



Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Programa de Residência Médica em Reumatologia

Adrio Luís Gonçalves de Lima

Perfil de Síndrome do Anticorpo Antifosfolípideo no ambulatório de Lúpus Eritematoso Sistêmico do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Porto Alegre

2024

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Programa de Residência Médica em Reumatologia

Adrio Luís Gonçalves de Lima

Perfil de Síndrome do Anticorpo Antifosfolípideo no ambulatório de Lúpus Eritematoso Sistêmico do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Trabalho de Conclusão de Residência apresentado ao programa de Residência Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre como requisito parcial para a obtenção do título de especialista em Reumatologia

Orientadora: Dra. Andrese Aline Gasparin

Coorientadora: Dra. Natália Sarzi Sartori

Porto Alegre

2024

CIP - Catalogação na Publicação

Gonçalves de Lima, Adrio Luís
Perfil de Síndrome do Anticorpo Antifosfolípideo no
ambulatório de Lúpus Eritematoso Sistêmico do Hospital
de Clínicas de Porto Alegre / Adrio Luís Gonçalves de
Lima. -- 2024.
14 f.
Orientadora: Andrese Aline Gasparin.

Coorientadora: Natália Sarzi Sartori.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de
Clínicas de Porto Alegre, Programa de Residência
Médica em Reumatologia, Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. Síndrome do Anticorpo Antifosfolípideo. 2. Lúpus
Eritematoso Sistêmico. 3. Epidemiologia. I. Gasparin,
Andrese Aline, orient. II. Sarzi Sartori, Natália,
coorient. III. Título.

RESUMO

A Síndrome do Anticorpo Antifosfolípídeo (SAAF) é uma condição autoimune que se manifesta por eventos trombóticos e obstétricos, sendo a trombofilia adquirida mais comum. Ela pode ocorrer como uma doença primária ou secundária. Os anticorpos antifosfolipídicos estão presentes em 30-40% dos pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), e até 15% desses pacientes apresentam eventos definidores de SAAF. O perfil desses pacientes no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), um centro acadêmico no Sul do Brasil, ainda não é conhecido até o momento. Foi realizado um estudo observacional e transversal envolvendo todos os pacientes que tiveram consultas no ambulatório de LES no período entre 1º de julho de 2022 e 30 de junho de 2023. Os dados foram coletados pelos autores por meio de revisão cuidadosa dos prontuários eletrônicos. Os pacientes precisavam preencher os critérios de Lúpus Eritematoso Sistêmico do American College of Rheumatology/The European Alliance of Associations for Rheumatology (ACR/EULAR) para serem incluídos. Pacientes que nunca haviam sido testados para anticorpos antifosfolípídeos foram excluídos. Pacientes com persistente positividade para anticorpos antifosfolípídeos foram submetidos aos critérios de Sapporo 2006 para SAAF e seus prontuários eletrônicos foram examinados para coletar informações sobre manifestações, complicações e comorbidades. Um total de 569 pacientes com LES foram incluídos. Desses, apenas 49 (8,61%) apresentaram positividade persistente para anticorpos antifosfolípídeos, dos quais 25 preencheram os critérios de Sapporo 2006 para SAAF. Todos os pacientes eram do sexo feminino e a maioria era branca (89,8%). A idade média foi de 44,9 anos. Encontramos o anticoagulante lúpico como o anticorpo mais prevalente (69,4%), mesmo naqueles que não preenchiam os critérios para SAF (79,2%). Os anticorpos anticardiolipina IgG foram encontrados em 46,9% dos pacientes e IgM em 16,3%. Eventos arteriais estavam presentes em 52,0% dos pacientes com SAF, e eventos venosos em 32,0%. O uso de tratamento antiplaquetário foi mais comum naqueles com anticorpos antifosfolipídicos sem diagnóstico definitivo de SAF. Por outro lado, o uso de Hidroxicloroquina foi mais comum em pacientes com SAF (100,0% versus 83,3%; $p=0,05$). A hipertensão foi comum em ambos os grupos. Até onde sabemos, este é o primeiro estudo que investiga o perfil de pacientes com Síndrome do Anticorpo Antifosfolípídeo (SAAF) em conjunto com o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) no sul do Brasil e um dos poucos em nosso país. A baixa prevalência geral de pacientes com anticorpos antifosfolípídeos persistentes pode ser atribuída a limitações no acesso a marcadores laboratoriais. A alta prevalência de anticoagulante lúpico e eventos arteriais sinaliza um potencial aumento do risco cardiovascular em nossa população.

Palavra-chave: Síndrome do Anticorpo Antifosfolípídeo; Lúpus Eritematoso Sistêmico; Epidemiologia

ABSTRACT

Antiphospholipid Syndrome (APS) is an autoimmune condition that presents with thrombotic and obstetric events, being the most common acquired thrombophilia. It may occur as a primary or secondary disorder. APS antibodies are present in 30-40% of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) patients and up to 15% have APS-defining events. The profile of these patients in Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), an academic center in Southern Brazil, is not known to date. We conducted an observational, transversal study involving all patients that had appointments at the SLE outpatient clinic from July 1st, 2022 to June 30th, 2023. Data were gathered by the authors through careful digital record review. Patients had to fulfill the 2019 American College of Rheumatology/The European Alliance of Associations for Rheumatology (ACR/EULAR) criteria for SLE to be included. Patients who had never been tested for APS antibodies were excluded. Patients with persistently positive APS antibodies were submitted to the 2006 Sapporo APS criteria and had their digital records further examined to include information about manifestations, complications and comorbidities. A total of 569 SLE patients were included. Of these, only 49 (8.61%) were found to have persistent positivity for APS antibodies, of which 25 fulfilled the 2006 Sapporo criteria for APS. All patients were females and most white (89.8%). The median age was 44,9 years. We found lupus anticoagulant as the most prevalent antibody (69.4%), even in those who did not fulfill the APS criteria (79,2%). Anticardiolipin IgG antibodies were found in 46.9% of patients and IgM in 16.3%. Arterial events were present in 52.0% of APS patients and venous events were present in 32.0%. Use of antiplatelet treatment was more common in those with APS antibodies without definitive APS. On the other hand, use of Hydroxychloroquine was more common in APS patients (100.0% x 83.3%; $p=0.05$). Hypertension was common in both groups. To our knowledge this is the first study investigating the profile of APS patients with SLE in southern Brazil and one of few in our country. The low overall prevalence of patients with persistent APS antibodies could be attributed to limitations in access to laboratory markers. The high prevalence of lupus anticoagulant and arterial events signals a potential increased cardiovascular risk in our population.

Keywords: Antiphospholipid Syndrome; Systemic Lupus Erythematosus; Epidemiology

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	07
2. JUSTIFICATIVA	09
3. OBJETIVOS	09
4. METODOLOGIA	10
5. RESULTADOS	13
6. DISCUSSÃO	18
7. CONCLUSÃO	19
REFERÊNCIAS	21
ANEXO A – Critérios classificatórios mencionados em ordem de aparição	24

1 INTRODUÇÃO

1.1. A Síndrome do Anticorpo Antifosfolípideo (SAAF)

A SAAF é uma doença autoimune que se manifesta principalmente por eventos trombóticos arteriais, venosos, microvasculares e obstétricos, sendo a forma mais comum de trombofilia adquirida (1). Pode ocorrer como condição primária ou associada a outra doença autoimune sistêmica.

