

RENATA FERREIRA ROSA

**Disfunção cognitiva e níveis séricos do fator
neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) na
síndrome antifosfolípide primária**

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

(Versão corrigida. Resolução CoPGr nº 6018, de 13 de outubro de 2011. A
versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

**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

Rosa, Renata Ferreira

Disfunção cognitiva e níveis séricos do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) na síndrome antifosfolípide primária / Renata Ferreira Rosa. -- 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 antifosfolipídica
2.Anticorpos antifosfolipídeos 3.Doenças autoimunes
4.Disfunção cognitiva 5.Testes neuropsicológicos
6.Fator neurotrófico derivado do encéfalo

USP/FM/DBD-144/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Aos meus pais, Heloisa e Carlos, meus exemplos de vida, agradeço todo carinho e incentivo na busca por conhecimento e aprimoramento.

Ao meu esposo, Fernando, pelo amor, cumplicidade, paciência e companheirismo na realização de mais este sonho.

A minha filha, Marina, obrigada por me ensinar o verdadeiro significado do amor incondicional e fazer acreditar que o futuro pode ser melhor.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

A minha orientadora, Dr^a. Danieli Castro Oliveira de Andrade, uma querida e grande amiga, por sua orientação tão competente e incondicional em todas as fases deste estudo. Obrigada por sempre ter acreditado e depositado sua confiança em mim ao longo de todos esses anos de trabalho.

À Dr^a. Michelle Remião Ugolini Lopes, pela contribuição na análise de dados e na elaboração do artigo. Obrigada pela amizade, compreensão e palavras de incentivo em diversas fases do projeto.

AGRADECIMENTOS

A Prof. Dr^a. Eloisa Silva Dutra de Oliveira Bonfá, por todas as oportunidades e pela confiança depositada em todos os momentos.

A Dr^a. Livia Dutra, médica assistente da Disciplina de Neurologia da Escola Paulista de Medicina da UNIFESP, pela valiosa colaboração na elaboração do projeto, bem como na doação dos kits laboratoriais.

A Kenia Repiso Campanholo, neuropsicóloga da Disciplina de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que contribuiu de maneira relevante na realização do nosso estudo através da avaliação neuropsicológica de todos os participantes.

A Ana Paula Rossi Gândara e Margarete Vendramini da equipe do Laboratório de Investigação Médica (LIM-17) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que tiveram papel essencial na elaboração e execução das análises laboratoriais desta pesquisa, fundamentais para o resultado obtido. No LIM-17, meu aprendizado foi muito além das técnicas laboratoriais deste projeto.

Aos doutores Eduardo Ferreira Borba Neto, Sandra Gofinet Pasoto, Ana Cristina de Medeiros, Luis Carlos Latorre, que compuseram minha banca de qualificação, pelos conselhos, sugestões e interesse em contribuir para o desenvolvimento deste projeto.

A Dr^a. Vilma Trindade Viana, Elaine Pires Leon e Cleonice Bueno, da equipe do Laboratório de Investigação Médica (LIM-17) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela capacidade científica excepcional e pelo prazer de, quando ao seu lado, estar sempre aprendendo.

A Iana Nascimento, pós-graduanda em Síndrome Antifosfolípide, pela ajuda na seleção dos pacientes e por todo apoio e motivação para seguir em frente com meu projeto.

A Dr^a. Rina Dalva Neubarth Giorgi e todos colegas da disciplina de Reumatologia do Hospital do Servidor Público Estadual-HSPE, por todo o apoio e incentivo na realização da tese.

Ao Valdecir Marvulle, pela importante assessoria na análise estatística dos resultados obtidos para este estudo.

Às secretárias da disciplina de Reumatologia: Cristina, Cláudia, Marta e Mayra, pela disponibilidade em ajudar nas mais diversas situações.

A todos pacientes, que concordaram em participar desse trabalho e contribuíram no avanço da pesquisa científica.

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. Serviço 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 Documentações; 2011.

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

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de quadros	
Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Síndrome Antifosfolípide	2
1.1.1 Aspectos clínicos e laboratoriais	2
1.1.2 Aspectos epidemiológicos	4
1.1.3 Manifestação neurológica na SAF	6
1.1.4 Fisiopatogenia das manifestações neurológicas na SAF	7
1.1.5 Disfunção cognitiva (DC) na SAF	9
1.1.6 Avaliação neuropsicológica (ANP): bateria de testes neuropsicológicos	10
1.1.7 Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (Brain-derived Neurotrophic Factor [BDNF])	12
1.1.7.1 Participação do BDNF em processos da persistência da memória	13
1.1.7.2 BDNF nas doenças neuropsiquiátricas e neurodegenerativas	15
2 OBJETIVOS	17
2.1 Objetivo Primário	18
2.2 Objetivo Secundário	18
3 MÉTODOS	19
3.1 Aspectos Éticos	20
3.2 Seleção de Pacientes	21
3.3 Desenho do Estudo	22
3.4 Avaliação Clínica	22
3.5 Avaliação Neuropsicológica	23
3.6 Avaliação Laboratorial	24
3.6.1 Anticorpos Antifosfolípides (aPL)	24
3.6.2 Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF)	25
3.7 Avaliação dos fatores de risco na SAF	26
3.8 Análise Estatística	26
4 RESULTADOS	29
4.1 Características Demográficas e Fatores de Risco Cardiovascular	30
4.2 Características Clínicas e Laboratoriais	32
4.3 Avaliação Neuropsicológica	34

4.4	Avaliação do BDNF	36
4.5	BDNF e Disfunção Cognitiva na SAF Primária.....	37
5	DISCUSSÃO	40
6	CONCLUSÕES	46
7	ANEXOS	48
8	REFERÊNCIAS.....	64
	APÊNDICES	76

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

aCL	- <i>Anticardiolipina</i>
ACR	- <i>American College of Rheumatology</i>
ACR-NP	- Bateria de testes neuropsicológicos propostos pelo <i>American College of Rheumatology</i>
aGAPSS	- <i>Adjusted Global Antiphospholipid Syndrome Score</i>
AIT	- Ataque isquêmico transitório
Allt	- Proteína anexina II tetrâmero
AMPC	- Adenosina 3',5'- monofosfato cíclico
ANP	- Avaliação neuropsicológica
aPL	- Anticorpos antifosfolídes
aPS/PT	- Anticorpo antifosfatidilserina-protrombina
aβ2GPI	- Anticorpo anti-β2-glicoproteína I
AUC	- Área abaixo da curva ou Acurácia
AVC	- Acidente vascular cerebral
BDNF	- Fator neutrófico derivado do cérebro (<i>Brain-derived Neurotrophic Factor</i>)
BHE	- Barreira hematoencefálica
Ca ²⁺	- Cálcio
CAPPesq	- Comissão de Ética para Análise dos Projetos de Pesquisa
COWAT	- <i>Controlled Oral Word Association</i>
CRE	- Elemento de resposta da adenosina 3',5'- monofosfato cíclico
CREB	- Proteína ligante ao elemento de resposta da adenosina 3',5'- monofosfato cíclico
CVLT	- <i>California Verbal Learning Test</i>
DC	- Disfunção cognitiva
DM	- Diabetes melitus
DO	- Densidade óptica
DP	- Desvio-padrão
E	- Especificidade
ELISA	- Ensaio de imunoabsorção enzimática (<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>)

EPM	- Escola Paulista de Medicina
FCR	- Figura complexa de Rey
FMUSP	- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
FV	- Fluência Verbal
FVS	- Fluência verbal semântica
HAS	- Hipertensão arterial sistêmica
HBPM	- Heparina de baixo peso molecular
HC	- Hospital das Clínicas
HRP	- <i>Horseradish peroxidase</i>
IC	- Intervalo de confiança
IMC	- Índice de massa corporal
ISTH	- <i>International Society for Thrombosis and Haemostasis</i>
LA	- Anticoagulante lúpico (<i>lupus anticoagulant</i>)
LES	- Lúpus eritematoso sistêmico
LIM-17	- Laboratório de Investigação Médica
LTP	- Potenciação de longa duração (<i>Long-term potentiation</i>)
mBDNF	- Molécula madura do fator neurotrófico derivado do cérebro
MEEM	- Mini-Exame do Estado Mental
mWCST	- Teste <i>Wisconsin</i> de Classificação de Cartas Modificado (modified Wisconsin card sorting test)
NART	- <i>National Adult Reading test</i>
NGF	- Fator de crescimento neural
NMDA	- N-metil-D-Aspartato
NP	- Neuropsicológico
NT	- Neurotrofina
OR	- <i>Odds ratio</i>
p11	- Subunidade p11
p75 ^{NTR}	- Receptor 75
RAVLT rec	- Tarefa de reconhecimento (etapa do Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey)
RAVLT	- Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey
RM	- Ressonância magnética
ROC	- <i>Receiver operating curve</i>
ROCF	- Teste da Figura Complexa de Rey-Osterrieth
S	- Sensibilidade

SAF	- Síndrome antifosfolípide
SAFP	- Síndrome antifosfolípide primária
SKI-1	- Enzima <i>Subtilizin/Kexin-isozyme 1</i>
SNC	- Sistema nervoso central
SNL	- Sequência de números e letras
TCLE	- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TMB	- Tetrametilbenzidina
TMT	- <i>Trail making test</i>
tPA	- Ativador do plasminogênio tissular
TrkB	- Receptor específico da família da tirosina-quinase
TTPA	- Tempo de trombina parcial ativada
TVC	- Trombose venosa cerebral
TVP	- Trombose venosa profunda
VPN	- Valor preditivo negativo
VPP	- Valor preditivo positivo
WAIS III	- <i>Wechsler Adult Intelligence Scale</i>
β2GPI	- Beta-2-glicoproteína I

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Critérios de classificação revisados em Sydney ¹	3
Quadro 2 - Manifestações do SNC associadas à presença de anticorpos antifosfolípides (aPL).....	7
Quadro 3 - Domínios cognitivos e testes da bateria proposta pelo ACR	11

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Mecanismos patogênicos propostos para associação de déficit cognitivo e alterações comportamentais induzidos por altos níveis de aPL8
- Figura 2 - Esquema representativo dos processos de síntese e clivagem do BDNF14

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características demográficas e fatores de risco cardiovascular nos grupos SAFP e Controle	31
Tabela 2 - Características clínicas e laboratoriais do grupo SAFP	33
Tabela 3 - Comparação entre os T-escores de testes neuropsicológicos individuais nos grupos SAFP e Controle	35
Tabela 4- Frequência de domínios cognitivos acometidos nos grupos SAFP e Controle	36
Tabela 5 - Análise de regressão logística univariada com as variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais no grupo SAFP	38
Tabela 6 - Análise de regressão logística multivariada com variáveis que foram preditores significativos de DC na SAFP na análise univariada	38
Tabela 7 - Comparação dos níveis séricos de BDNF nos pacientes com SAFP sem AVC com ou sem DC	39

RESUMO

Rosa RF. *Disfunção cognitiva e níveis séricos do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) na síndrome antifosfolípide primária* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

Introdução: A disfunção cognitiva (DC) é uma manifestação não trombótica do sistema nervoso central, pouco compreendida na síndrome antifosfolípide (SAF). O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) é uma neurotrofina que desempenha um papel importante na plasticidade neural e pode potencialmente ser um biomarcador de DC na SAF primária. **Objetivos:** Avaliar a presença de DC em pacientes com SAF primária e sua associação com os dados clínicos, anticorpos antifosfolípidos e níveis séricos de BDNF. **Métodos:** Este estudo transversal comparou 44 pacientes com SAF primária e 20 controles saudáveis pareados por idade, gênero e escolaridade. Os pacientes com SAF primária e controles foram submetidos a uma bateria de testes neuropsicológicos (NP) padronizada e adaptada para população estudada. Características demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes com SAF primária foram analisadas buscando por associações com a presença de DC. O BDNF sérico foi avaliado pela técnica ELISA sanduíche. **Resultados:** Quatorze (31,8%) dos 44 pacientes com SAF primária tinham DC em comparação com apenas 1 (5%) controle ($p = 0,019$). Pacientes com SAF primária apresentaram níveis séricos de BDNF mais baixos quando comparados aos controles ($647,3 \pm 271,6$ vs. $863,0 \pm 318,6$ ng/mL; $p = 0,007$). A DC em pacientes com SAF primária foi associada a níveis significativamente mais baixos de BDNF sérico ($p = 0,032$). Na análise univariada, foi encontrada uma associação positiva entre DC e livedo reticular, trombose venosa profunda, acidente vascular cerebral (AVC), convulsão, tabagismo, bem como uma associação negativa com o Mini-Exame do Estado Mental e o BDNF sérico. De acordo com a análise multivariada, o único preditor independente de DC na SAF primária foi o AVC (OR 137,06; IC 95%, 4,73-3974,32; $p = 0,004$). **Conclusão:** A DC é comumente descrita em pacientes com SAF primária; no entanto, sua avaliação carece de testes de triagem objetivos e padronizados. Nosso estudo demonstrou que a DC pode ser identificada na SAF primária, aplicando-se uma bateria de testes NP padronizada e adaptada à população brasileira, e a associação entre DC e BDNF sérico sugere essa neurotrofina como biomarcador promissor no diagnóstico de comprometimento cognitivo na SAF primária.

