies that recognize epitope gly40-arg43 in domain I of β 2-glycoprotein I cause

- LAC, and their presence correlates strongly with thrombosis. *Blood*. 2005;105(4):1540–5.
28. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Ceberio-Hualde L, Shoenfeld Y, de Ramón E, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1011–8.
 29. Dall’Ara F, Reggia R, Taraborelli M, Andreoli L, Taglietti M, Frassi M, et al. Patients with longstanding primary antiphospholipid syndrome: retrospective analysis of organ damage and mortality. *Lupus*. 2014 Oct 16;23(12):1255–8.
 30. Taraborelli M, Reggia R, Dall’Ara F, Fredi M, Andreoli L, Gerosa M, et al. Longterm outcome of patients with primary antiphospholipid syndrome: a retrospective multicenter study. *J Rheumatol*. 2017;44(8):1165–72.
 31. Erkan D, Yazici Y, Sobel R, Lockshin MD. Primary antiphospholipid syndrome: functional outcome after 10 years. *J Rheumatol*. 2000;27(12):2817–21.
 32. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Anti- β 2-glycoprotein I, antiprothrombin antibodies, and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2003;102(8):2717–23.
 33. Pengo V, Biasiolo A, Pegoraro C, Cucchini U, Noventa F, Iliceto S. Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost*. 2005;93(6):1147–52.
 34. Forastiero R, Martinuzzo M, Pombo G, Puente D, Rossi A, Celebrin L, et al. A prospective study of antibodies to beta2-glycoprotein I and prothrombin, and risk of thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2005;3(6):1231–8.
 35. Bizzaro N, Ghirardello A, Zampieri S, Iaccarino L, Tozzoli R, Ruffatti A, et al. Anti-prothrombin antibodies predict thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus: a 15-year longitudinal study. *J Thromb Haemost*. 2007;5(6):1158–64.
 36. Sciascia S, Murru V, Sanna G, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. Clinical accuracy for diagnosis of antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus: evaluation of 23 possible combinations of

- antiphospholipid antibody specificities. *J Thromb Haemost*. 2012;10(12):2512–8.
37. Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. The global anti-phospholipid syndrome score in primary APS. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(1):134–8.
 38. Sciascia S, Cuadrado MJ, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, et al. Thrombotic risk assessment in systemic lupus erythematosus: validation of the global antiphospholipid syndrome score in a prospective cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(12):1915–20.
 39. Zuily S, De Laat B, Mohamed S, Kelchtermans H, Shums Z, Albesa R, et al. Validity of the global anti-phospholipid syndrome score to predict thrombosis: a prospective multicentre cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(11):2071–5.
 40. Radin M, Ugolini-Lopes MR, Sciascia S, Andrade D. Extra-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome: risk assessment and management. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(1):117–20.
 41. Montalvão S, Elídio PS, Saraiva S da S, Mazetto B de M, Colella MP, Paula EV de, et al. Clinical implications of the detection of antibodies directed against domain 1 of β 2-glycoprotein 1 in thrombotic antiphospholipid syndrome. *Thromb Res*. 2016;148:32–7.
 42. Iwaniec T, Kaczor MP, Celińska-Löwenhoff M, Polański S, Musiał J. Clinical significance of anti-domain 1 β 2-glycoprotein I antibodies in antiphospholipid syndrome. *Thromb Res*. 2017;153:90–4.
 43. Tonello M, Mattia E, Ross T Del, Favaro M, Calligaro A, Hoxha A, et al. Clinical value of anti-domain I- β 2glycoprotein 1 antibodies in antiphospholipid antibody carriers. A single centre, prospective observational follow-up study. *Clin Chim Acta*. 2018;485:74–8.
 44. D’Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008 Feb;117(6):743–53.
 45. JBS 2: Joint British Societies’ guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice. *Heart*. 2005;91(Supplement V):v1-52.
 46. Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand JH, Ortel TL, Galli M, et al. Update of