Dentre as manifestações venosas se destacam a trombose venosa profunda (TVP) e o tromboembolismo pulmonar (TEP). O acidente vascular cerebral (AVC) é a principal manifestação arterial, mesmo que muitas vezes assintomático. Há uma miríade de manifestações obstétricas, dentre elas abortamentos de primeiro trimestre, perda fetal sem outras causas identificadas, pré-eclâmpsia e insuficiência placentária (2). Manifestações microvasculares (renais, cutâneas, ...) são mais raras.

1.2. Epidemiologia

A presença de anticorpos antifosfolípedes na população geral não é conhecida por ausência de estudos de base populacional, mas é estimada entre 5-12%, sendo mais prevalente em populações mais idosas. No entanto, dados sobre a prevalência de SAAF são mais escassos. Alguns estudos nos EUA e na Itália mostraram prevalências entre 17-50 casos por 100.000 habitantes (3, 4, 5, 6). Outro estudo mostrou que a presença de anticorpos da SAAF em pacientes com eventos clínicos que satisfazem critérios de classificação mostrou que a condição seria responsável por até 6% da morbidade obstétrica, 14% dos casos de AVC, 11% dos casos de infarto agudo do miocárdio (IAM) e 10% dos casos de TVP (7).

1.3. Anticorpos, Definição e Critérios de Classificação de SAAF

Dentre os diversos anticorpos presentes na SAAF, três testes se destacam por sua associação forte com eventos clínicos e obstétricos e, portanto, estão presentes nos critérios de classificação (1): o anticoagulante lúpico (LAC), o teste ELISA para pesquisa de anticorpos anticardiolipina IgG e IgM (aCL IgG e aCL IgM) e o teste ELISA para pesquisa de anticorpos anti-beta2 glicoproteína I IgG e IgM (anti-Beta2GPI IgG e anti-Beta2GPI IgM). Dentre os anticorpos que não fazem parte dos critérios de classificação, o anticorpo

anti-fosfatidilserina/protrombina é o que está mais robustamente associado à presença do anticoagulante lúpico e trombose (1).

Classicamente, os pacientes com SAAF são classificados para inclusão em estudos a partir dos critérios de Sapporo (Sydney) se apresentarem 1 critério clínico e 1 critério laboratorial conforme segue (2 e ANEXO C):

Critérios clínicos

1. Trombose vascular: um ou mais episódios clínicos de trombose arterial, venosa ou microvascular em qualquer órgão ou tecido.

2. Morbidade obstétrica:

- a) 1 ou mais mortes fetais com mais de 10 semanas de gestação de feto morfolologicamente normal ou;
- b) 1 ou mais partos prematuros de neonatos morfolologicamente normais com menos de 34 semanas de gestação por causa de eclâmpsia, pré-eclâmpsia grave ou achados de insuficiência placentária ou;
- c) 3 ou mais abortamentos consecutivos antes de 10 semanas de gestação, afastadas alterações anatômicas ou hormonais maternas, assim como excluídas causas cromossômicas maternas ou paternas.

Critérios laboratoriais

1. LAC presente em 2 ou mais ocasiões com pelo menos 12 semanas de intervalo.
2. aCL IgG e/ou IgM presente em títulos médios ou altos em 2 ou mais ocasiões com pelo menos 12 semanas de intervalo.
3. anti-Beta2GPI IgG e/ou IgM presente em títulos > percentil 99 em 2 ou mais ocasiões com pelo menos 12 semanas de intervalo.

Mais recentemente, uma iniciativa conjunta do American College of Rheumatology e European Alliance of Associations for Rheumatology (ACR/EULAR) publicou novos critérios de classificação (8 e ANEXO C). Esses critérios, publicados em outubro de 2023, enfatizam a multitude de manifestações clínicas não anteriormente incluídas nos critérios clássicos e refletem avanços no entendimento dessa condição. Demonstraram especificidade de 99% em coortes de pacientes com suspeita de SAAF, contra especificidade de 86% usando os critérios de Sapporo. A sensibilidade foi de 84%.

Há também de se distinguir entre a SAAF primária e secundária. Na SAAF primária, que representa cerca de 50% dos casos, não é encontrada outra doença autoimune associada. Por outro lado, na outra metade existe essa associação, sendo o lúpus eritematoso sistêmico (LES) a principal doença associada à SAAF, presente em até 35% dos casos (6, 9).

1.4. Relação da SAAF com o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES)

Os anticorpos antifosfolipídeos estão presentes em 30-40% dos pacientes com LES e são causa importante de doença tromboembólica e morbidade obstétrica nessa população, sendo que entre 10 e 15% desses pacientes possuem SAAF (11). A presença do anticoagulante lúpico parece ser mais prevalente em homens (até 40%) e caucasianos (28%) (1). O LES também parece aumentar o risco de eventos trombóticos na população com SAAF.

2 JUSTIFICATIVA

O conhecimento sobre a prevalência de SAAF e o perfil de antifosfolipídeos na nossa população e suas associações com demais variáveis clínicas pode auxiliar no fomento de protocolos ambulatoriais de atendimento, maior atenção para essa condição no nosso meio e melhores desfechos para os pacientes. Ademais, não há estudo recente sobre essa condição no nosso serviço. Sendo assim, fica justificada a relevância do presente trabalho.

3 OBJETIVOS

Principal: descrever a prevalência transversal de pacientes com anticorpos antifosfolipídeos e de pacientes com SAAF no ambulatório de Lúpus Eritematoso Sistêmico do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Secundários: averiguar se no período estudado a prevalência de anticorpos antifosfolipídeos e de pacientes com SAAF segue o encontrado na literatura. Apontar as características clínicas de pacientes com anticorpos antifosfolipídeos sem SAAF e pacientes classificados como portadores de SAAF no tocante a idade, etnia, sexo, manifestações e tratamentos medicamentosos da SAAF, perfil de anticorpos antifosfolipídeos, órgãos-sistemas acometidos pelo LES, uso de drogas imunossupressoras e comorbidades.

4 METODOLOGIA

4.1. Desenho e condução do estudo

Foi realizado estudo observacional e transversal envolvendo pacientes que tiveram consultas agendadas no ambulatório de Lúpus Eritematoso Sistêmico do Serviço de Reumatologia do HCPA entre 01 de julho de 2022 e 30 de junho de 2023. Esse foi um estudo-piloto desenvolvido como Trabalho de Conclusão de Residência (TCR) do autor. Não houve intervenção ou grupo controle.