Descritores: Síndrome antifosfolipídica; Anticorpos antifosfolipídeos; Doenças autoimunes; Disfunção cognitiva; Testes neuropsicológicos; Fator neurotrófico derivado do encéfalo.

ABSTRACT

Rosa RF. *Cognitive dysfunction (CD) and serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in primary antiphospholipid syndrome* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2020.

Introduction: Cognitive dysfunction (CD) is a poorly understood non-stroke central neurological manifestation in antiphospholipid syndrome (APS). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is a neurotrophin that plays an important role in the neural plasticity, and could potentially be a biomarker of CD in primary APS (PAPS). **Objectives:** The aim of the study is to assess CD in PAPS patients and to evaluate its association with clinical data, antiphospholipid antibodies and serum BDNF levels. **Methods:** This cross-sectional study compared 44 PAPS patients and 20 healthy controls matched for age, gender and education. PAPS patients and controls underwent an adapted standardized cognitive examination to the studied population. The demographic, clinical, and laboratory characteristics of patients were analysed searching for associations with CD presence. Serum BDNF was measured by sandwich ELISA. Results: Fourteen (31.8%) of the 44 patients with PAPS had CD compared with only 1 (5%) healthy control ($p=0.019$). PAPS patients presented lower serum BDNF levels when compared with controls (647.3 ± 271.6 vs. 863.0 ± 318.6 ng/mL, $p=0.007$). Lower levels of BDNF were associated with CD in PAPS patients ($p=0.032$). In the univariate analysis, a positive association was found between CD and livedo reticularis, deep vein thrombosis, stroke, seizure, smoking as well as a negative association with Mini Mental State Examination and serum BDNF. According to multivariate analysis, the only independent predictor of CD in PAPS was stroke (OR 137.06; 95%CI, 4.73-3974.32; $p=0.004$). **Conclusion:** CD is commonly reported in PAPS patients; however, its assessment lacks in standards and objective screening tests. Our study demonstrated that CD can be detected in PAPS by applying a standardized NP test battery adapted to the Brazilian population, and the association between CD and serum BDNF levels suggests that this neurotrophin can be a promising biomarker in the diagnosis of PAPS cognitive impairment.

Descriptors: Antiphospholipid syndrome; Antibodies, antiphospholipid; Autoimmune diseases; Cognitive dysfunction; Neuropsychological tests; Brain-derived neurotrophic factor.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Síndrome Antifosfolípide

1.1.1 Aspectos clínicos e laboratoriais

A síndrome antifosfolípide (SAF) é uma doença autoimune sistêmica, caracterizada por eventos trombóticos arteriais e/ou venosos e morbidade gestacional na presença de anticorpos antifosfolípidos (aPL). Diferentemente de outras doenças autoimunes, a maioria das manifestações da SAF está diretamente relacionada a eventos trombóticos, que podem acometer pequenos, médios ou grandes vasos^{1,2}.

A SAF pode ser primária ou secundária a outras doenças autoimunes, principalmente ao lúpus eritematoso sistêmico (LES), doenças infecciosas crônicas e/ou a neoplasias².

O espectro clínico da SAF não se limita a eventos trombóticos e gestacionais. Esta também inclui manifestações adicionais que não podem ser explicadas unicamente por um estado pró-trombótico. Desde que a doença foi definida pela primeira vez, seu espectro foi estendido para incluir muitas outras manifestações, tais como: trombocitopenia, anemia hemolítica, doença cardíaca valvular (espessamento valvar, vegetações), nefropatia relacionada com aPL, lesões cutâneas (como livedo reticular, úlceras e vasculopatia livedoide) e anormalidades do sistema nervoso central (convulsões, coreia e disfunção cognitiva)³.

Para o diagnóstico de SAF segundo os critérios classificatórios atuais, é obrigatória a associação de um evento trombótico (arterial ou venoso) ou obstétrico à presença de aPL. Os aPL que determinam o diagnóstico da síndrome são: anticoagulante lúpico (LA), a anticardiolipina (aCL) subclasses IgM ou IgG e anti-beta-2-glicoproteína I (a β 2GPI) subclasses IgM ou IgG. Esses anticorpos devem ser positivos em duas ocasiões com, pelo menos, 12 semanas de intervalo. Os critérios classificatórios da SAF (Critérios de Sydney)¹ encontram-se detalhados no Quadro 1.

Quadro 1 - Critérios de classificação revisados em Sydney¹

Critérios de classificação
<p>1. Trombose Vascular:</p> <p>Um ou mais episódios clínicos de trombose arterial, venosa ou de pequenos vasos ocorrendo em qualquer órgão ou tecido confirmado por exames de imagem ou histopatológicos.</p>
<p>2. Morbidade gestacional:</p> <p>2.1 Uma ou mais morte inexplicável de feto morfológicamente normal com mais de 10 semanas de gestação; ou</p> <p>2.2 Um ou mais nascimento prematuro de fetos morfológicamente normais com 34 semanas ou menos em virtude de pré-eclampsia, eclampsia ou retardo do crescimento uterino; ou</p> <p>2.3 Três ou mais abortamentos espontâneos consecutivos antes da 10ª semana de gestação com exclusão de causas cromossômicas, anatômicas ou hormonais.</p>
<p>Critérios laboratoriais</p> <p>1. Anticorpo anticoagulante lúpico (LA) presente no plasma em duas ou mais ocasiões com intervalo de 12 semanas, detectados de acordo com as recomendações da ISTH;</p> <p>2. Anticardiolipinas (aCL) IgG ou IgM em títulos moderados (≥ 40) a altos (≥ 80), em duas ou mais ocasiões, com intervalo mínimo de 12 semanas por teste ELISA padronizado;</p> <p>3. Anti-beta2GPI (aβ2GPI): presença no soro ou plasma do anticorpo IgG ou IgM, em títulos moderados ou elevados ou > 99% percentil, detectados em duas ou mais ocasiões com intervalo mínimo de 12 semanas por teste ELISA padronizado.</p>

As indicações para pesquisa dos aPL são: presença de trombooses em jovens, trombooses em sítios não habituais, acidentes vasculares encefálicos em pacientes com menos de 50 anos, trombose em doença autoimune associada (p.ex.: LES), abortamentos de repetição ou morbidade gestacional associada à prematuridade, plaquetopenia inexplicada, tempo de trombina parcial ativada (TTPA) prolongado sem causa definida e presença de livedo reticular importante². Dentre os diagnósticos diferenciais de SAF, estão outras trombofilias hereditárias ou adquiridas como as deficiências das proteínas C e S, antitrombina III, protrombina mutante, presença do fator V de Leiden e hiperhomocisteinemia².

Apesar do caráter autoimune dessa trombofilia adquirida, o tratamento da SAF é baseado na anticoagulação e antiagregação plaquetária. Apenas algumas manifestações imunológicas da SAF irão necessitar de tratamento com imunossupressores^{2,3}.

1.1.2 Aspectos epidemiológicos

A prevalência de aPL e SAF na população geral ainda precisa ser determinada, já que nenhum estudo baseado em dados epidemiológicos robustos foi realizado até o momento⁴. Ademais, apesar do considerável esforço nas últimas três décadas em busca da padronização dos testes imunoenaios que mensurem os aPL, a variabilidade interlaboratorial e interensaio ainda são relatadas⁵. Conseqüentemente, a disponibilidade de sólidos dados epidemiológicos sobre a prevalência de aPL positivos e SAF na população em geral é limitada. Estima-se que a prevalência de aPL na

população geral varia entre 1% e 5%; no entanto, deve-se salientar que o título dos anticorpos na grande maioria desses estudos foi baixo⁶. Quanto à SAF, acredita-se que sua incidência seja de aproximadamente cinco novos casos em 100.000 indivíduos ao ano, e a prevalência de 40-50 casos em 100.000 indivíduos⁴.

A SAF é caracterizada como primária quando ocorre de forma isolada e secundária se associada a outras doenças autoimunes, como o LES. Segundo o projeto Euro-fosfolípide, 53% dos pacientes apresentam a forma primária enquanto 36% estão associados com o LES⁷. A SAF primária é responsável por 15% a 20% de todos os episódios de trombose venosa profunda, um terço dos casos novos de acidente vascular cerebral que ocorrem em pacientes com menos de 50 anos, e 10% a 15% de mulheres com perda fetal recorrente⁸. A prevalência real da síndrome antifosfolípide primária (SAFP) ainda é desconhecida, mas estima-se que 0,3% a 1,0% da população seja acometida⁹.

A aparente predominância da SAF no sexo feminino pode ser decorrente do fato da morbidade gestacional ser uma característica importante da doença ou pelo fato da maioria das séries de SAF descritas serem pacientes portadores de LES, que é sabidamente mais prevalente em mulheres. Aproximadamente 30% a 40% dos pacientes com LES apresentam aPL, mas apenas 15% apresentam a síndrome completa⁹.

1.1.3 Manifestação neurológica na SAF

O sistema nervoso central (SNC) é significativamente acometido em aproximadamente 50% dos pacientes com SAF e sua ocorrência eleva a morbidade e mortalidade. As primeiras descrições da doença feitas por Hughes incluíram como manifestação neurológica a doença cerebrovascular e a mielite¹⁰. Posteriormente, um amplo espectro de manifestações neuropsiquiátricas foi descrito e, mais recentemente, essas manifestações foram subclassificadas como trombóticas e não trombóticas¹¹.

As manifestações trombóticas do SNC incluem o acidente vascular cerebral (AVC), o ataque isquêmico transitório (AIT) e a trombose venosa cerebral (TVC). Já as principais manifestações não trombóticas são caracterizadas pela disfunção cognitiva, migrânea, epilepsia, síndrome desmielinizante, mielite transversa, distúrbio do movimento, sintomas psiquiátricos e demência^{12,13}. Estas manifestações neuropsiquiátricas estão representadas no Quadro 2.

Quadro 2 - Manifestações do SNC associadas à presença de anticorpos antifosfolípides (aPL)

Manifestações do SNC associadas à presença de aPL	
1.	Doença cerebrovascular (AIT, AVC, encefalopatia isquêmica aguda e trombose venosa cerebral)
2.	Epilepsia
3.	Cefaleia
4.	Coreia
5.	Esclerose múltipla
6.	Mielite transversa
7.	Hipertensão intracraniana idiopática
8.	Outras síndromes neurológicas (Perda auditiva neurossensorial, síndrome de Guillain Barré, amnésia global transitória, síndrome ocular, distonia-parkinsonismo)
9.	Disfunção cognitiva
10.	Demência
11.	Outras desordens psiquiátricas (depressão, psicose)

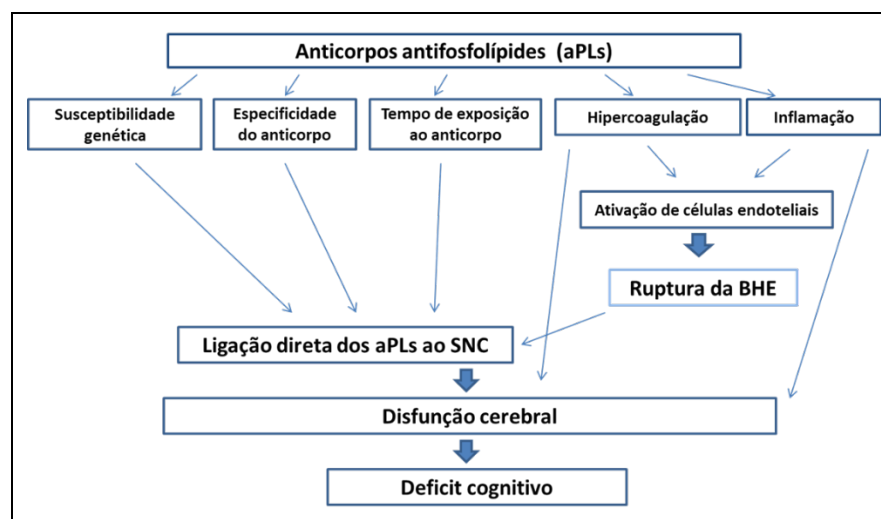
* AIT: ataque isquêmico transitório; AVC: acidente vascular cerebral.