- the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost*. 2009;7(10):1737–40.
47. Harris EN, Gharavi AE, Patel SP, Hughes GR. Evaluation of the anti-cardiolipin antibody test: report of an international workshop held 4 April 1986. *Clin Exp Immunol*. 1987;68(1):215–22.
 48. Amengual O, Atsumi T, Khamashta MA, Koike T, Hughes GR. Specificity of ELISA for antibody to beta 2-glycoprotein I in patients with antiphospholipid syndrome. *Br J Rheumatol*. 1996 Dec;35(12):1239–43.
 49. Zhang S, Wu Z, Li P, Bai Y, Zhang F, Li Y. Evaluation of the clinical performance of a novel chemiluminescent immunoassay for detection of anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein 1 antibodies in the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(46):e2059.
 50. Council for International Organizations of Medical Sciences. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects [Internet]. Geneva: CIOMS/WHO; 2002. Available from: www.cioms.ch
 51. Oku K, Amengual O, Nakamura H, Hisada R, Oomura K, Kato M, et al. Markers of thrombotic events in autoimmune diseases: comparison of Antiphospholipid Score (aPL-S) and Global Anti-phospholipid Syndrome Score (GAPSS). *J Reprod Immunol*. 2015 Nov 1;112:129–30.
 52. Sciascia S, Radin M, Sanna G, Cecchi I, Roccatello D, Bertolaccini ML. Clinical utility of the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score for risk stratification: a pooled analysis. *Rheumatology*. 2018;57(4):661–5.
 53. Banzato A, Pozzi N, Frasson R, De Filippis V, Ruffatti A, Bison E, et al. Antibodies to domain I of $\beta(2)$ glycoprotein I are in close relation to patients risk categories in antiphospholipid syndrome (APS). *Thromb Res*. 2011;128(6):583–6.
 54. Meneghel L, Ruffatti A, Gavasso S, Tonello M, Mattia E, Spiezia L, et al. Detection of IgG anti-domain I beta2 glycoprotein I antibodies by chemiluminescence immunoassay in primary antiphospholipid syndrome. *Clin Chim Acta*. 2015;446:201–5.
 55. de Craemer AS, Musial J, Devreese KMJ. Role of anti-domain 1- β 2

- glycoprotein I antibodies in the diagnosis and risk stratification of antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2016;14(9):1779–87.
56. Litvinova E, Darnige L, Kirilovsky A, Burnel Y, Luna G de, Dragon-Durey M-A. Prevalence and significance of non-conventional antiphospholipid antibodies in patients with clinical APS criteria. *Front Immunol*. 2018;9(December):2971.
57. Ioannou Y, Romay-Penabad Z, Pericleous C, Giles I, Papalardo E, Vargas G, et al. In vivo inhibition of antiphospholipid antibody-induced pathogenicity utilizing the antigenic target peptide domain I of β 2 - glycoprotein I: proof of concept. *J Thromb Haemost*. 2009;7(5):833–42.
58. Mahler M, Norman GL, Meroni PL, Khamashta M. Autoantibodies to domain 1 of beta 2 glycoprotein 1: a promising candidate biomarker for risk management in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2012;12(2):313–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2012.05.006>
59. McDonnell T, Artim-esen B, Wincup C, Ripoll VM, Isenberg D, Giles IP, et al. Antiphospholipid antibodies to domain I of beta-2-glycoprotein I show different subclass predominance in comparison to antibodies to whole beta-2-glycoprotein I. *Front Immunol*. 2018;9(September):1–7.
60. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GRV. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med*. 1995;332(15):993–7.
61. Cavazzana I, Andreoli L, Limper M, Franceschini F, Tincani A. Update on antiphospholipid syndrome: ten topics in 2017. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20(3):15.
62. Unlu O, Andrade D, Banzato A, Branch D, Fortin P, Gerosa M, et al. Antiphospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials & International Networking (APS ACTION) clinical database and repository (“registry”) analysis: first and recurrent thrombosis risk after 1201 patient-years of follow-up. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2017;69(Suppl 10). Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/antiphospholipid-syndrome-alliance-for-clinical-trials-international-networking-aps-action-clinical-database-and-repository-registry-analysis-first-and-recurrent-thrombosis->

ri/




APÊNDICE


Publicações

- Artigo da tese

Paper

Global antiphospholipid syndrome score and anti- β 2-glycoprotein I domain I for thrombotic risk stratification in antiphospholipid syndrome: A four-year prospective study