Os pacientes desse ambulatório são atendidos em consultas através do Sistema Único de Saúde (SUS), sendo encaminhados inicialmente da atenção primária para consulta de triagem em reumatologia e, se confirmado o diagnóstico, alocados em tal ambulatório. O perfil de pacientes é compatível com a complexidade esperada de um centro terciário e universitário de referência. Um importante aspecto é que o acesso à pesquisa de anticorpos anti-Beta2GPI IgG e anti-Beta2GPI IgM só é permitida a pacientes em que exista dúvida diagnóstica quanto à presença de SAAF após dosagem do LAC e de aCL IgG e IgM. Dessa forma, informações sobre esses anticorpos são limitadas. Não há protocolo institucional específico de acompanhamento ou manejo desses pacientes no HCPA.

As informações foram coletadas através de revisão de prontuários utilizando o sistema de gestão hospitalar AGHUse e/ou banco de dados de pacientes já cadastrados desse ambulatório, em associação com o projeto de pesquisa “COORTE PROSPECTIVA DE PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE” (Número AGHUse 2022-0295), com Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) próprio. O autor foi responsável pela coleta e análise de dados. Não houve patrocínio ou participação da indústria farmacêutica e o autor declara não possuir conflitos de interesse no que tange a realização desse estudo. As fases do estudo foram executadas conforme cronograma (ANEXO B).

Foi realizada inicialmente uma fase-piloto com dados de dez pacientes com vistas a avaliar os instrumentos de coleta e performance das variáveis. Após, partiu-se para a coleta mais ampla. Todos pacientes tiveram seus dados avaliados somente uma vez, mesmo que possuíssem

mais de uma consulta agendada no período do estudo, priorizando o recorte mais recente de cada paciente. Importante ressaltar que devido à variação de frequência de consultas ambulatoriais, aqueles pacientes sem consulta agendada no período estudado não foram avaliados. Esses podem incluir pacientes com reavaliação clínica ambulatorial superior a 12 meses ou pacientes com perda de seguimento ambulatorial por qualquer motivo.

4.2. Critérios de inclusão

Na análise de prevalência foram incluídos todos os pacientes com consultas agendadas no período definido que preenchiam critérios para Lúpus Eritematoso Sistêmico conforme os critérios de classificação de 2019 publicados pelo American College of Rheumatology/The European Alliance of Associations for Rheumatology (ACR/EULAR) (10 e ANEXO C). Não houve restrição de idade, sexo biológico ou cor/etnia. Após, os pacientes com anticorpos antifosfolípídeos persistentemente positivos (diferença mínima de 12 semanas entre dois resultados laboratoriais positivos) foram submetidos aos critérios de classificação Sapporo 2006 (Sydney) conforme acima e classificados como portadores de anticorpos antifosfolípídeos sem SAAF ou como portadores de SAAF. Para inclusão no estudo foram permitidos tanto dados de prontuário quanto acesso direto ao resultado de exames. Quando do início desse projeto, os critérios de classificação ACR/EULAR de 2023 não haviam sido ainda publicados.

4.3. Critérios de exclusão

Pacientes que não possuíam dados de prontuário que permitissem a classificação como portadores de LES foram excluídos. Também excluídos foram aqueles que não possuíam informações sobre a dosagem de qualquer anticorpo antifosfolípídeo.

4.4. Variáveis analisadas

Os pacientes com LES sem anticorpos persistentemente positivos para SAAF não foram submetidos a demais análises, conforme projeto. Os pacientes com anticorpos persistentemente positivos para SAAF foram submetidos à coleta dos seguintes dados: idade (em anos), sexo

biológico, cor/etnia (autodeclarada conforme dados de prontuário), preenchimento de critérios Sapporo para SAAF, histórico de evento arterial, histórico de evento venoso, histórico de evento microvascular, histórico de evento obstétrico, perfil de anticorpos antifosfolípídeos, manifestações não-critério de SAAF selecionadas (histórico de livedo reticular/racemoso, valvulopatia atribuível a SAAF conforme história e/ou revisão de ecocardiogramas, histórico de osteonecrose), uso atual de medicações antitrombóticas (anti-plaquetárias e anticoagulantes), histórico de acometimento hematológico, renal e de sistema nervoso central (SNC) pelo LES, histórico de plaquetopenia (como manifestação comum a SAAF e LES), uso atual/recente de medicações para LES (corticoesteroides, hidroxicloroquina, ciclofosfamida, micofenolato, azatioprina, metotrexato, inibidores da calcineurina, rituximabe e belimumabe). Nesses pacientes foram também avaliadas a presença das seguintes comorbidades de interesse: hipertensão arterial sistêmica, cardiopatia isquêmica, insuficiência cardíaca, doença renal crônica estágio 3A ou pior, diabetes mellitus, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença intersticial pulmonar, doença hepática crônica, HIV/AIDS, histórico de neoplasia, epilepsia e osteoporose documentada em prontuário ou por meio de acesso a exame de densitometria óssea.

4.5. Análise estatística

Devido ao tempo estabelecido para execução do estudo, optou-se por uma abordagem pragmática para a realização da análise estatística. Visto que o estudo se trata de recorte transversal em centro único e de estudo-piloto, não foi proposto cálculo de tamanho amostral ou de poder estatístico.

A prevalência de pacientes com anticorpos persistentemente positivos para SAAF foi calculada de forma simples dentro do grupo maior de pacientes classificados como LES. Visto o reduzido número de pacientes na análise de variáveis, o teste exato de Fisher foi o escolhido e seus resultados calculados usando o programa de estatística *SPSS* versão 29 e *PASW Statistics* versão 18. Valores-*p* estão disponíveis junto aos resultados e valores < 0.05 foram considerados estatisticamente significativos. Foi realizada consultoria estatística com a Unidade de Bioestatística e Análise de Dados (UBAD) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

5 RESULTADOS

Foram encontrados ao total 590 prontuários de pacientes agendados no ambulatório de LES no período estudado. Desses, devido a questões de segurança de dados, puderam ser revisados 587. Oito pacientes agendados não fechavam critérios de LES e foram excluídos da análise conforme protocolo. Portanto, 579 pacientes com LES foram revisados para SAAF. Dez pacientes não possuíam informações sobre anticorpos SAAF em prontuário ou na revisão de exames. De um total de 569 pacientes com LES com informações sobre anticorpos SAAF, foram encontrados 49 casos de persistência documentada de anticorpos antifosfolípides, o que equivale a uma prevalência de 8,61% em nosso ambulatório. Importante ressaltar que 67 pacientes possuíam anticorpos positivos para SAAF em somente uma amostra, muitos dos quais já em uso de anticoagulantes, sem que fosse possível documentar para fins de pesquisa a persistência de tais anticorpos.