1.1.4 Fisiopatogenia das manifestações neurológicas na SAF

Embora os mecanismos de envolvimento cerebral na SAF não estejam completamente esclarecidos, estudos sugerem que os aPL induzem um estado pró-trombótico por meio de: (a) interferência endógena com mecanismos anticoagulantes; (b) ligação e ativação plaquetária; (c) indução da expressão de moléculas de adesão e fator tecidual nas células endoteliais; e (d) ativação da cascata de complemento¹⁴. No entanto, muitas das manifestações neurológicas descritas na SAF não podem ser explicadas apenas pelo estado de hipercoagulabilidade, sendo estas relacionadas possivelmente a mecanismos mais complexos. De fato, em muitos pacientes com coreia, não foram encontradas lesões focais na tomografia computadorizada conforme esperado, questionando-se sobre sua causa

puramente trombótica. Neste caso, acredita-se que os aPL exerçam um efeito patogênico direto, ligando-se as células da glia, bainha de mielina e neurônios, modulando a função dessas estruturas¹⁵. Dados de experimentos *in vitro* e em modelos animais corroboram essa hipótese da patogênese imunomediada em que aPL ligam-se diretamente aos antígenos do SNC^{16,17}. Ademais, estudos recentes mostraram que os anticorpos a β 2GPI ligam-se e ativam as células endoteliais mediada pelo cofator β 2GPI, promovendo a atividade pró-coagulante das células endoteliais bem como a ruptura da permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE), causando inflamação e neurodegeneração¹⁸.

Estes mecanismos patogênicos associados ao dano neural podem explicar a presença de disfunção cognitiva e mudanças comportamentais na SAF, sendo estes sumarizados na Figura 1^{16,19}.



*aPLs: Anticorpos antifosfolípides; BHE: Barreira hematoencefálica; SNC: Sistema nervoso cerebral.

Figura 1 - Mecanismos patogênicos propostos para associação de déficit cognitivo e alterações comportamentais induzidos por altos níveis de aPL. Um passo importante nesta via é a sua passagem pela BHE. Sucintamente, a ativação de células endoteliais, especialmente na presença de hipercoagulação e do processo inflamatório, pode resultar no dano e ruptura da BHE, facilitando a passagem de anticorpos patogênicos, bem como fatores de coagulação e mediadores inflamatórios

1.1.5 Disfunção cognitiva (DC) na SAF

Entre as manifestações neurológicas mencionadas, a disfunção cognitiva é frequentemente observada em pacientes com aPL e SAF^{12,20}, com prevalência relatada variando de 19% a 40%^{21,22} em pacientes com aPL positiva e entre 42% e 80% na SAF primária^{23,24}.

A DC varia de disfunção global a déficits cognitivos sutis em pacientes assintomáticos com aPL positivos. Uma das queixas mais comuns desses pacientes é a falta de memória, a dificuldade em se concentrar ou manter a atenção por muito tempo, indicando uma possível fase pré-clínica do envolvimento neurológico²⁵.

A maioria dos dados publicados até o momento está relacionada à pacientes com LES com dados limitados sobre DC em pacientes com SAF. Na maior série publicada de SAF, foi relatada uma prevalência de demência por múltiplos infartos em 2,5%, mas não foram fornecidos dados sobre diferentes tipos de DC⁷. O reconhecimento de formas mais sutis de DC foi facilitado pelo uso de avaliação neuropsicológica formal, particularmente em pacientes com LES¹¹.

Entre os fatores de risco possivelmente relacionados ao aumento da DC em pacientes com aPL positivos ou SAF incluem-se idade avançada, presença de LA e altos títulos persistentes de aCL²⁶⁻²⁸. Entretanto, a possível associação entre história de AVC e comprometimento cognitivo na SAF não foi devidamente avaliada nestes estudos.

1.1.6 Avaliação neuropsicológica (ANP): bateria de testes neuropsicológicos

O acometimento do SNC em pacientes com LES e/ou aPL positivos pode ser avaliado por uma variedade de testes neuropsicológicos (NP). A gravidade do envolvimento cognitivo no LES é expressa por meio do número de desvio-padrão (DP) que o escore de um teste NP dista da média esperada para idade e escolaridade da população estudada. É chamado de declínio cognitivo quando os escores distam entre 1,5 e 1,9 DP abaixo da média esperada e, prejuízo cognitivo, quando os escores distam no mínimo 1,9 DP abaixo da média²⁹. Tais alterações cognitivas devem corresponder a um declínio de funcionamento prévio.

A DC focal é caracterizada pelo acometimento de apenas um domínio da cognição e a multifocal quando os escores de testes envolvendo dois ou mais domínios são alterados²⁹. Logo, um paciente pode apresentar DC secundária ao LES mesmo quando a avaliação neuropsicológica identifica o envolvimento de apenas um domínio da cognição.

Com o objetivo de padronizar a ANP para o diagnóstico e acompanhamento da DC em pacientes com LES, o *American College of Rheumatology* (ACR) propôs uma bateria de testes NP (ACR-NP), que levam aproximadamente 1 hora, com sensibilidade de 80% e especificidade de 81%^{29,30}. Tal bateria sugere a avaliação de seis domínios cognitivos: inteligência, memória, atenção, função executiva, flexibilidade cognitiva, velocidade psicomotora e destreza manual, através dos testes listados no Quadro 3. A interpretação dos resultados deve ser baseada em dados normativos, adaptados culturalmente para a idade e escolaridade da população a ser estudada²¹.

Quadro 3 - Domínios cognitivos e testes da bateria proposta pelo ACR

Domínios Cognitivos	Testes	Validação para população brasileira
QI estimado pré-mórbido	<i>NART</i>	Não
Velocidade de processamento	Símbolos- WAIS III	Sim
Memória de trabalho	SNL-WAIS III	Sim
Flexibilidade Cognitiva	<i>Stroop test</i>	Sim
Atenção	<i>TMT</i>	Sim
Funções Executivas	<i>FVS</i>	Sim
Funções Executivas	COWAT	Não
Memória Verbal	CVLT	Não
Memória Visual	FCR	Sim
Velocidade motora manual	<i>Tapping test</i>	Não

*NART: *National Adult Reading Test*; WAIS III: *Wechsler Adult Intelligence Scale* 3a edição; SNL: Sequência de números e letras; TMT: *Trail Making Test*; FVS: Fluência verbal semântica animais; COWAT: *Controlled Oral Word Association*; CVLT: *California Verbal Learning Test*; FCR: Figura complexa de Rey

Por outro lado, nos estudos de DC em SAF, torna-se difícil a comparação entre os resultados obtidos bem como a avaliação da associação entre aPL e a presença de dano cognitivo devido ao pequeno tamanho da amostra avaliada, à variedade de definições de comprometimento cognitivo e à aplicação de diferentes baterias NP para avaliar múltiplas funções cognitivas¹².

1.1.7 Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (Brain-derived Neurotrophic Factor [BDNF])

Atualmente, não existem biomarcadores específicos disponíveis para avaliar a DC em doenças autoimunes, como LES e SAF. Geralmente, um bom biomarcador de triagem precisa ser suficientemente sensível e prático, bem como executado por um método acessível. Neste caso, a família das neurotrofinas (NT), particularmente o fator neurotrófico derivado do cérebro, pode ser considerada como potencial candidata para marcador de distúrbios neuropsiquiátricos em pacientes com aPL e SAF³¹.

As NT são polipeptídeos solúveis encontrados no SNC e que têm importância na neurogênese, plasticidade sináptica, crescimento dendrítico e formação de memória. Até o momento, já foram descritos quatro diferentes NT: o fator de crescimento neuronal (NGF), BDNF, neurotrofina 3 (NT-3) e a neurotrofina 4/5 (NT-4/5)³².

Todas as NT são geradas como pré-pro-neurotrofinas precursoras (240 a 260 aminoácidos) que são processadas antes de serem secretadas como proteínas maduras no espaço extracelular (118 a 129 aminoácidos). O BDNF é inicialmente sintetizado como um precursor (pró-BDNF - com 32 kDa), o qual é subsequentemente clivado para gerar a molécula madura do BDNF (mBDNF), com 14 kDa. Ademais, existe uma terceira isoforma que não sofre clivagem, conhecida como BDNF-truncado (28 kDa), cuja função ainda não está bem estabelecida³³.

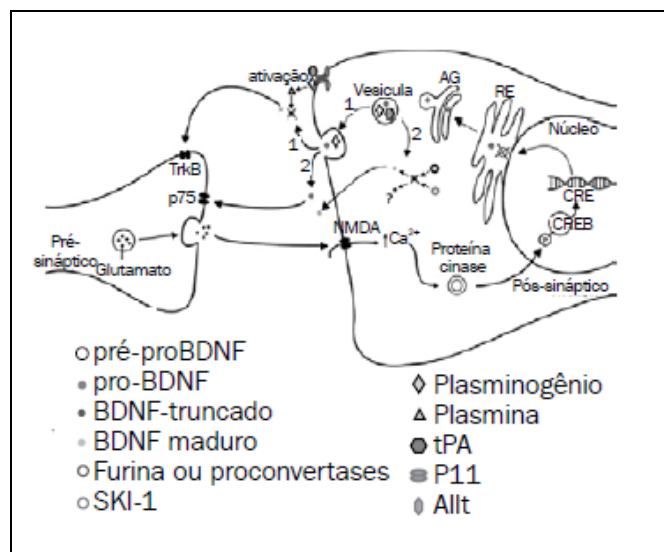
O BDNF é descrito como a NT mais abundante no SNC, tanto com relação à quantidade quanto à distribuição, sendo seus mais altos níveis encontrados no hipocampo, cerebelo e córtex. Este atravessa a BHE e

exerce uma ação diversa sobre as células encefálicas como crescimento celular, diferenciação, maturação e reparo neuronal^{34,35}. Ademais, este promove a plasticidade sináptica (isto é, capacidade de modificação na eficiência da transmissão sináptica) e durabilidade da informação a longo prazo no hipocampo, sendo que essa estrutura é a principal responsável pela construção e consolidação da memória. Portanto, no hipocampo adulto o BDNF está envolvido no processo de aprendizagem e de memória, além de ser essencial na potenciação de longa duração (em inglês, *long-term potentiation* [LTP])³⁶.

1.1.7.1 Participação do BDNF em processos da persistência da memória

Os processos moleculares envolvidos na síntese do BDNF se iniciam a partir da liberação do glutamato pelo neurônio pré-sináptico, e sua ligação no receptor pós-sináptico N-metil-D-Aspartato (NMDA), promovendo o influxo intracelular de cálcio (Ca^{2+}), que por sua vez, ativa proteínas cinases que participam de uma complexa via de sinalização intracelular culminando na fosforilação da proteína ligante ao elemento de resposta a adenosina 3',5'- monofosfato cíclico (AMPc) (CREB). A CREB ativa o elemento de resposta do AMPc (CRE), desencadeando a transcrição do gene do BDNF e a tradução da molécula protéica precursora denominada pre-próBDNF, que é clivada gerando o pró-BDNF. O pró-BDNF é armazenado em vesículas no Aparelho de Golgi e, posteriormente, pode seguir duas vias de processamento pós-transcricional distintas. Pode ser clivado intracelularmente por enzimas

distintas, pela enzima *Subtilizin/Kexin-isozyme 1* (SKI-1), furina ou proconvertases, gerando outras duas isoformas diferentes: BDNF-truncado e mBDNF, respectivamente. Alternativamente, o pró-BDNF pode ser secretado por exocitose e clivado extracelularmente pela protease plasmina que é expressa na forma de plasminogênio^{32,33} (Figura 2).



BDNF: Fator neurotrófico derivado do cérebro; SKI-1: Subtilizin/Kexin-isozyme 1; tPA: Ativador do plaminogênio tissular; P11: Subunidade p11; Allt: Proteína anexina II tetrâmero

Figura 2 - Esquema representativo dos processos de síntese e clivagem do BDNF [Fonte: Faria et al.³⁶]

As isoformas pró-BDNF e mBDNF são consideradas biologicamente ativas. O pró-BDNF tem alta afinidade para o receptor da família do fator de necrose tumoral, receptor 75 ($p75^{NTR}$), desencadeando efeitos pró-apoptóticos e anti-plasticidade. Por sua vez, mBDNF exerce seus efeitos fisiológicos de sobrevivência celular e plasticidade, interagindo predominantemente com seu receptor específico da família da tirosina-quinase, conhecido como TrkB, presente na membrana sináptica. Desse modo, o BDNF induz efeitos rápidos na transmissão sináptica e na

excitabilidade da membrana, principalmente através da ativação dessas vias de sinalização e pode induzir à liberação pré-sináptica de glutamato e GABA através da fosforilação TrkB/CRE. Para as sinapses glutamatérgicas, o aumento nos níveis de BDNF é induzido por um aumento no número de vesículas sinápticas. Na região pós-sináptica o BDNF também modula a transmissão excitatória e inibitória alterando a cinética da ativação de receptores NMDA glutamatérgicos e receptores GABA inibitórios³⁶.