**Iana Sousa Nascimento¹ , Massimo Radin² ,
Ana Paula Rossi Gândara¹, Savino Sciascia²  and
Danieli Castro Oliveira de Andrade¹**

Lupus
0(0) 1–10
© The Author(s) 2020
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/0961203320916527
journals.sagepub.com/home/lup


¹Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil

²Center of Research of Immunopathology and Rare Diseases – Coordinating Centre of Piemonte and Valle d’Aosta Network for Rare Diseases, Department of Clinical and Biological Sciences, and SCU Nephrology and Dialysis, S. Giovanni Bosco Hospital, University of Turin, Turin, Italy

- Artigos publicados durante a pós-graduação

Thrombosis Research 175 (2019) 32–36



Contents lists available at ScienceDirect

Thrombosis Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/thromres



Full Length Article

The comparison of real world and core laboratory antiphospholipid antibody ELISA results from antiphospholipid syndrome alliance for clinical trials & international networking (APS ACTION) clinical database and repository analysis



Savino Sciascia^{a,*}, Rohan Willis^b, Vittorio Pengo^c, Steve Krilis^d, Danieli Andrade^e, Maria G. Tektonidou^f, Amaia Ugarte^g, Cecilia Chighizola^h, D. Ware Branchⁱ, Roger A. Levy^j, Cecilia Nalli^k, Paul R. Fortin^l, Michelle Petri^m, Esther Rodriguezⁿ, Ignasi Rodriguez-Pinto^o, Tatsuya Atsumi^p, Iana Nascimento^q, Renata Rosa^e, Alessandra Banzato^c, Doruk Erkan^q, Hannah Cohen^{r,s}, Maria Efthymiou^r, Ian Mackie^r, Maria Laura Bertolaccini^t, on behalf of APS ACTION

^a Center of Research of Immunopathology and Rare Diseases, University of Turin, Italy

^b Antiphospholipid Standardization Laboratory, Department of Internal Medicine, Rheumatology Division, University of Texas Medical Branch, Galveston, TX, USA

^c Clinical Cardiology, Thrombosis Center, Department of Cardiac Thoracic and Vascular Sciences, University of Padua, Padua, Italy

^d Department of Infectious Diseases, Immunology and Sexual Health, St George Hospital, Sydney, Australia

^e Division of Rheumatology, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil

^f University of Athens, Athens, Greece

^g Hospital Universitario Cruces Bizkaia, Spain

^h University of Milan, Milan, Italy

ⁱ University of Utah and Intermountain Healthcare, Salt Lake City, UT, USA

^j State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

^k Department of Clinical and Experimental Science, University of Brescia, Brescia, Italy

^l CHU de Quebec – Université Laval, Quebec, Canada

^m Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA

ⁿ Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain

^o Department of Autoimmune Diseases, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Catalonia, Spain

^p Hokkaido University Hospital, Sapporo, Japan

^q Barbara Volker Center for Women and Rheumatic Diseases, Hospital for Special Surgery, Weill Cornell Medicine, New York, NY, USA

^r Haemostasis Research Unit, Department of Haematology, University College London, London, UK

^s Department of Haematology, University College London Hospitals NHS Foundation Trust, London, UK

^t Academic Department of Vascular Surgery, Cardiovascular School of Medicine & Sciences, King's College London, UK



Factors associated with first thrombosis in patients presenting with obstetric antiphospholipid syndrome (APS) in the APS Alliance for Clinical Trials and International Networking Clinical Database and Repository: a retrospective study