Variáveis	Preenche Critérios de SAAF	Não Preenche Critérios de SAAF	Total	Valor -p*
Sexo feminino, n (%)	25	24	49 (100.0)	-
Idade (anos), média (DP)	43,4 (12.9)	46,6 (17.7)	44,9 (15.3)	-
Cor/raça, n (%)				
Branca	22 (88.0)	22 (91.7)	44 (89.8)	-
Parda	2 (8.0)	1 (4.2)	3 (6.1)	-
Preta	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	-
Amarela	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (2.0)	-
Anticorpos SAAF				
Anticoagulante lúpico presente, n (%)	15 (60.0)	19 (79.2)	34 (69.4)	0.21
Anticardiolipina, n (%)				
IgG reagente > 40	14 (56.0)	9 (37.5)	23 (46.9)	0.25
IgM reagente > 40	3 (12.0)	5 (20.8)	8 (16.3)	0.46
Anti-beta2GPI, n (%)				
IgG reagente > 40	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (2.0)	-
IgM reagente > 40	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	-
IgG ignorado	22 (88.0)	23 (95.8)	45 (91.8)	-
IgM ignorado	22 (88.0)	23 (95.8)	45 (91.8)	-

Dupla positividade, n (%)	6 (24.0)	9 (37.5)	15 (30.6)	-
Tripla positividade, n (%)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	-
Evento arterial, n (%)	13 (52.0)	0 (0.0)	13 (26.5)	-
Evento venoso, n (%)	8 (32.0)	0 (0.0)	8 (16.3)	-
Evento obstétrico, n (%)	12 (48.0)	0 (0.0)	12 (24.5)	-
Evento microvascular, n (%)	3 (12.0)	0 (0.0)	3 (6.1)	-
Livedo reticular/racemoso, n (%)	6 (24.0)	4 (16.7)	10 (20.4)	0.72
Valvopatia atribuível a SAAF, n (%)				
Sim	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (4.1)	-
Sem informações/ignorado	11 (44.4)	10 (41.7)	21 (42.9)	-
Osteonecrose, n (%)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (2.0)	0.49
Plaquetopenia, n (%)	9 (36.0)	12 (50.0)	21 (42.9)	0.393
Medicações antitrombóticas, n (%)				
Antiplaquetários	13 (52.0)	18 (75.0)	31 (63.3)	0.14
Antagonistas da vitamina K	18 (72.0)	0 (0.0)	18 (36.7)	-
Heparinas	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
DOACs	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
Nefrite, n (%)	8 (32.0)	7 (29.2)	15 (30.6)	1.00
Acometimento de SNC, n (%)	4 (16.0)	3 (12.5)	7 (14.3)	1.00
Hematológicas, n (%)	16 (64.0)	18 (75.0)	34 (69.4)	0.53
Medicações para LES	25 (100.0)	23 (95.8)	48 (98.9)	-
Hidroxicloroquina, n (%)	25 (100.0)	20 (83.3)	45 (91.8)	0.05
Corticoesteroides, n (%)	4 (16.0)	8 (33.3)	12 (24.5)	0.19
Imunossupressores, n (%)	13 (52.0)	13 (54.2)	26 (53.1)	1.00
Ciclofosfamida	1 (4.0)	1 (4.2)	2 (4.1)	1.00
Micofenolato mofetil/sódico	6 (24.0)	5 (20.8)	11 (22.4)	1.00
Rituximabe/belumumabe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
Azatioprina	6 (24.0)	5 (20.8)	11 (22.4)	1.00

Metotrexato	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (2.0)	0.49
Inibidores da calcineurina	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (2.0)	0.49
Hipertensão arterial sistêmica, n (%)	15 (60.0)	11 (45.8)	26 (53.1)	0.396
Cardiopatia isquêmica, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0.0)	-
Insuficiência cardíaca, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
Doença renal crônica estágio 3A ou pior, n (%)	5 (20.0)	3 (12.5)	8 (16.3)	0.70
Diabetes melito, n (%)	2 (8.0)	1 (4.2)	3 (6.1)	1.00
Osteoporose, n (%)				
Sim	4 (16.0)	2 (8.3)	6 (12.2)	-
Sem densitometria/ignorado	14 (56.0)	11 (45.8)	25 (51.0)	-
Epilepsia, n (%)	2 (8.0)	1 (4.2)	3 (6.1)	1.00
Doença pulmonar obstrutiva crônica, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
Doença pulmonar intersticial, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
Hepatopatia crônica, n (%)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (4.1)	0.49
HIV, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
Neoplasia, n (%)	1 (4.0)	0 (0,0)	1 (2.0)	1.00

Tabela 1. Características demográficas e resultado da análise de variáveis.

* Valores de p calculados por teste exato de Fischer.

Os 49 casos de anticorpos para SAAF persistentemente positivos foram submetidos à análise de variáveis e comparação dos grupos conforme proposta do estudo (tabela 1). Foram identificados 25 pacientes com SAAF e 24 pacientes com anticorpos, sem SAAF. Esses grupos eram semelhantes no que tange a sua demografia básica. A média de idade foi de 44,9 anos, o que reflete o longo tempo de acompanhamento ambulatorial no serviço.

A presença de anticoagulante lúpico de SAAF foi o achado laboratorial de maior frequência, presente em 69,4% dos pacientes, sendo 60% no grupo que preenchia critérios de SAAF e 79,2% no grupo sem SAAF, no entanto sem significância estatística ($p=0.21$). A presença de anticardiolipina IgG foi mais numericamente frequente no grupo SAAF (56,0% x 37,5%, $p=0.25$). A presença de anticardiolipina IgM persistentemente positiva em títulos acima de 40 foi menor (12,0% x 20,8%). A maioria dos pacientes não possuíam informações sobre anticorpos anti-beta2GPI IgM e/ou IgG, acesso ao qual é limitado em nosso ambulatório. 6

pacientes (24,0%) no grupo SAAF possuíam dupla positividade de anticorpos SAAF, incluindo uma tripla positividade. No grupo sem SAAF, 9 pacientes foram duplo positivos (37,5%), sem tripla positividade documentada.

Quanto aos eventos definidores de SAAF, o mais comumente encontrado foi o evento arterial (13 pacientes, 52,0%), seguido de eventos obstétricos (12 pacientes, 48,0%). Por definição, esses eventos não estavam presentes no grupo sem SAAF. Também foram encontrados eventos microvasculares, sendo 1 caso de trombose de artéria interlobar em biópsia renal e 2 casos de vasculopatia trombótica em biópsia cutânea.

Dentre as manifestações extra-critério estudadas, destaca-se o histórico de plaquetopenia presente em 42,9% da amostra, apesar de que sem diferença estatística entre os grupos (36,0% SAAF x 50,0% sem SAAF, $p=0.393$). Foge ao escopo deste estudo a atribuição de plaquetopenia ao LES ou a SAAF.

A avaliação de valvopatia atribuível à SAAF foi limitada pelo alto número de pacientes sem exame de ecocardiograma ou sua descrição em prontuário (42,9% da amostra, sem diferença entre os grupos). Foram encontrados somente dois casos de valvopatia atribuíveis a SAAF no grupo SAAF. Valvopatia não foi considerada isoladamente como evento definidor de acometimento microvascular.

Houve tendência a maior prevalência de uso de antiplaquetários no grupo sem SAAF (52,0% x 75,0%, $p=0.14$). Tal achado indica a prática comum de prevenção primária com antiplaquetários em pacientes com LES e anticorpos positivos para SAAF, ainda que sem eventos. 18 pacientes (72,0%) no grupo SAAF estavam em uso de antagonistas da vitamina K quando da análise. Não foram encontrados pacientes em uso de anticoagulantes orais diretos (DOACs) ou heparinas.