Sumariamente, o BDNF pode ativar múltiplas vias de sinalização que regulam os efeitos necessários para a plasticidade sináptica e formação da memória. A interação entre cada uma destas vias intracelulares depende dos níveis de BDNF e do seu receptor TrkB e, sua sinalização ocorre nos terminais pré ou pós sinápticos.

1.1.7.2 BDNF nas doenças neuropsiquiátricas e neurodegenerativas

Inicialmente, o BDNF foi associado à fisiopatologia de diversas neuropsiquiátricas, tais como esquizofrenia, depressão, esclerose múltipla, isquemia cerebral e, mais recentemente, estudos realizados em modelos animais e humanos demonstraram uma redução expressiva dos níveis séricos de BDNF nas doenças neurodegenerativas, tais como doença de Huntington, Alzheimer e doença de Parkinson^{32,33,37}.

Em relação às doenças autoimunes, poucos estudos investigaram o papel do BDNF nos pacientes com LES e manifestações neuropsiquiátricas, sendo seus resultados controversos. Especula-se que a discrepância dos dados obtidos poderia estar relacionada ao tipo de manifestação

neuropsiquiátrica do LES, ao possível papel modulador que o BDNF exerce no desenvolvimento das células B ou a influência de alguns fármacos (como exemplo, o corticoide) nos níveis séricos de BDNF^{31,38,39}. Até o momento, nenhum estudo avaliou os níveis séricos de BDNF bem como o papel desta neurotrofina na SAF.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primário

Avaliar a presença de disfunção cognitiva nos pacientes com Síndrome antifosfolípide primária por meio da aplicação de uma versão brasileira padronizada e adaptada da bateria de testes neuropsicológicos propostos pelo *American College of Rheumatology* (ACR-NP).

2.2 Objetivo Secundário

Avaliar a associação entre disfunção cognitiva e os dados clínicos, perfil de anticorpos antifosfolípidos e os níveis séricos de BDNF.

3 MÉTODOS

3.1 Aspectos Éticos

Esse estudo foi submetido e aprovado pela Comissão Científica da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) (#2046215) (Anexo A).

O procedimento proposto está de acordo com as recomendações e as diretrizes das principais sociedades específicas da área nacional e internacional. Todos os indivíduos participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexos B e C).

Este estudo foi realizado pela Disciplina de Reumatologia da FMUSP em parceria com a Disciplina de Neurologia da Escola Paulista de Medicina (EPM). O apoio institucional da FMUSP e EPM foram valiosos e fundamentais para realização deste projeto. A FMUSP contribuiu com o fornecimento gratuito de materiais e bens necessários para garantir cada etapa do projeto: coleta de sangue, separação do soro das amostras obtidas, congelamento a -70°C , avaliação da qualidade dos kits de BNDF e análise estatística dos dados obtidos. Ademais, a infraestrutura existente na Clínica Médica/Disciplina de Reumatologia da FMUSP foi essencial para realização do projeto. O Laboratório de Investigação Médica (LIM-17) da FMUSP disponibilizou de uma equipe de biólogas além da infraestrutura do laboratório.

Com relação à EPM, a Disciplina de Neurologia colaborou com a doação dos kits de BDNF necessários para análise das amostras obtidas no estudo.

3.2 Seleção de Pacientes

Um total de 53 pacientes com SAF primária seguidos na Divisão de Reumatologia do HCFMUSP foram consecutivamente selecionados, por conveniência, no período de fevereiro de 2015 a novembro de 2016. Todos pacientes incluídos tinham idade entre 20 a 65 anos, atendiam aos critérios clínicos e laboratoriais de Sydney¹ e tinham pelo menos um evento trombótico como uma característica da SAF. Os critérios de exclusão foram a concomitância de qualquer outra doença autoimune, analfabetismo, presença de sintomas neuropsiquiátricos no momento da avaliação neuropsicológica, ou incapacidade de realizar a bateria de testes NP (comprometimento psicomotor e/ou visual). Desse modo, apenas 44 dos 53 pacientes com SAF primária foram incluídos no estudo. Um segundo grupo de 20 controles saudáveis (parentes dos pacientes) também foi selecionado, sendo estes pareados por idade, gênero e nível de escolaridade.

Critérios de inclusão para grupo SAF:

- Ter idade entre 20-65 anos.
- Preencher os critérios de Sydney¹ para SAF primária.
- Ter pelo menos um evento trombótico como característica para SAF.

Critérios de exclusão para grupo SAF:

- Apresentar qualquer outra doença autoimune.
- Analfabetismo.
- História prévia ou presença de sintomas neuropsiquiátricos.
- Incapacidade de realizar testes NP (comprometimento psicomotor e/ou visual).

3.3 Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo observacional transversal. Todos pacientes e controles foram submetidos a uma avaliação clínica (história e exame físico minucioso) e uma coleta de sangue no mesmo momento da avaliação.

Antes da avaliação clínica e coleta de sangue, todos os indivíduos participantes concordaram em participar e assinaram os TCLEs específicos para cada grupo: paciente ou controle (Anexos B e C).

3.4 Avaliação Clínica

Todos os dados foram obtidos por meio de pesquisa de prontuário eletrônico, entrevistas e exame físico dos participantes, utilizando um formulário padronizado para coleta de dados, incluindo dados demográficos, duração da doença (período entre a primeira manifestação da SAF e a avaliação neuropsicológica), eventos relacionados à SAF (trombóticos e obstétricos) e comorbidades (tabagismo, obesidade, sedentarismo, dislipidemia, hipertensão e diabetes mellitus). Os medicamentos em uso

também foram compilados, tais como: agentes antiplaquetários incluindo aspirina; agentes anticoagulantes (varfarina ou heparina de baixo peso molecular); estatinas e hidroxicloroquina. A história prévia de AVC foi confirmada pelo exame de ressonância magnética (RM). O protocolo do estudo incluiu a avaliação NP de todos participantes. Estes foram examinados por um neuropsicólogo (KRC), aplicando-se o Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) e diferentes testes NP descritos a seguir⁴⁰⁻⁴⁵.

3.5 Avaliação Neuropsicológica

Todos 64 indivíduos elegíveis foram submetidos a uma avaliação neuropsicológica com duração de aproximadamente uma hora. Uma versão brasileira padronizada e adaptada de ACR-NB foi aplicada por um neuropsicólogo experiente que desconhecia o estado clínico dos participantes. Essa bateria de testes NP incluiu o teste de rastreamento, MEEM, e a avaliação de seis domínios específicos, como será definido a seguir (ANEXO D):

- a) Desempenho cognitivo global: o MEEM foi utilizado para avaliar habilidades intelectuais gerais⁴⁰.
- b) Memória verbal: o Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey (RAVLT) foi utilizado para avaliar a memória declarativa episódica. O teste consiste em diversas etapas: primeira etapa de aprendizagem das palavras ao longo das tentativas (A1 a A5), seguida das etapas de evocação imediata (A6), evocação tardia (A7) e tarefa de reconhecimento (RAVLT rec)⁴¹.

- c) Habilidades vísuoconstrutivas: teste da Figura Complexa de Rey-Osterrieth (ROCF) (fase de cópia) foi aplicado para avaliar a capacidade construtiva e visuo-espacial⁴².
- d) Memória visual: ROCF (fase de memória) foi usado para a memória visual (ensaios de memória imediata e tardia)⁴².
- e) Velocidade de processamento: utilizou-se o teste de substituição de dígitos por símbolos na Escala de Inteligência *Wechsler* para Adulto (WAIS-III) para avaliar a capacidade intelectual⁴³.
- f) Atenção: *Trail Making Test* (TMT) é composto por duas partes, A e B. Estas foram utilizadas para avaliar a atenção visual e flexibilidade mental⁴⁴.
- g) Funções executivas: teste *Stroop* Palavra-Cor; teste *Wisconsin* de Classificação de Cartas Modificado (mWCST), o teste fluência verbal nominal (letras F-A-S) e semântica (animais) foram aplicados para avaliar a função executiva⁴⁵.

3.6 Avaliação Laboratorial

3.6.1 Anticorpos Antifosfolípides (aPL)

Os níveis séricos de anticorpos aCL IgM/IgG e a β 2GPI IgM/IgG foram determinados por ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), utilizando os kits da INOVA Diagnostics, conforme descrito anteriormente^{46,47}. As amostras de plasma foram testadas quanto à presença de LA de acordo com os critérios recomendados pelo Subcomitê da *International Society for Thrombosis and Haemostasis* (ISTH)^{48,49}.

3.6.2 Fator Neutrónico Derivado do Cérebro (BDNF)

Foram coletados em jejum 20 mL de amostras de sangue de cada participante. Após centrifugação de 2000 g por 10 minutos, o soro foi separado e armazenado a -70°C até a análise. Os níveis séricos de BDNF foram mensurados por ELISA sanduíche, seguindo o protocolo fornecido pelo fabricante (RayBiotech, Norcross, GA, EUA). Resumidamente, os padrões de BDNF (com concentrações variando entre 0,066 a 16 ng/mL) e as amostras de soro foram pipetadas em uma placa pré-revestida com anticorpo monoclonal de BDNF humano. A diluição das amostras de soro foi previamente otimizada para 1: 500 para produzir valores de densidade óptica (DO) dentro da faixa intermediária da curva-padrão. Após incubação durante 2,5 horas à temperatura ambiente com agitação suave, a placa foi lavada e depois incubada com anticorpo anti-huBDNF biotinilado durante 1 hora. Após a segunda etapa de lavagem, a estreptavidina conjugada com *horseradish peroxidase* (HRP) foi adicionada para uma incubação de 45 minutos. A reação foi detectada por meio da adição de substrato de tetrametilbenzidina (TMB) e as absorbâncias foram lidas em um espectrofotômetro (SpectraMax 190, Molecular Devices, Silicon Valley, CA, EUA). Os resultados foram expressos em ng/mL. A sensibilidade do ensaio, conforme definido pelo fabricante, é de 80 pg/mL e com CV intra e interensaio de <10% e <12%, respectivamente.

3.7 Avaliação dos fatores de risco na SAF

O escore global de risco simplificado para pacientes com SAF, conhecido como *adjusted Global AntiPhospholipid Syndrome Score* (aGAPSS), foi calculado para cada paciente, adicionando-se os pontos correspondentes aos fatores de risco para a doença (hipertensão, dislipidemia e positividade a LA, aCL, a β 2GPI) e excluindo-se o anticorpo antifosfatidilserina/protrombina (aPS/PT) devido a sua indisponibilidade no laboratório onde foi feito o estudo⁵⁰. Em caso afirmativo, foram dadas as pontuações de 1, 3, 4, 5 e 4, respectivamente. A sua pontuação total pode variar de 0 a 17.

3.8 Análise Estatística

Inicialmente, foram apresentados os dados demográficos, clínicos e laboratoriais dos grupos SAF primária e controle. As variáveis contínuas foram expressas como média \pm desvio padrão (DP) e as variáveis categóricas apresentadas em percentuais (%).

Na avaliação neuropsicológica dos dois grupos (SAF primária vs. Controle), para cada teste neuropsicológico avaliado em cada um dos 6 domínios, os T e Z-escores foram calculados para permitir uma comparação direta entre os testes. Os valores absolutos foram transformados em T e Z-escores usando dados normativos publicados para os testes específicos apropriados para idade, gênero e escolaridade⁵¹. O comprometimento cognitivo de cada domínio foi considerado se o escore fosse 2,0 ou mais DP abaixo da média em comparação aos dados normativos, de acordo com o

Subcomitê de Cognição do ACR²⁹. Além disso, foram avaliados quantos domínios acometidos (mais de um, mais de dois ou mais de três) seriam necessários para diferenciar os dois grupos e, desse modo, foi definido *cutoff*. Esta é uma análise importante, uma vez que a população estudada possui um baixo nível de escolaridade, que é conhecido por impactar diretamente na avaliação cognitiva.

A *receiver operating curve* (curva ROC) foi utilizada para definição do ponto de corte do BDNF sérico, otimizando a especificidade (E) e sensibilidade (S) do ponto de corte. O índice de Youden foi utilizado para este cálculo de corte. Foram também calculados a acurácia (AUC), sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e os intervalos de confiança (IC).

A comparação estatística entre dois grupos foi realizada usando o teste t de Student quando os dados exibiram distribuição normal (avaliada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov); caso contrário, foi utilizado o teste U de Mann-Whitney. Para comparar variáveis categóricas entre os grupos, foi utilizado o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, quando apropriado. Quando as comparações foram feitas entre três grupos, foi utilizado o teste de ANOVA quando os dados obtidos apresentavam distribuição normal ou Kruskal-Wallis quando esta condição não era satisfeita.