GR de Jesús,^a S Sciascia,^b D Andrade,^c M Barbhuiya,^d M Tektonidou,^e A Banzato,^f V Pengo,^f L Ji,^g PL Meroni,^h A Ugarte,ⁱ H Cohen,^j DW Branch,^k L Andreoli,^l HM Belmont,^m PR Fortin,ⁿ M Petri,^o E Rodriguez,^p R Cervera,^q JS Knight,^r T Atsumi,^s R Willis,^t IS Nascimento,^c R Rosa,^c D Erkan,^d RA Levy^{u,v} on behalf of APS ACTION

^a Department of Obstetrics, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil ^b Department of Clinical and Biological Sciences, Centre of Research of Immunopathology and Rare Diseases, University of Turin, Turin, Italy ^c Department of Rheumatology, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil ^d Division of Rheumatology, Department of Medicine, Hospital for Special Surgery, New York, NY, USA ^e Rheumatology Unit, First Department of Propædeutic Internal Medicine, University of Athens, Athens, Greece ^f Department of Cardiac, Thoracic, and Vascular Sciences, University of Padova, Padova, Italy ^g Rheumatology and Immunology Department, Peking University, First Hospital, Beijing, China ^h Department of Rheumatology, University of Milan, Milan, Italy ⁱ Autoimmune Diseases Research Unit, Department of Internal Medicine, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, Spain ^j Department of Haematology, University College London, London, UK ^k Department of Obstetrics and Gynecology, University of Utah Health Sciences and Intermountain Healthcare, Salt Lake City, UT, USA ^l Rheumatology and Clinical Immunology, Department of Clinical and Experimental Sciences, University of Brescia, Brescia, Italy ^m Division of Rheumatology, NYU School of Medicine, New York, NY, USA ⁿ Division of Rheumatology, Centre Hospitalier de l'Université Laval, Québec, QC, Canada ^o Division of Rheumatology, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA ^p Rheumatology Department, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain ^q Department of Autoimmune Diseases, Hospital Clínic, Barcelona, Spain ^r Division of Rheumatology, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA ^s Department of Rheumatology, Endocrinology, and Nephrology, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Sapporo, Japan ^t Antiphospholipid Standardization Laboratory, Internal Medicine, University of Texas Medical Branch, Galveston, TX, USA ^u Department of Rheumatology, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil ^v GlaxoSmithKline Immunology and Inflammation, Upper Providence, PA, USA

Correspondence: GR de Jesús, Departamento de Obstetrícia, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Avenida Professor Manoel de Abreu, 500, 1º andar, 20550-170, Rio de Janeiro, RJ, Brazil. Email: guilhermedejesus@gmail.com

Accepted 3 September 2018. Published Online 24 October 2018.



The Impact of Systemic Lupus Erythematosus on the Clinical Phenotype of Antiphospholipid Antibody–Positive Patients: Results From the AntiPhospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and InternatiOnal Clinical Database and Repository

Ozan Unlu,¹ Doruk Erkan,¹ Medha Barbhaiya,¹ Danieli Andrade,² Iana Nascimento,² Renata Rosa,² Alessandra Banzato,³ Vittorio Pengo,³ Amaia Ugarte,⁴ Maria Gerosa,⁵ Lanlan Ji,⁶ Maria Efthymiou,⁷ D. Ware Branch,⁸ Guilherme Ramires de Jesus,⁹ Angela Tincani,¹⁰ H. Michael Belmont,¹¹ Paul R. Fortin,¹² Michelle Petri,¹³  Esther Rodriguez,¹⁴ Guillermo J. Pons-Estel,¹⁵ Jason S. Knight,¹⁶ Tatsuya Atsumi,¹⁷ Rohan Willis,¹⁸ Stephane Zully,¹⁹ and Maria G. Tektonidou,²⁰ on behalf of the AntiPhospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and InternatiOnal Networking Investigators