Dentre as manifestações do LES avaliadas, a mais frequente foi a hematológica (69,4% dos pacientes, sem diferença entre os grupos), o que pode refletir a contribuição da SAAF para plaquetopenia ou um subgrupo de pacientes com LES hematológico e SAAF, associação já descrita (12, 13). Oito pacientes no grupo SAAF (32,0%) e 7 pacientes no grupo sem SAAF (29,2%) possuíam nefrite lúpica. Não foram encontrados casos de nefrite relacionada a SAAF.

Sete pacientes da amostra possuíam envolvimento do sistema nervoso central, com igual distribuição entre os grupos.

Quase a totalidade dos pacientes vinha em uso de medicações para LES (100,0% no grupo SAAF x 95,8% no grupo sem SAAF). Mais especificamente, todos pacientes no grupo SAAF estavam em uso de hidroxicloroquina (HCQ), contra somente 83,3% no grupo sem SAAF ($p=0.05$). Os 4 pacientes que não vinham em uso de HCQ haviam apresentado efeitos adversos oftalmológicos dessa medicação. Foram encontrados 4 pacientes (16,0%) em uso de corticosteroides no grupo SAAF e 8 pacientes (33,3%) no grupo sem SAAF ($p=0.19$).

Não foram encontradas diferenças significativas no uso de imunossupressores. 53,1% dos pacientes estavam usando essas medicações no momento da coleta de dados. Micofenolato e Azatioprina eram as medicações mais usadas dessa classe (22,4% dos pacientes cada).

A comorbidade mais prevalente foi a hipertensão arterial sistêmica. Ao todo, 23 pacientes (53,1%) apresentavam essa condição, sendo 15 (60,0%) no grupo SAAF e 11 (45,8%) no grupo sem SAAF ($p=0.39$). Esses achados não diferem da prevalência de HAS em LES encontrada na literatura (14, 15). Não foram encontrados casos de cardiopatia isquêmica e insuficiência cardíaca na amostra. Poucos pacientes possuíam doença renal crônica em estágio 3A ou pior (caracterizado por taxa de filtração glomerular < 59 mL/min). Cinco pacientes foram encontrados no grupo SAAF e 3 no grupo sem SAAF, diferença sem valor estatístico. Outro fator de risco cardiovascular tradicional, a diabetes mellitus é comorbidade em 2 pacientes do grupo SAAF e 1 paciente do grupo sem SAAF.

Também foi avaliada a frequência de osteoporose, complicação mais comum em pacientes com LES e em pacientes em uso de anticoagulantes, especialmente da vitamina K (16, 17). Foram encontrados 4 pacientes no grupo SAAF (16,0%) e 2 pacientes no grupo sem SAAF (8,3%) com osteoporose definida por densitometria óssea ou por fraturas de fragilidade. 14 pacientes no grupo SAAF e 11 pacientes no grupo sem SAAF não possuíam avaliação com densitometria, no entanto. Se considerarmos apenas o recorte de pacientes que realizou tal avaliação, a prevalência de osteoporose seria 36,3% no grupo SAAF e 15,3% no grupo somente com anticorpos.

Apesar da significativa presença de eventos arteriais e de envolvimento do SNC por LES nesse estudo, apenas 2 pacientes no grupo SAAF e 1 paciente no grupo sem SAAF eram portadores de epilepsia, o que representa apenas 6,1% da amostra global.

Não foram encontrados casos de doença pulmonar obstrutiva crônica, doença pulmonar intersticial ou HIV na amostra. Somente 1 caso de neoplasia estava presente, no grupo SAAF, correspondendo a carcinoma epidermoide de vulva. Demais resultados estão apresentados na tabela 1.

6 DISCUSSÃO

Neste estudo, foi traçado o perfil dos pacientes com anticorpos antifosfolipídeos de pacientes do ambulatório de Lúpus Eritematoso Sistêmico que tiveram consultas agendadas no período entre julho de 2022 e junho de 2023. Essa análise foi a mais recente em nosso centro a avaliar especificamente a prevalência da SAAF e suas principais características clínico-epidemiológicas.

Todos pacientes eram do sexo feminino, achado comum em estudos de pacientes com LES e SAAF. 89,8% dos pacientes se autodeclararam brancos, o que reflete a epidemiologia do estado do Rio Grande do Sul (onde 78,4% se autodeclararam brancos), mas também vieses da autodeclaração (19).

Foi encontrada baixa prevalência de anticorpos para SAAF e de SAAF na nossa população, apenas 8,61% e 4,39% respectivamente, contra 30-40% e 15% reportadas na literatura (10). Chama a atenção a alta prevalência de eventos arteriais nos pacientes com SAAF, maior que a reportada na literatura (19), não passando de 30% dos pacientes. A prevalência de eventos venosos pouco abaixo de 40%, por outro lado, foi semelhante à conhecida (19).

A prevalência de eventos obstétricos encontrada (48%) é de mais difícil comparação com a literatura. Ao diagnóstico, essa parece ser em torno de 10%, podendo chegar a 40% com o acompanhamento (19).

A presença de anticoagulante lúpico foi o principal achado laboratorial em ambos grupos, seguida da presença de anticorpos anticardiolipina. Esses achados foram consistentes com já

reportados em estudos anteriores (3,19). Em associação com HAS e nefrite, fica claro o risco cardiovascular desses pacientes e a importância de estratégias de acompanhamento e prevenção primária ou secundária.

A maior taxa de uso de hidroxicloroquina em pacientes com SAAF não parece possuir associação direta com a síndrome, achado a ser melhor esclarecido em estudos futuros.

O estudo possui diversas limitações. A principal foi a indisponibilidade de documentação de certas variáveis clínico-laboratoriais de interesse, o que é comum em estudos transversais e bancos de dados baseados em revisão de prontuário. Desse modo, a prevalência de SAAF pode ter sido subestimada pela quantidade de pacientes sem persistência documentada de anticorpos antifosfolídeos. Averiguar os motivos para essa falta de documentação e mapear estratégias de resolução seria interessante objeto de pesquisa futura. É provável que com amostra maior certas tendências epidemiológicas tivessem sido melhor representadas.

A falta de acesso aos exames anti-beta2GPI IgG e IgM limitou a avaliação especialmente de pacientes duplo positivos e triplo negativos. Importante notar que esse exame acaba sendo solicitado principalmente em pacientes com suspeita de SAAF com anticoagulante lúpico ausente e anticardiolipinas negativas. Por outro lado, a dificuldade em seu acesso pode subestimar a frequência especialmente de pacientes com anticorpos positivos na ausência de SAAF.

Poucos pacientes haviam realizado exame de ecocardiograma, o que não permitiu a avaliação adequada de valvopatia atribuível a SAAF. Em vista de novos entendimentos sobre essa patologia, fica a questão se esse exame deveria ser realizado de rotina em nossos pacientes.

O pequeno número de densitometrias disponíveis fica justificado principalmente pela idade média dos pacientes, sendo a maioria da amostra composta por mulheres pré-menopausa.

7 CONCLUSÃO

Visto se tratar de estudo transversal, inferências sobre relações causais ficaram limitadas. Nesse sentido, em estudos futuros seria interessante considerar desenho prospectivo para acompanhamento de surgimento de eventos relacionados a SAAF em ambos grupos. Uma análise

prévia dos pacientes que não foram incluídos no estudo atual devido à falta de persistência documentada de anticorpos seria fundamental.