A análise univariada foi realizada para avaliar quais características clínicas e laboratoriais foram associadas à DC em pacientes com SAF primária, e o efeito de cada fator foi expresso em *odds ratio* (OR). Já a

análise multivariada foi realizada para avaliar qual variável independente poderia prever a DC.

O *software* SPSS 22.0 foi utilizado para os cálculos estatísticos. Todos os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

4 RESULTADOS

4.1 Características Demográficas e Fatores de Risco Cardiovascular

Do total da população de pacientes com SAF primária (n = 53), nove foram excluídos: quatro por analfabetismo e cinco por déficit psicomotor e/ou visual, impossibilitando a realização de testes NP. Dos 44 pacientes incluídos no grupo SAF primária, 77,3% eram mulheres e 68,2% não eram brancos. A duração da doença do SAF primária foi de $10,9 \pm 6,1$ anos.

Os grupos SAF primária e controle foram comparáveis em relação à idade ($44,0 \pm 10,3$ vs. $41,3 \pm 12,4$ anos, $p = 0,358$, respectivamente) e nível de escolaridade ($10,3 \pm 3,7$ vs. $11,7 \pm 2,5$ anos, $p = 0,119$, respectivamente). Além disso, o grupo SAF primária foi comparável ao grupo controle em relação à maioria dos fatores de risco cardiovascular: HAS (31,8% vs. 10%, $p = 0,062$), diabetes melitus (DM) (0% vs. 0%, $p = 1$), sedentarismo (84,1% vs. 65%, $p = 0,087$), obesidade (45% vs. 20%, $p = 0,058$) e tabagismo (40,9% vs. 20%, $p = 0,103$). A dislipidemia foi mais prevalente no grupo SAF primária em comparação com o grupo controle (54,5% vs. 0%, $p < 0,001$) (Tabela 1).

Tabela 1 - Características demográficas e fatores de risco cardiovascular nos grupos SAFP e Controle

Variáveis	SAFP (n = 44)	Controle (n = 20)	p-valor
Sexo (n, %)			
Masculino	10 (22,7)	5 (25)	0,842 ^{††}
Feminino	34 (77,3)	15 (75)	
Etnia (n, %)			
Branco	14 (31,8)	11 (55)	0,078 ^{††}
Não branco	30 (68,2)	9 (45)	
Educação, média± DP anos	10,3 ± 3,7	11,7 ± 2,5	0,119 ^{†††}
HAS (n,%)	14 (31,8)	2 (10)	0,062 ^{††}
Dislipidemia (n,%)	24 (54,5)	0 (0)	<0,001 ^{††}
DM (n,%)	0	0	1,000
Obesidade - IMC>30 kg/m ² (n,%)	20 (45)	4 (20)	0,058 ^{††}
Sedentarismo (n,%)	37 (84,1)	13 (65)	0,087 ^{††}
História de tabagismo (n,%)	18 (40,9)	4 (20)	0,103 ^{††}

SAFP: Síndrome do anticorpo antifosfolípide primária, HAS: Hipertensão arterial sistêmica, DM: Diabetes mellitus IMC= Índice de massa corporal, DP: desvio-padrão.

[†] Teste t-Student, ^{††} Teste Chi-squared, ^{†††} Teste Mann-Whitney.

4.2 Características Clínicas e Laboratoriais

As características clínicas e laboratoriais dos pacientes com SAF primária estão resumidas na Tabela 2. Os pacientes selecionados com SAF primária apresentaram pelo menos um evento trombótico, 31 pacientes (70,5%) apresentaram trombose venosa, 19 (43,2%) trombose arterial e 6 (13,6%) ambos. Trombose venosa profunda (56,8%) e AVC (25%) foram os eventos venosos e arteriais mais frequentes. Eventos obstétricos estavam presentes em 16 (47%) pacientes do sexo feminino.

Em relação à frequência de aPL, o LA foi positivo em 39 pacientes (88,6%), a β 2GPI (IgM/IgG) em 18 (40,9%) e aCL (IgM/IgG) em 25 (56,8%). Ademais, a frequência de positividade dupla e tripla para aPL foi de 18,2% e 34,1%, respectivamente. Quanto ao tratamento, a grande maioria dos pacientes estava em uso de varfarina (95,5%) e apenas 3 (6,8%) pacientes em uso de HBPM para ajuste de INR. As demais medicações relacionadas à SAF incluíam a aspirina (11,4%), hidroxiquina (38,6%) e estatinas (20,5%). É importante mencionar que nenhum paciente estava em uso de prednisona ou drogas imunossupressoras.

Tabela 2 - Características clínicas e laboratoriais do grupo SAFP

Variáveis	SAFP (n = 44)
Duração da doença, média ± DP anos	10,9±6,1
Trombose arterial (n,%)	19 (43,2)
Trombose venosa(n,%)	31 (70,5)
Trombose venosa e arterial (n,%)	6 (13,6)
Morbidade gestacional (n,%)	16 (47%)
Manifestações critério	
Trombose venosa profunda (n,%)	25 (56,8)
Infarto do Miocárdio (n,%)	1 (2,3)
Embolismo Pulmonar (n,%)	13 (29,5)
Trombose cerebral (n,%)	
AVC	11 (25)
Trombose venosa cerebral	3(6,8)
Manifestações extra-critério	
Livedo Reticular (n,%)	10 (22,7)
Úlceras cutâneas (n,%)	4 (9,1)
Cefaléia/Enxaqueca (n,%)	8 (18,2)
Convulsão/Epilepsia	8 (18,2)
Doença valvar (n,%)	1 (2,3)
Microangiopatia renal (n,%)	3 (6,8)
Manifestações hematológicas (n,%)	
Anemia hemolítica	2 (4,5)
Trombocitopenia	4 (9,1)
Achados laboratoriais cumulativos	
LA (n, %)	39 (88,6)
aCL (IgM/IgG) (n,%)	25 (56,8)
aβ2GPI (IgM/IgG) (n, %)	18 (40,9)
Duplo positivo (n,%)	8 (18,2)
Triplo positivo (n, %)	15 (34,1)
aGAPSS (média ± DP)	10,0 ± 4,5
Tratamento	
Varfarina (n, %)	42 (95,5)
Aspirina (n, %)	5 (11,4)
HBPM (n, %)	3 (6,8)
Estatinas (n,%)	9 (20,5)
Hidroxicloroquina (n,%)	17 (38,6)

SAFP: Síndrome do anticorpo antifosfolípide primária; LA: Anticoagulante lúpico; aCL: anticardiolipina, aβ2GPI: anti-β2 glicoproteína I; HBPM: heparina de baixo peso molecular, aGAPSS: *Adjusted Global Antiphospholipid Syndrome Score*

4.3 Avaliação Neuropsicológica

Nenhuma diferença foi encontrada entre os grupos SAF primária e controle no teste de triagem do MEEM ($27,6 \pm 2,3$ vs. $28,0 \pm 1,7$, $p = 0,934$). O domínio mais acometido no grupo SAF primária foi memória verbal (48%), seguida pela função executiva (34%) e atenção (27%). As comparações dos T-escores de cada teste cognitivo entre os grupos SAF primária e controle são apresentadas na Tabela 3. Os pacientes com SAF primária apresentaram desempenho significativamente inferior aos controles saudáveis nos testes RAVLTrec ($33,43 \pm 12,17$ vs. $39,75 \pm 10,46$, $p = 0,049$) e fluência verbal semântica ($45,20 \pm 10,24$ vs. $50,80 \pm 10,63$, $p = 0,046$) que acometem a memória verbal e função executiva, respectivamente.

Tabela 3 - Comparação entre os T-escores de testes neuropsicológicos individuais nos grupos SAFP e Controle

Variáveis	SAFP (n=44) Média ±DP	Controle (n=20) Média ±DP	P-valor
MMSE	27,6 ± 2,3	28,0 ± 1,7	0,934
<i>T-escores de Teste Cognitivo Individual</i>			
<i>Memória Verbal</i>			
RAVLT soma	41,68 ± 9,94	45,25 ± 9,77	0,186
RAVLT A6	43,41 ± 09,67	46,30 ± 8,63	0,257
RAVLT A7	42,41 ± 10,94	43,90 ± 10,95	0,615
RAVLT rec	33,43 ± 12,17	39,75 ± 10,46	0,049
<i>Habilidades Visuoconstrutivas</i>			
ROCF C	41,73 ± 13,77	46,75 ± 11,95	0,201 [†]
<i>Memória Visual</i>			
ROCF M	42,18 ± 13,79	45,25 ± 12,36	0,398
<i>Velocidade de Processamento</i>			
Dígitos (WAISIII)	52,39 ± 09,39	56,4 5 ± 10,35	0,125
<i>Atenção</i>			
TMT A	44,89 ± 14,21	52,45 ± 11,34	0,090 [†]
TMT B	44,14 ± 14,02	49,40 ± 10,39	0,139
<i>Funções Executivas</i>			
STROOP palavra-cor	43,93 ± 13,85	44,10 ± 13,62	0,964
mWCST	42,11 ± 11,78	43,45 ± 15,08	0,988 [†]
FV Nominal (FAS)	45,73 ± 10,58	45,70 ± 12,39	0,858
FV Semântica	45,20 ± 10,24	50,80 ± 10,63	0,046

SAFP: Síndrome do anticorpo antifosfolípide primária; MEEM: *Mini-Exame do Estado Mental*; RAVLT soma: teste Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey (*trial1-5*); RAVLT rec: teste reconhecimento; ROCFC: Figura Complexa de Rey- Cópia; ROCF M: Figura Complexa de Rey- Memória; WAIS-III: Escala de Inteligência Wechsler para Adulto; TMT: *Trail Making Test*; mWCST: teste Wisconsin de Classificação de Cartas Modificado; FV: Fluência Verbal.

† teste Mann-Whitney

Conforme mostrado na Tabela 4, os pacientes com SAF primária diferiram significativamente do controle quando três ou mais domínios foram acometidos ($p = 0,019$). O comprometimento cognitivo foi identificado em 14 dos 44 (31,8%) pacientes com SAF primária, mas apenas um (5%) do grupo controle. Portanto, as análises subsequentes consideraram três ou mais domínios comprometidos como DC.

Tabela 4- Frequência de domínios cognitivos acometidos nos grupos SAFP e Controle

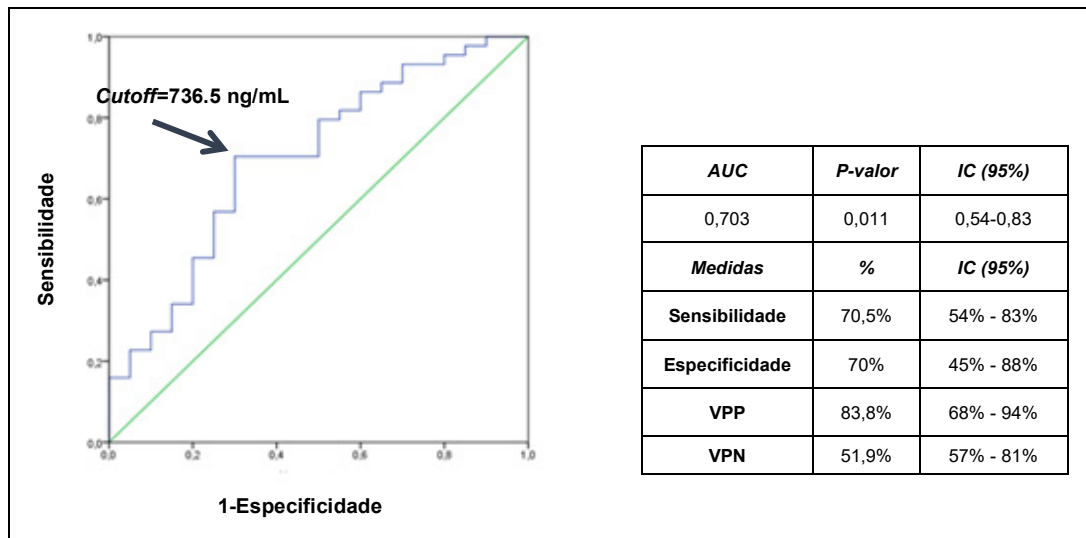
Domínios Cognitivos Acometidos	SAFP (n=44)	Controle (n=20)	P-valor
≥ 1 domínios	32 (72,7%)	13 (65,1%)	0,564 [†]
≥ 2 domínios	17 (38,6%)	6 (30%)	0,504 [†]
≥ 3 domínios	14 (31,8%)	1 (5%)	0,019[†]

SAFP: Síndrome do anticorpo antifosfolípide primária, [†] teste exato de Fisher

4.4 Avaliação do BDNF

Os níveis séricos de BDNF dos pacientes com SAF primária foram comparados com os níveis do grupo controle. Os resultados indicaram que esses níveis foram significativamente mais baixos entre os pacientes com SAF primária quando comparados aos controles ($647,3 \pm 271,6$ vs. $863,0 \pm 318,6$ ng/mL; $p = 0,007$). O *cutoff* calculado foi de 736,5 ng/mL, com sensibilidade de 70,5% (intervalo de confiança [IC] 95% 0,54-0,83), especificidade de 70,0% (IC95% 0,45-0,88), VPP de 83,8% (IC95% 0,68-0,94), VPN de 51,9% (IC95% 0,32-0,71) e acurácia de 70,3% (IC95 % 0,57-0,81) (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Curva ROC para determinação do *cutoff* do BDNF sérico entre os grupos SAF e Controle



4.5 BDNF e Disfunção Cognitiva na SAF Primária

Os níveis séricos de BDNF de pacientes com SAF primária com e sem DC foram comparados ($520,09 \pm 212,98$ vs. $706,61 \pm 278,55$ ng/mL, $p = 0,032$) e os níveis mais baixos de BDNF foram associados à DC em pacientes com SAF primária.