O principal valor deste estudo foi agregar dados sobre o perfil epidemiológico de pacientes com LES e anticorpos persistentemente positivos para SAAF, especialmente no âmbito do Serviço de Reumatologia do HCPA, e fomentar discussão sobre estratégias e protocolos de acompanhamento desses casos em nosso ambulatório terciário de especialidade em LES e SAAF.

REFERÊNCIAS

1. Petri M. Antiphospholipid syndrome. **Transl Res.** 2020 Nov;225:70-81. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.006. Epub 2020 May 12. PMID: 32413497; PMCID: PMC7487027.
2. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, DE Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). **J Thromb Haemost.** 2006 Feb;4(2):295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x. PMID: 16420554.
3. Duarte-García, A., Pham, M.M., Crowson, C.S., Amin, S., Moder, K.G., Pruthi, R.K., Warrington, K.J. and Matteson, E.L. (2019), The Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome: A Population-Based Study. **Arthritis Rheumatol**, 71: 1545-1552. <https://doi.org/10.1002/art.40901>
4. Duarte-García, A., Pham, M.M., Crowson, C.S., Amin, S., Moder, K.G., Pruthi, R.K., Warrington, K.J. and Matteson, E.L. (2019), The Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome: A Population-Based Study. **Arthritis Rheumatol**, 71: 1545-1552. [tps://doi.org/10.1002/art.40901](https://doi.org/10.1002/art.40901)
5. Dabit JY, Valenzuela-Almada MO, Vallejo-Ramos S, Duarte-García A. Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome in the General Population. **Curr Rheumatol Rep.** 2022 Jan 5;23(12):85. doi: 10.1007/s11926-021-01038-2. PMID: 34985614; PMCID: PMC8727975.
6. Michelle Petri, Epidemiology of the Antiphospholipid Antibody Syndrome, **Journal of Autoimmunity**, Volume 15, Issue 2, 2000, Pages 145-151, ISSN 0896-8411, <https://doi.org/10.1006/jaut.2000.0409>.
7. Andreoli L, Chighizola CB, Banzato A, et al: Estimated frequency of antiphospholipid antibodies with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature. **Arthritis Care Res** 65:1869–1873, 2013.
8. Barbhaiya, M., Zuily, S., Naden, R., Hendry, A., Manneville, F., Amigo, M.-C., Amoura, Z., Andrade, D., Andreoli, L., Artim-Esen, B., Atsumi, T., Avcin, T., Belmont, H.M., Bertolaccini, M.L., Branch, D.W., Carvalheiras, G., Casini, A., Cervera, R., Cohen, H., Costedoat-Chalumeau, N., Crowther, M., de Jesus, G., Delluc, A., Desai, S., De Sancho, M., Devreese, K.M., Diz-Kucukkaya, R., Duarte-Garcia, A., Frances, C., Garcia, D., Gris, J.-C., Jordan, N., Leaf, R.K., Kello, N., Knight, J.S., Laskin, C., Lee, A.I., Legault, K., Levine, S.R., Levy, R.A., Limper, M., Lockshin, M.D., Mayer-Pickel, K., Musial, J., Meroni, P.L., Orsolini, G., Ortel, T.L., Pengo, V., Petri, M., Pons-Estel, G., Gomez-Puerta, J.A., Raimboug, Q., Roubey, R., Sanna, G., Seshan, S.V., Sciascia, S., Tektonidou, M.G., Tincani, A., Wahl, D., Willis, R., Yelnik, C., Zuily, C., Guillemain, F., Costenbader, K., Erkan, D. and (2023), The 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. **Arthritis Rheumatol**, 75: 1687-1702. <https://doi.org/10.1002/art.42624>.

9. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Ceberio-Hualde L, Shoenfeld Y, de Ramón E, Buonaiuto V, Jacobsen S, Zeher MM, Tarr T, Tincani A, Taglietti M, Theodossiades G, Nomikou E, Galeazzi M, Bellisai F, Meroni PL, Derksen RH, de Groot PG, Baleva M, Mosca M, Bombardieri S, Houssiau F, Gris JC, Quéré I, Hachulla E, Vasconcelos C, Fernández-Nebro A, Haro M, Amoura Z, Miyara M, Tektonidou M, Espinosa G, Bertolaccini ML, Khamashta MA; Euro-Phospholipid Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. **Ann Rheum Dis**. 2015 Jun;74(6):1011-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204838. Epub 2014 Jan 24. PMID: 24464962.
10. Aringer, M., Costenbader, K., Daikh, D., Brinks, R., Mosca, M., Ramsey-Goldman, R., Smolen, J.S., Wofsy, D., Boumpas, D.T., Kamen, D.L., Jayne, D., Cervera, R., Costedoat-Chalumeau, N., Diamond, B., Gladman, D.D., Hahn, B., Hiepe, F., Jacobsen, S., Khanna, D., Lerstrøm, K., Massarotti, E., McCune, J., Ruiz-Irastorza, G., Sanchez-Guerrero, J., Schneider, M., Urowitz, M., Bertsias, G., Hoyer, B.F., Leuchten, N., Tani, C., Tedeschi, S.K., Touma, Z., Schmajuk, G., Anic, B., Assan, F., Chan, T.M., Clarke, A.E., Crow, M.K., Cziráj, L., Doria, A., Graninger, W., Halda-Kiss, B., Hasni, S., Izmirly, P.M., Jung, M., Kumánovics, G., Mariette, X., Padjen, I., Pego-Reigosa, J.M., Romero-Diaz, J., Rúa-Figueroa Fernández, Í., Seror, R., Stummvoll, G.H., Tanaka, Y., Tektonidou, M.G., Vasconcelos, C., Vital, E.M., Wallace, D.J., Yavuz, S., Meroni, P.L., Fritzler, M.J., Naden, R., Dörner, T. and Johnson, S.R. (2019), 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. **Arthritis Rheumatol**, 71: 1400-1412. <https://doi.org/10.1002/art.40930>
11. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. **N Engl J Med**. 2002; 346:752-763.
12. Ames PRJ, Merashli M, Bucci T, Pastori D, Pignatelli P, Arcaro A, Gentile F. Antiphospholipid Antibodies and Autoimmune Haemolytic Anaemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Int J Mol Sci**. 2020 Jun 9;21(11):4120. doi: 10.3390/ijms21114120. PMID: 32527000; PMCID: PMC7313475.
13. Yu Pei Chock, Thomas Moulinet, Virginie Dufrost, Doruk Erkan, Denis Wahl, Stéphane Zuily. Antiphospholipid antibodies and the risk of thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. **Autoimmunity Reviews**. Volume 18, Issue 11, 2019. 102395, ISSN 1568-9972. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102395>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568997219302022>).
14. Sabio JM, Vargas-Hitos JA, Navarrete-Navarrete N, Mediavilla JD, Jiménez-Jáimez J, Díaz-Chamorro A, Jiménez-Alonso J; Grupo Lupus Virgen de las Nieves. Prevalence of and factors associated with hypertension in young and old women with systemic lupus erythematosus. **J Rheumatol**. 2011 Jun;38(6):1026-32. doi: 10.3899/jrheum.101132. Epub 2011 Mar 16. PMID: 21406497.
15. Munguia-Realpozo P, Mendoza-Pinto C, Sierra Benito C, Escarcega RO, Garcia-Carrasco M, Mendez Martinez S, Etchegaray Morales I, Galvez Romero JL, Ruiz-Arguelles A, Cervera R.

Systemic lupus erythematosus and hypertension. **Autoimmun Rev.** 2019 Oct;18(10):102371. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102371. Epub 2019 Aug 12. PMID: 31415907.

16. Jung JY, Choi ST, Park SH, Kwon SR, Kim HA, Kim SS, Kim SH, Suh CH. Prevalence of osteoporosis in patients with systemic lupus erythematosus: A multicenter comparative study of the World Health Organization and fracture risk assessment tool criteria. **Osteoporos Sarcopenia.** 2020 Dec;6(4):173-178. doi: 10.1016/j.afos.2020.11.001. Epub 2020 Nov 27. PMID: 33426305; PMCID: PMC7783110.

17. Signorelli SS, Scuto S, Marino E, Giusti M, Xourafa A, Gaudio A. Anticoagulants and Osteoporosis. **Int J Mol Sci.** 2019 Oct 24;20(21):5275. doi: 10.3390/ijms20215275. PMID: 31652944; PMCID: PMC6862478.

18. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Censo Brasileiro de 2022. Rio de Janeiro: IBGE, 2023.

19. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, Jacobsen S, Lakos G, Tincani A, Kontopoulou-Griva I, Galeazzi M, Meroni PL, Derksen RH, de Groot PG, Gromnica-Ihle E, Baleva M, Mosca M, Bombardieri S, Houssiau F, Gris JC, Quéré I, Hachulla E, Vasconcelos C, Roch B, Fernández-Nebro A, Boffa MC, Hughes GR, Ingelmo M; Euro-Phospholipid Project Group. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. **Arthritis Rheum.** 2002 Apr;46(4):1019-27. doi: 10.1002/art.10187. PMID: 11953980.

ANEXO A – Critérios classificatórios mencionados em ordem de aparição

Table 2 Revised classification criteria for the antiphospholipid syndrome

Antiphospholipid antibody syndrome (APS) is present if at least one of the clinical criteria and one of the laboratory criteria that follow are met*

Clinical criteria

1. Vascular thrombosis[†]

One or more clinical episodes[†] of arterial, venous, or small vessel thrombosis[§], in any tissue or organ. Thrombosis must be confirmed by objective validated criteria (i.e. unequivocal findings of appropriate imaging studies or histopathology). For histopathologic confirmation, thrombosis should be present without significant evidence of inflammation in the vessel wall.

2. Pregnancy morbidity

(a) One or more unexplained deaths of a morphologically normal fetus at or beyond the 10th week of gestation, with normal fetal morphology documented by ultrasound or by direct examination of the fetus, or

(b) One or more premature births of a morphologically normal neonate before the 34th week of gestation because of: (i) eclampsia or severe pre-eclampsia defined according to standard definitions [11], or (ii) recognized features of placental insufficiency[¶], or

(c) Three or more unexplained consecutive spontaneous abortions before the 10th week of gestation, with maternal anatomic or hormonal abnormalities and paternal and maternal chromosomal causes excluded.

In studies of populations of patients who have more than one type of pregnancy morbidity, investigators are strongly encouraged to stratify groups of subjects according to a, b, or c above.

Laboratory criteria**

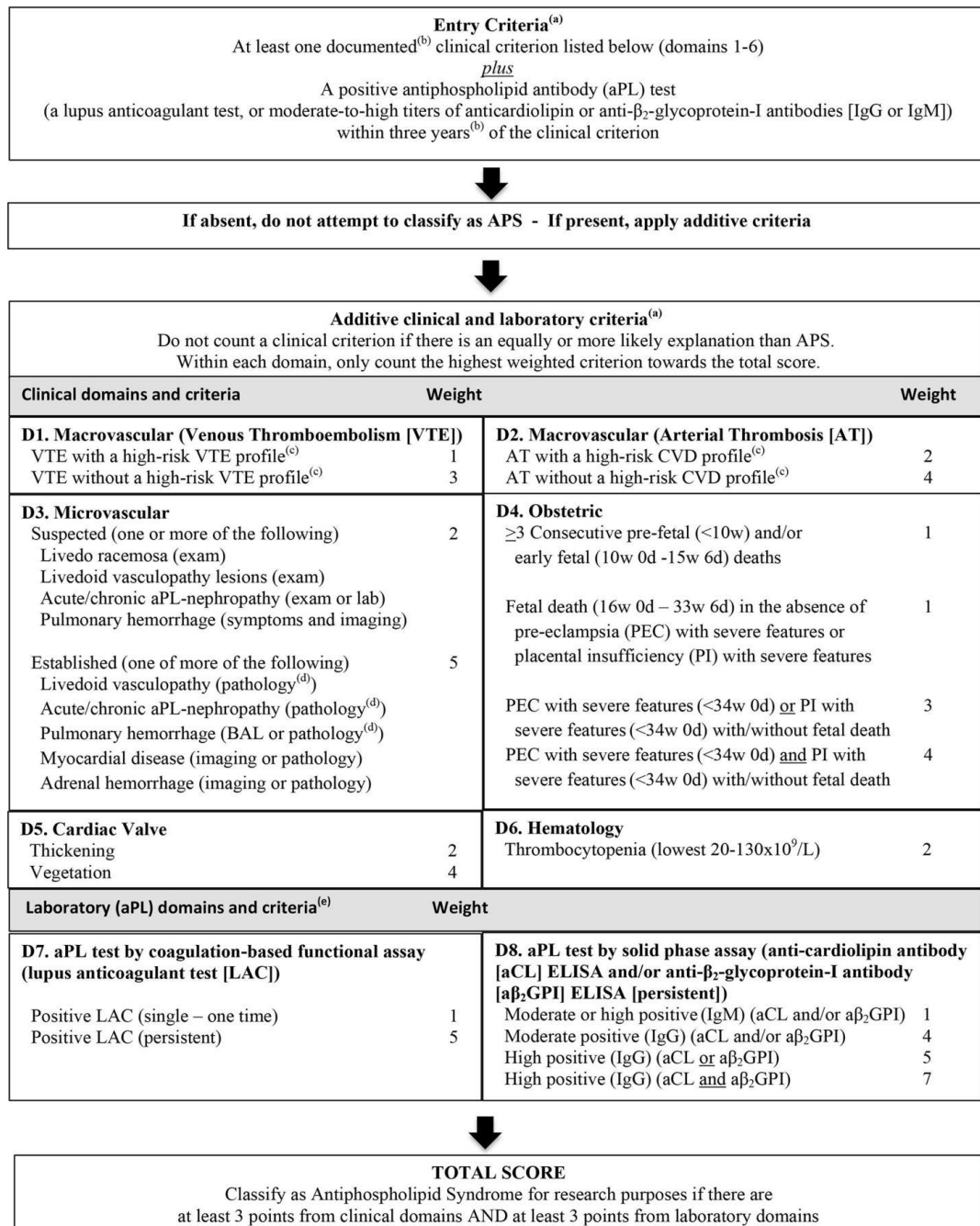
1. Lupus anticoagulant (LA) present in plasma, on two or more occasions at least 12 weeks apart, detected according to the guidelines of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (Scientific Subcommittee on LAs/phospholipid-dependent antibodies) [82,83].