Com a finalidade de identificar possíveis preditores de DC na SAF primária, foi analisada a associação entre a presença de DC e as variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais. Na análise de regressão logística univariada, foi demonstrada a associação positiva entre a presença de DC e livedo reticular, AVC, convulsão/epilepsia, tabagismo, além de associação negativa com TVP, MEEM e BDNF sérico (Tabela 5). Além disso, não foi encontrada associação entre DC na SAF primária e a presença de aPL.

Tabela 5 - Análise de regressão logística univariada com as variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais no grupo SAFP

Variáveis	P-valor	OR	IC 95%
Livedo reticular	0,038	4,875	1,096 - 21,692
TVP	0,013	0,171	0,042 - 0,694
AVC	0,001	72,500	7,224 - 727,606
Convulsão/Epilepsia	0,003	29,000	3,050 - 275,694
História de Tabagismo	0,036	4,200	1,096 - 16,096
MEEM	0,018	0,701	0,522 - 0,941
BDNF sérico X500	0,041	0,997	0,994 - 1,000

SAFP: Síndrome do anticorpo antifosfolípide primária; TVP: Trombose venosa profunda, AVC: Acidente vascular cerebral; MEEM: Mini-Exame do Estado Mental; BDNF: Fator neurotrófico do cérebro.

* Nível de significância 5%

Quando essas variáveis foram inseridas no modelo de regressão logística multivariada, o único preditor independente de DC na SAF primária foi o AVC (OR 137,06; IC 95%, 4,73 a 3974,32; $p = 0,004$) (Tabela 6).

Tabela 6 - Análise de regressão logística multivariada com variáveis que foram preditores significativos de DC na SAFP na análise univariada

Variáveis	P-valor	OR	IC 95%
AVC	0,004	137,06	4,73-3974,72
Convulsão/Epilepsia	0,090	15,25	0,65-356,39
BDNF sérico X500	0,091	0,99	0,99-1,00

SAFP: Síndrome do anticorpo antifosfolípide primária; AVC: Acidente vascular cerebral; BDNF: Fator neurotrófico do cérebro

* Nível de significância 5%

Segundo a literatura, os pacientes com AVC apresentam níveis significativamente reduzidos de BDNF sérico⁵², sendo estes excluídos da presente subanálise. Desse modo, os 33 pacientes remanescentes sem AVC foram estratificados quanto à presença ou não de DC. Neste caso, não foi possível encontrar diferença estatisticamente significativa nos níveis

séricos de BDNF entre os pacientes com SAF primária com e sem DC (585,0 ± 85,5 vs. 687,0 ± 263,6 ng/mL; p = 0,45, respectivamente). É importante mencionar que o poder do teste foi comprometido pelo pequeno tamanho da amostra no grupo DC (apenas quatro pacientes) (Tabela 7).

Tabela 7 - Comparação dos níveis séricos de BDNF nos pacientes com SAFP sem AVC com ou sem DC

SAFP sem AVC (N= 33)	Com DC (3D) (N=4)	Sem DC (3D) (N=29)	P-valor
BDNF sérico X500	585,0 ± 85,5	687,9 ± 263,6	0,45 [†]

SAFP: Síndrome do anticorpo antifosfolípide primária; BDNF: Fator neurotrófico do cérebro; 3D: ≥3 domínios acometidos; [†] Teste t-Student

* Nível de significância 5%

** Poder do teste T=0,05

*** Poder desejado do teste >0,80

5 DISCUSSÃO

A disfunção cognitiva é comumente relatada em pacientes com SAF; no entanto, sua avaliação carece de padronização e testes de triagem mais objetivos. O presente estudo demonstra que a DC pode ser detectada em pacientes com SAF primária, aplicando-se os testes padronizados e adaptados para população brasileira a partir do ACR-NB. Além disso, aproximadamente um terço da população de SAF primária estudada apresentava DC.

No presente estudo, o desempenho cognitivo avaliado pelo MEEM não diferenciou os grupos SAF primária e controle; portanto, não foi uma ferramenta útil na avaliação do comprometimento cognitivo no grupo estudado. De acordo com a literatura, o MEEM é usualmente aplicado como um método de rastreamento cognitivo, pois representa um teste qualitativo padronizado, mais rápido e passível de execução para avaliar o estado mental do que qualquer outra entrevista não estruturada. Apesar disso, pesquisas subsequentes sugeriram algumas limitações de seu uso, isto é, este é fortemente influenciado (a) pela idade, (b) pelo nível educacional e (c) pelas normas culturais e éticas⁵³. Além disso, a escala do MEEM apresenta pouca sensibilidade para o comprometimento cognitivo leve⁵⁴.

Em relação a bateria de testes NP, foi selecionada uma bateria de testes abrangente e não-computadorizada, com duração de aproximadamente

1 hora, para avaliar uma ampla gama de funções cognitivas. Estudos anteriores que examinaram o desempenho cognitivo de pacientes com doenças autoimunes, especialmente no LES, empregaram uma variedade de testes NP computadorizados ou não-computadorizados e diversos critérios de definição para DC^{21-23,55}, limitando e dificultando a comparação dos resultados obtidos.

Também foi incluído no presente estudo um grupo controle rigorosamente pareado por idade, gênero e escolaridade, sendo estes fatores conhecidos por influenciar a avaliação de DC⁵⁶. Além de que, a análise de DC, baseando-se em dados normativos publicados para testes específicos bem como no desempenho do grupo de controle, aumentou o poder do estudo. Neste caso, como os voluntários saudáveis apresentaram baixo nível educacional em alguns dos resultados dos testes NP realizados, caracterizou-se DC quando três ou mais domínios foram afetados. De maneira análoga, em 2013 a mesma definição de DC já havia sido adotada e validada em estudo brasileiro sobre deficit cognitivo na doença de Behçet⁵⁷.

No presente estudo, a prevalência de DC nos pacientes com SAF primária foi de aproximadamente 32%, sendo esta discretamente inferior ao encontrado na literatura^{22,23}. Uma possível explicação para este resultado seria a aplicação de critérios mais rigorosos para a definição de DC. Estudos prévios usando testes NP padronizados identificaram o comprometimento cognitivo em 42% a 80% dos pacientes com SAF primária^{22,23}. Tektonidou *et al.*²³ avaliaram a cognição em SAF primária e compararam seus achados com pacientes com SAF secundária e controles saudáveis pareados por

idade, gênero e nível de escolaridade. No geral, 42% dos pacientes com SAF apresentaram DC, em comparação com 18% no grupo controle. Os domínios cognitivos mais comumente envolvidos na SAF primária e secundária, quando comparados com controles, foram a fluência verbal e atenção complexa. Mais recentemente, Coín *et al.*²⁴ compararam o desempenho cognitivo de 4 grupos distintos (pacientes com SAF, pacientes com LES positivos para aPL, pacientes com LES negativos para aPL, e grupo controle) em vários testes NP padronizados. A performance cognitiva nos domínios atenção, memória e função executiva foi semelhante entre os grupos SAF e o LES positivo para aPL; no entanto, a DC foi três vezes mais frequente nestes dois grupos quando comparado ao controle.

Em relação ao BDNF sérico, existem poucos estudos disponíveis sobre os níveis periféricos de BDNF em doenças autoimunes, particularmente no LES, e sua relevância clínica permanece discutível. O BDNF é a neurotrofina mais abundante no tecido cerebral e tem sido implicada em diversos distúrbios neurológicos e psiquiátricos. No entanto, é difícil interpretar a discrepância dos dados encontrados em pacientes com LES, observando-se tanto o aumento como a redução significativa do BDNF periférico e sua possível associação com as manifestações neuropsiquiátricas presentes nestes pacientes^{39,58-60}. De fato, esses resultados controversos podem ser explicados pela diversidade clínica e sorológica, como também por fatores genéticos subjacentes ao LES. Até onde se sabe, o nível sérico ou plasmático de BDNF nunca foi avaliado em pacientes com SAF primária.

Outro aspecto interessante foi a associação significativa entre o comprometimento cognitivo nos pacientes com SAF primária e os baixos níveis séricos de BDNF, sugerindo que esta neurotrofina pode influenciar a função cognitiva na SAF. Neurônios e células gliais servem como fontes endógenas de BDNF após injúria cerebral ou isquemia. O BDNF regula as interações homeostáticas entre neurônios, células da glia e vasculatura, sendo esta denominada unidade neurovascular. Logo, sua ruptura pode resultar na resposta tecidual exacerbada diante a injúria vascular⁶¹. Desse modo, o BDNF desempenha um papel crucial na função cerebral, particularmente na cognição, mediando a transmissão sináptica e a neuroplasticidade, que é a base molecular da aprendizagem e memória. Na SAF, acredita-se que as principais manifestações neurológicas sejam de origem trombótica, justificando-se, desse modo, a presença de déficit cognitivo e redução dos níveis séricos de BDNF após AVC. No entanto, no presente estudo, baixos níveis séricos de BDNF também foram encontrados na SAF primária com comprometimento cognitivo sem AVC, sugerindo outro mecanismo subjacente ao dano neuronal.

Algumas limitações do presente estudo devem ser consideradas. Devido ao desenho transversal do estudo, não está claro se alterações nos níveis séricos de BDNF precederam ou seguiram o declínio cognitivo nos indivíduos avaliados. Além disso, o tamanho da amostra foi relativamente pequeno, o que limita a generalização dos achados no estudo. Outra limitação foi o kit ELISA utilizado que quantificou as concentrações totais de BDNF, sem a distinção entre pró-BDNF e mBDNF. Por fim, a

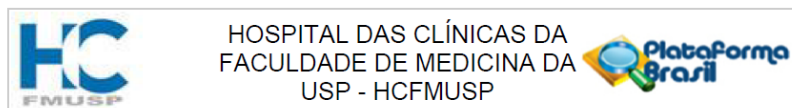
indisponibilidade da RM de crânio no momento de inclusão do estudo impossibilitou a identificação de infartos cerebrais silenciosos nos pacientes com SAF primária, comprometendo o diagnóstico em alguns casos.

6 CONCLUSÕES

A DC é comumente descrita em pacientes com SAF primária; no entanto, sua avaliação carece de testes de triagem mais objetivos e padronizados. Nosso estudo demonstrou que a DC pode ser identificada na SAF primária, aplicando-se uma bateria de testes NP padronizada e adaptada à população brasileira. Este foi o primeiro estudo a demonstrar a associação significativa entre DC na SAF primária e os níveis séricos de BDNF, sendo esta neurotrofina sugerida como biomarcador promissor no diagnóstico do comprometimento cognitivo. No entanto, são necessários mais estudos em pacientes com SAF primária sem AVC para melhor avaliar o *cutoff* do BDNF sérico e sua associação com a DC.

7 ANEXOS

Anexo A - Aprovação pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesp)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Freqüência de anticorpo anti-aquaporina-4 (anti-AQP4) em pacientes com Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide (SAF) primária

Pesquisador: Danieli Castro Oliveira de Andrade

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 52639616.1.0000.0068

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.415.072

Apresentação do Projeto:

A apresentação do projeto é boa, esclarecendo os elementos que caracterizam a Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide e a Neuromielite Óptica, bem como os anticorpos envolvidos no desenvolvimento das doenças.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo da pesquisa é avaliar a presença do anticorpo anti-aquaporina nas doenças estudadas e esclarecer o seu envolvimento em ambas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Como a pesquisa utilizará apenas coleta de pequeno volume de sangue dos participantes, os riscos são mínimos. Não há benefícios diretos aos participantes.