2. Anticardiolipin (aCL) antibody of IgG and/or IgM isotype in serum or plasma, present in medium or high titer (i.e. > 40 GPL or MPL, or > the 99th percentile), on two or more occasions, at least 12 weeks apart, measured by a standardized ELISA [100,129,130].

3. Anti- β_2 glycoprotein-I antibody of IgG and/or IgM isotype in serum or plasma (in titer > the 99th percentile), present on two or more occasions, at least 12 weeks apart, measured by a standardized ELISA, according to recommended procedures [112].

*Classification of APS should be avoided if less than 12 weeks or more than 5 years separate the positive aPL test and the clinical manifestation.

[†]Coexisting inherited or acquired factors for thrombosis are not reasons for excluding patients from APS trials. However, two subgroups of APS patients should be recognized, according to: (a) the presence, and (b) the absence of additional risk factors for thrombosis. Indicative (but not exhaustive) such cases include: age (> 55 in men, and > 65 in women), and the presence of any of the established risk factors for cardiovascular disease (hypertension, diabetes mellitus, elevated LDL or low HDL cholesterol, cigarette smoking, family history of premature cardiovascular disease, body mass index $\geq 30 \text{ kg m}^{-2}$, microalbuminuria, estimated GFR < 60 mL min⁻¹), inherited thrombophilias, oral contraceptives, nephrotic syndrome, malignancy, immobilization, and surgery. Thus, patients who fulfil criteria should be stratified according to contributing causes of thrombosis. [‡]A thrombotic episode in the past could be considered as a clinical criterion, provided that thrombosis is proved by appropriate diagnostic means and that no alternative diagnosis or cause of thrombosis is found. [§]Superficial venous thrombosis is not included in the clinical criteria. [¶]Generally accepted features of placental insufficiency include: (i) abnormal or non-reassuring fetal surveillance test(s), e.g. a non-reactive non-stress test, suggestive of fetal hypoxemia, (ii) abnormal Doppler flow velocimetry waveform analysis suggestive of fetal hypoxemia, e.g. absent end-diastolic flow in the umbilical artery, (iii) oligohydramnios, e.g. an amniotic fluid index of 5 cm or less, or (iv) a postnatal birth weight less than the 10th percentile for the gestational age. **Investigators are strongly advised to classify APS patients in studies into one of the following categories: I, more than one laboratory criteria present (any combination); IIa, LA present alone; IIb, aCL antibody present alone; IIc, anti- β_2 glycoprotein-I antibody present alone.



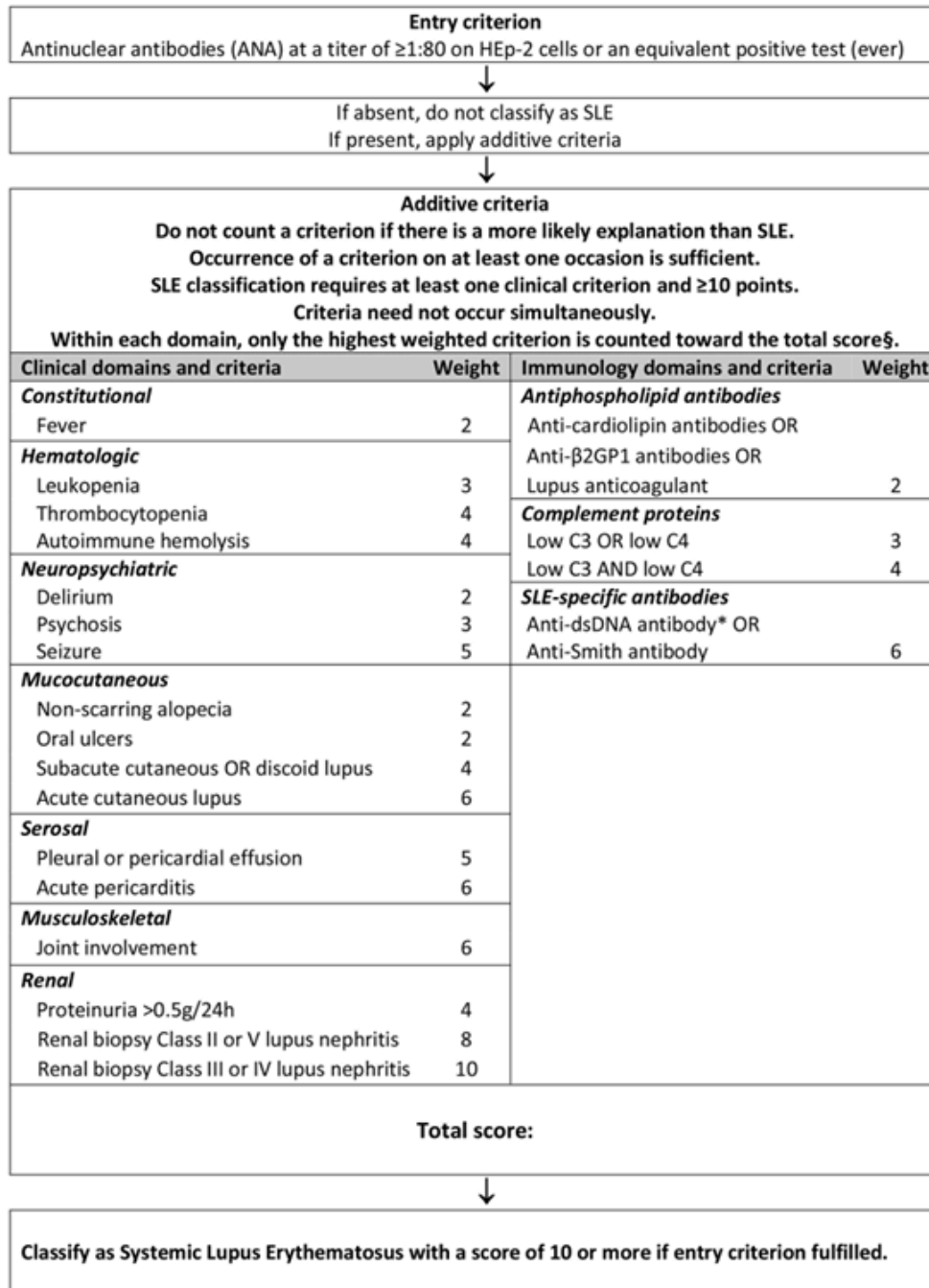


Figure 2.

Classification criteria for systemic lupus erythematosus

Note: * In an assay with 90% specificity against relevant disease controls § Additional criteria items within the same domain will not be counted.