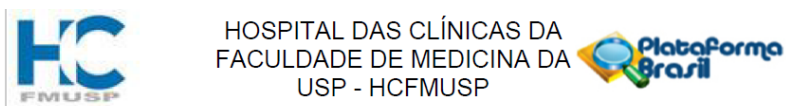
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa tem questões relevantes a responder e utilizará técnicas estabelecidas e de boa exequibilidade.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O Termo de consentimento contém todas as informações relevantes, mas sua redação não está com a melhor qualidade possível. Há uma frase sem sentido no começo do trecho intitulado "Porque(sic) fornecer (doar) o material?" e há muitas siglas e termos técnicos não simplificados no

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesp.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 1.415.072

texto.

Recomendações:

É recomendável rever a redação do TCLE quanto à sua forma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto pode ser aprovado pela comissão, por envolver baixo risco e não comprometer normas éticas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

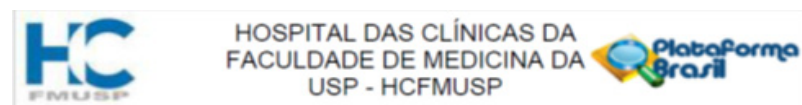
Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_508913.pdf	21/01/2016 15:05:13		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_SAF_Aquaporina_4_Controler.docx	21/01/2016 15:04:38	Danieli Castro Oliveira de Andrade	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_SAF_Aquaporina_4.docx	21/01/2016 15:04:24	Danieli Castro Oliveira de Andrade	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_AQUAPORINA_4_NOV_2015.docx	17/11/2015 15:04:41	Danieli Castro Oliveira de Andrade	Aceito
Outros	CPP.pdf	17/11/2015 14:19:33	Danieli Castro Oliveira de Andrade	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	17/11/2015 14:14:34	Danieli Castro Oliveira de Andrade	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** capesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 1.415.072

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 19 de Fevereiro de 2016

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
 (Coordenador)

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DA EMENDA**

Título da Pesquisa: Frequência de anticorpo anti-aquaporina-4 (anti-AQP4) em pacientes com Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide (SAF) primária

Pesquisador: Danieli Castro Oliveira de Andrade

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 52639616.1.0000.0068

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.046.215

Apresentação do Projeto:

A apresentação do projeto é boa, esclarecendo os elementos que caracterizam a Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide e a Neuromielite Óptica, bem como os anticorpos envolvidos no desenvolvimento das doenças.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo da pesquisa é avaliar a presença do anticorpo anti-aquaporina nas doenças estudadas e esclarecer o seu envolvimento em ambas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Como a pesquisa utilizará apenas coleta de pequeno volume de sangue dos participantes, os riscos são mínimos. Não há benefícios diretos aos participantes.

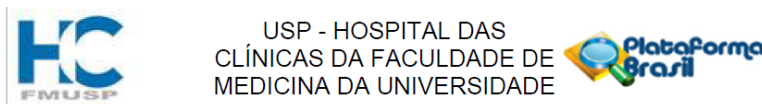
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa tem questões relevantes a responder e utilizará técnicas estabelecidas e de boa exequibilidade.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE tem as informações necessárias ao esclarecimento dos participantes e à preservação de

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 2.046.215

seus direitos.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto pode ser aprovado pela comissão, por envolver baixo risco e não comprometer normas éticas. A solicitação de inclusão do subprojeto "Estudo da associação entre BDNF sérico e disfunção cognitiva em pacientes com Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide (SAF) primária" apresentado com carta de 2/3/2017 pode ser atendida pela comissão. O relatório do projeto principal, apresentando resultados parciais, também pode ser aprovado pela comissão.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_874666 E1.pdf	02/03/2017 13:55:46		Aceito
Outros	Projeto_BDNF_DC_SAF.docx	02/03/2017 13:52:09	Danieli Castro Oliveira de Andrade	Aceito
Outros	Relatorio_projeto_principal.docx	02/03/2017 13:49:27	Danieli Castro Oliveira de Andrade	Aceito
Outros	carta_subprojeto.pdf	02/03/2017 13:47:56	Danieli Castro Oliveira de Andrade	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_SAF_Aquaporina_4_Controle.docx	21/01/2016 15:04:38	Danieli Castro Oliveira de Andrade	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_SAF_Aquaporina_4.docx	21/01/2016 15:04:24	Danieli Castro Oliveira de Andrade	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_AQUAPORINA_4_NOV_2015.docx	17/11/2015 15:04:41	Danieli Castro Oliveira de Andrade	Aceito
Outros	CPP.pdf	17/11/2015 14:19:33	Danieli Castro Oliveira de Andrade	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	17/11/2015 14:14:34	Danieli Castro Oliveira de Andrade	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 2.046.215

SAO PAULO, 04 de Maio de 2017

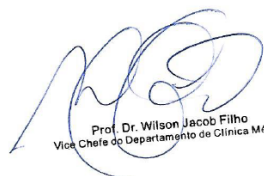
Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
 (Coordenador)



MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

1. Projeto de Pesquisa: Frequência de anticorpo anti-aquaporina-4 (anti-AQP4) em pacientes com Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide (SAF) primária		2. Número de Participantes da Pesquisa: 190	
3. Área Temática:			
4. Área do Conhecimento: Grande Área 4. Ciências da Saúde			
PESQUISADOR RESPONSÁVEL			
5. Nome: Daniell Castro Oliveira de Andrade			
6. CPF: 071.240.447-31		7. Endereço (Rua, n.º): R. Sousa Ramos 320 Chacara Klabin apt 74 SAC PAULO SAO PAULO 04120080	
8. Nacionalidade: BRASILEIRO		9. Telefone: (11) 2528-2532	
		10. Outro Telefone:	11. Email: danielcastro@yahoo.com.br
12. Cargo:			
Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 456/12 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Tanto a clínica que esta pesquisa será anexada ao projeto devidamente assinada por todos os responsáveis e fará parte integrante da documentação do mesmo.			
Data: 20 / 10 / 16		Dr. Daniell Castro CRM S.P. 1106.408 Clínica Médica / Reumatologia  Assinatura	
INSTITUIÇÃO PROPONENTE			
13. Nome: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP		14. CNPJ: 60.448.040/0001-22	15. Unidade/Orgão:
16. Telefone:		17. Outro Telefone:	
Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.			
Responsável: ELOÍSA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFÁ		CPF: 042.658.928-92	
Cargo/Função: Diretora Clínica do HCFMUSP			
Data: 26 / 10 / 15		 PROFESSORA ELOÍSA BONFÁ Diretora Clínica do HCFMUSP	
PATROCINADOR PRINCIPAL			
Não se aplica.			



Prof. Dr. Wilson Jacob Filho
Vice Chefe do Departamento de Clínica Médica

Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)- Pacientes

**Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São
Paulo- HCFMUSP**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº :SEXO : .M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇONº APTO:.....

BAIRRO..... CIDADE.....

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL:.....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇONº APTO:.....

BAIRRO..... CIDADE.....

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Estudo da associação entre BDNF sérico e disfunção cognitiva em pacientes com Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide (SAF) primária .

2. PESQUISADOR: Dra Danieli Castro Oliveira de Andrade- Inscrição Conselho Regional: No 106408. Cargo/ função: Assistente da Disciplina de Reumatologia e Chefe do Ambulatório de Síndrome Antifosfolípide. Unidade do HCFMUSP: ICHC- Reumatologia.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou repsonsável_____

Rubrica do pesquisador_____

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO x **RISCO MÉDIO** □
RISCO BAIXO □ **RISCO MAIOR** □

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 anos.

Você foi admitido(a) neste hospital para o tratamento de uma doença autoimune, (Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide). Como parte de seu seguimento, você fará um exame de sangue para avaliar como está a sua doença. Este sangue será utilizado em exames de laboratório para que sua doença seja melhor avaliada. Nestes exames sempre sobra um pouco de material que depois é descartado.

Você está sendo convidado(a) a fornecer (doar) este material que sobra. Antes de decidir, leia este documento que se chama Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE. Faça quantas perguntas achar necessário. Se for preciso, leve para casa e discuta com seus amigos e familiares. Tenha certeza que entendeu todo o texto.

Desenho do estudo e objetivo(s):

Serão estudados 60 pacientes com diagnóstico de Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide (SAF) que se encontram atualmente em seguimento na Disciplina de Reumatologia-HCFMUSP e, como grupo controle, serão recrutados 20 pacientes saudáveis. A nossa intenção será avaliar a relação entre um componente do sangue, o BDNF, um fator neurotrófico derivado do cérebro, e possíveis alterações de raciocínio, memória e atenção em pacientes com SAF primária. Alguns pacientes com SAF podem apresentar dificuldades de memória ou dificuldades para realizar tarefas do dia-a-dia, e possivelmente o BDNF pode ser um sinalizador destas alterações. O objetivo deste trabalho é contribuir para a compreensão desta dificuldade frequentemente encontrada nas consultas e o BDNF.

Porque fornecer (doar) o material?

É importante conhecer melhor a sua doença e os pesquisadores (médicos e pesquisadores de várias áreas) que vão fazer testes com as amostras coletadas. Os resultados podem ajudar a compreender melhor a doença e sugerir um novo exame útil na avaliação do envolvimento neurológico.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

Procedimento rotineiro: Coleta de sangue:

As amostras serão coletadas no dia da sua consulta regular no ambulatório de reumatologia, assim como é feito uma coleta para realização de um exame de sangue, isto é, por punção periférica da veia do antebraço. Serão coletados 20 ml de sangue (4 tubos) no total. Não haverá necessidade de múltiplas coletas para esse estudo.

Avaliação neuropsicológica: consiste na realização de algumas atividades como ligar pontos, memorizar palavras e realizar desenhos. Essas atividades devem durar aproximadamente uma hora.

Desconfortos e Riscos esperados de sua participação:

A pesquisa não vai causar riscos para você. Você não vai precisar fazer outros procedimentos nem será obrigado a fazer outros exames além do necessário para seu tratamento usual. Durante a coleta de sangue poderá ocorrer um mínimo extravasamento

de sangue, com pouca dor no local após a coleta. No caso dos testes neuropsicológicos utilizados, estes são amplamente conhecidos e utilizados em pesquisas e não oferecem risco a sua saúde.

Benefícios para o participante:

Não há benefício direto para o participante ao ingressar neste estudo. Trata-se de estudo experimental que tem como objetivo avaliar a relação entre o BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro) e possíveis alterações cognitivas nos pacientes com SAFP e, somente no final do estudo, poderemos concluir se a presença deste anticorpo resultará algum benefício, melhorando o diagnóstico da doença, particularmente quando houver envolvimento de SNC.

Depósito do material:

O material coletado será congelado e armazenado durante o período total de 5 anos. As informações ficarão guardadas em nosso banco de dados. Este banco de dados é de responsabilidade da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e garante que seu material será guardado em segurança. Os pesquisadores envolvidos na pesquisa garantem e são responsáveis pela conservação do material que você forneceu. Caso o material seja perdido, destruído ou alterado de alguma forma, você será comunicado o mais rápido possível.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

Direito de confidencialidade:

Todo o material usado para pesquisa será identificado no laboratório por um código formado por números e letras. Assim seu nome não vai ser divulgado e sua privacidade e identidade serão preservadas. Os resultados da pesquisa, quando publicados, irão manter o seu anonimato e poderão ser utilizados em pesquisas futuras. As amostras serão liberadas para pesquisa somente com a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente individualmente.

Direitos de informação:

Você tem o direito de ser mantido informado sobre os resultados parciais da pesquisa e que sejam do conhecimento dos pesquisadores, seja ela por causa da utilização do material, ou mesmo em relação ao material que você forneceu.

Despesas e compensações:

Não há despesas pessoais e nem ajuda de custo para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

Autonomia:

Sua decisão de fornecer o material é totalmente voluntária. Se você não concordar em permitir o uso do seu material para pesquisa, sua decisão não afetará, de nenhum modo, o seu tratamento. Você pode também decidir não participar da pesquisa a qualquer momento. Esta decisão será respeitada sem qualquer problema a você ou seu atendimento na instituição.

Por favor, leia com atenção e assinale as opções que você concorda. Estas serão as condições que iremos tratar o material que você fornecerá.

Garantia de acesso:

Sempre que você quiser conversar sobre algum resultado de pesquisa de seu material ou quiser obter informações de qualquer tipo, ou tirar qualquer dúvida, você deve procurar a um dos responsáveis pela pesquisa na área de Reumatologia. O principal investigador é a **Dra Danieli Castro Oliveira de Andrade, responsável pela pesquisa na área de Reumatologia, que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Arnaldo, 255 - 3º andar – Cerqueira César – São Paulo – SP – CEP: 01246-000. Telefone(s): (11) 3061-7176.** Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de campos, 225 - 5º andar- tel: 2661-6442 ramais 16,17, 18- São Paulo – Brasil ,E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

E se desistir de participar do estudo?

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na instituição. Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Estudo da associação entre BDNF sérico e disfunção cognitiva em pacientes com Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide (SAF) primária.”

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

1.Data / / _____

Assinatura do paciente/representante legal

2. Data / / _____

Assinatura da testemunha para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual. (Somente para o responsável do projeto)

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

3.Data / / _____

Assinatura do responsável pelo estudo

Anexo C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)- Controles

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São
Paulo- HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Controles

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:.....

BAIRRO..... CIDADE.....

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL:.....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:.....

BAIRRO..... CIDADE.....

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Estudo da associação entre BDNF sérico e disfunção cognitiva em pacientes com Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide (SAF) primária.

2. PESQUISADOR: Dra Danieli Castro Oliveira de Andrade- Inscrição Conselho Regional: Nº 106408. Cargo/ função: Assistente da Disciplina de Reumatologia e Chefe do Ambulatório de Síndrome Antifosfolípide. Unidade do HCFMUSP: ICHC- Reumatologia.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO x RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO RISCO MAIOR

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 anos.

Você está sendo convidado(a) a participar voluntariamente deste estudo como controle. Antes de decidir, leia este documento que se chama Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE. Faça quantas perguntas achar necessário. Se for preciso, leve para casa e discuta com seus amigos e familiares. Tenha certeza que entendeu todo o texto.

Desenho do estudo e objetivo(s):

Serão estudados 60 pacientes com diagnóstico de Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide (SAF) que se encontram atualmente em seguimento na Disciplina de Reumatologia- HCFMUSP e, como grupo controle, serão recrutados 20 pacientes saudáveis (grupo controle). A nossa intenção será avaliar a relação entre um componente do sangue, o BDNF, um fator neurotrófico derivado do cérebro, e possíveis alterações de raciocínio, memória e atenção em pacientes com SAF primária. Alguns pacientes com SAF podem apresentar dificuldades de memória ou dificuldades para realizar tarefas do dia-a-dia, e possivelmente o BDNF pode ser um sinalizador destas alterações. O objetivo deste trabalho é contribuir para a compreensão desta dificuldade frequentemente encontrada nas consultas e o BDNF.

Porque fornecer (doar) o material?

É importante conhecer melhor a doença estudada para podermos no futuro desenvolver novos tratamentos para os pacientes com SAF. Você está sendo convidado para participar do nosso grupo controle (grupo onde os pacientes não são portadores de SAF ou outra doença autoimune) para podermos comparar e entender melhor os resultados da pesquisa. Pesquisadores (médicos e pesquisadores de várias áreas) vão fazer vários testes com as amostras de sangue doadas. Os resultados podem ajudar a compreender melhor a doença e sugerir um novo exame útil na avaliação do envolvimento neurológico nesta enfermidade.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

Procedimento rotineiro: Coleta de sangue:

As amostras serão coletadas no dia da sua consulta regular no ambulatório de reumatologia, assim como é feito uma coleta para realização de um exame de sangue, isto é, por punção periférica da veia do antebraço. Serão coletados 20 ml de sangue (4 tubos) no total. Não haverá necessidade de múltiplas coletas para esse estudo.

Desconfortos e Riscos esperados de sua participação:

A pesquisa não vai causar riscos para você. Você não vai precisar fazer outros procedimentos nem será obrigado a fazer outros exames além do necessário para seu tratamento usual. Durante a coleta de sangue poderá ocorrer um mínimo extravasamento de sangue, com pouca dor no local após a coleta.

Benefícios para o participante:

Não há benefício direto para o participante ao ingressar neste estudo. Trata-se de estudo experimental que tem como objetivo avaliar a relação entre o BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro) e possíveis alterações cognitivas nos pacientes com SAFP e, somente no final do estudo, poderemos concluir se a presença deste anticorpo resultará algum benefício, melhorando o diagnóstico da doença, particularmente quando houver envolvimento de SNC.

Depósito do material:

O material coletado será congelado e armazenado durante o período total de 5 anos. As informações ficarão guardadas em nosso banco de dados. Este banco de dados é de responsabilidade da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e garante que seu material será guardado em segurança. Os pesquisadores envolvidos na pesquisa garantem e são responsáveis pela conservação do material que você forneceu. Caso o material seja perdido, destruído ou alterado de alguma forma, você será comunicado o mais rápido possível.

Direito de confidencialidade:

Todo o material usado para pesquisa será identificado no laboratório por um código formado por números e letras. Assim seu nome não vai ser divulgado e sua privacidade e identidade serão preservadas. Os resultados da pesquisa, quando publicados, irão manter o seu anonimato e poderão ser utilizados em pesquisas futuras. As amostras serão liberadas para pesquisa somente com a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente individualmente.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

Direitos de informação:

Você tem o direito de ser mantido informado sobre os resultados parciais da pesquisa e que sejam do conhecimento dos pesquisadores, seja ela por causa da utilização do material, ou mesmo em relação ao material que você forneceu.

Despesas e compensações:

Não há despesas pessoais e nem ajuda de custo para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

Autonomia:

Sua decisão de fornecer o material é totalmente voluntária. Se você não concordar em permitir o uso do seu material para pesquisa, sua decisão não afetará, de nenhum modo, o seu tratamento. Você pode também decidir não participar da pesquisa a qualquer momento. Esta decisão será respeitada sem qualquer problema a você ou seu atendimento na instituição.

Por favor, leia com atenção e assinale as opções que você concorda. Estas serão as condições que iremos tratar o material que você fornecerá.

Garantia de acesso:

Sempre que você quiser conversar sobre algum resultado de pesquisa de seu material ou quiser obter informações de qualquer tipo, ou tirar qualquer dúvida, você deve procurar a um dos responsáveis pela pesquisa na área de Reumatologia. O principal investigador é a **Dra Danieli Castro Oliveira de Andrade**, responsável pela pesquisa na área de Reumatologia, que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Arnaldo, 255 - 3º andar – Cerqueira César – São Paulo – SP – CEP: 01246-000. Telefone(s): (11) 3061-7176. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de campos, 225 - 5º andar- tel: 2661-6442 ramais 16,17, 18- São Paulo – Brasil ,E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Rubrica do sujeito de pesquisa ou repsonsável_____

Rubrica do pesquisador_____

E se desistir de participar do estudo?

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de sue tratamento na instituição.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “**Estudo da associação entre BDNF sérico e disfunção cognitiva em pacientes com Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide (SAF) primária.**”

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

1. **Data** / / -----

Assinatura do paciente/representante legal

2. **Data** / / -----

Assinatura da testemunha para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual. (Somente para o responsável do projeto)

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

3. **Data** / / -----

Assinatura do responsável pelo estudo

Anexo D - Domínios, Testes neuropsicológicos e sua descrição aplicados no estudo

Domínios	Testes Neuropsicológicos	Descrição dos testes
Memória Verbal	RAVLT	Consiste em uma lista de 15 substantivos (lista A) que é lida em voz alta para o sujeito com um intervalo de 1 segundo entre as palavras, por cinco vezes consecutivas (A1 a A5). Cada uma das tentativas é seguida por um teste de evocação espontânea. Seguida por uma lista de interferência (lista B), é pedido ao sujeito que recorde as palavras da lista A (A6). Após 20 minutos (preenchido com outras atividades), pede-se ao sujeito que se lembre das palavras da lista A (A7). Após a A7 é feita a tarefa de reconhecimento, quando uma lista contendo 15 palavras (lista A), 15 palavras (lista B) e 20 distratores são lidas para o sujeito. A cada palavra lida, o sujeito deve indicar se ela pertence (ou não) à lista A.
Habilidades Visuoconstrutivas	ROCF- C	1ª etapa: Cópia de uma figura geométrica complexa.
Mémoria Visual	ROCF-M	2ª etapa: recordação da mesma figura geométrica (após 30 minutos da 1ª etapa) e deverá reproduzi-la de memória.
Velocidade de Processamento	Dígito (WAIS III)	É constituída por pares dígitos-símbolo, seguido por uma lista de dígitos. Sob cada dígito, deve-se anotar o símbolo correspondente o mais rápido possível. É medido o número de símbolos corretos dentro do tempo permitido.
Atenção	TMT-A TMT-B	Ligar, com o lápis, círculos consecutivamente numerados, distribuídos aleatoriamente em uma folha de papel. Existem, além dos números, também letras impressas na folha de resposta, e a sequência a ser ligada deve intercalar as duas séries, números e letras (1-A, 2-B, 3-C). Deve ser realizada o mais rapidamente possível.

Continua

Conclusão

Domínios	Testes Neuropsicológicos	Descrição dos testes
Funções Executivas	Stroop Palavra-Cor	Composto por duas tarefas: uma de leitura e outra de nomeação de cor. Em ambas, os estímulos são nomes de cor impressos em cor incongruente (efeito de interferência)
	mWCST	Composto por 4 cartas-chave e 64 cartas-resposta, que estão representadas com figuras de diferentes Cores, Formas e Números. O examinando é convidado a combinar as cartas-estímulo com as cartas-chave (tríade C-F-N). Para cada combinação realizada o sujeito recebe o feedback de certo ou errado do examinador.
	FV nominal (FAS)	Evocação de palavras que começam com uma certa letra, normalmente F, A ou S.
	FV semântica	Evocação de palavras de certa classe semântica como, por exemplo, categoria "animal".

RAVLT: teste Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey; ROCF- C: Figura Complexa de Rey- Cópia; ROCF- M: Figura Complexa de Rey- Memória; WAIS-III: Escala de Inteligência Wechsler para Adulto; TMT: *Trail Making Test*; mWCST: teste Wisconsin de Classificação de Cartas Modificado; FV: Fluência Verbal.

8 REFERÊNCIAS

1. 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;4(2):295-306.
2. Lopes MRU, Danowski A, Funke A, Rêgo J, Levy R, Andrade DCO. Update on Antiphospholipid Antibody Syndrome. *Rev Assoc Med Bras.* 2017;63(11), 994-9.
3. Rosa RF, Ugolini-Lopes MR, Zeinad-Valim AK, D'Amico E, Andrade D. Difficult clinical situations in the antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2015;17(4):29.
4. Schreiber K, Sciascia S, de Groot PG, Devreese K, Jacobsen S, Ruiz-Irastorza G, Salmon JE, Shoenfeld Y, Shovman O, Hunt BJ. Antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4, 17103.
5. Tripodi A, Chantarangkul V, Cini M, Devreese K, Dlott JS, Giacomello R, Gray E, Legnani C, Martinuzzo ME, Pradella P, Siegemund A, Subramanian S, Suchon P, Testa S. Variability of cut-off values for the detection of lupus anticoagulants: results of an international multicenter multiplatform study. *J Thromb Haemost.* 2017; 15(6),1180-1190.

6. Durcan L, Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid syndrome. In Cervera R, Espinosa G, Khamashta MA (Eds,). *Handbook of systemic autoimmune diseases*. Vol. 12. São Paulo: Elsevier, 2016. p. 17-25.
7. Cervera R, Boffa M-C, Khamashta MA, Hughes GRV. The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus*. 2009;18:889-93.
8. Ginsburg KS, Liang MH, Newcomer L, Goldhaber SZ, Schur PH, Hennekens CH, Stampfer MJ. Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 1992;117(12), 997-1002.
9. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl Med*. 2002;346:752-63.
10. Hughes GR. Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983;287(6399):1088-9.
11. Sanna G, D´Cruz D, Cuadrado MJ. Cerebral manifestations in the antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2006;32(3):465-90.
12. Yelnik CM, Kozora E, Appenzeller S. Non-stroke central neurologic manifestations in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18(2):11.

13. Gómez-Puerta JA, Cervera R, Calvo LM, Gómez-Ansón B, Espinosa G, Claver G, Bucciarelli S, Bové A, Ramos-Casals M, Ingelmo M, Font J. Dementia associated with the antiphospholipid syndrome: clinical and radiological characteristics of 30 patients. *Rheumatology*. 2005;44(1):95–99.
14. Ricarte IF, Dutra LA, Abrantes FF, Toso FF, Barsottini OGP, Silva GS, Souza AWS, Andrade D. Neurologic manifestations of antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2018;27(9):1404-1414.
15. Khamashta MA, Gil A, Anciones B, Lavilla P, Valencia ME, Pintado V, Vázquez JJ. Chorea in systemic lupus erythematosus: association with antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis*. 1988;47:681-3.
16. Shoenfeld Y, Nahum A, Korczyn AD, Dano M, Rabinowitz R, Beilin O, Pick CG, Leider-Trejo L, Kalashnikova L, Blank M, Chapman J. Neuronal-binding antibodies from patients with antiphospholipid syndrome induce cognitive deficits following intratecal passive transfer. *Lupus*. 2003;12(6):436-42.
17. Appenzeller S, Lapa AT, Guirau CR, de Carvalho JF, Shoenfeld Y. Cognitive impairment in antiphospholipid syndrome: evidence from animal models. *Clin Rheumatol*. 2012;31(3):403-6.
18. Gris JC, Nobile B, Bouvier S. Neuropsychiatric presentations of antiphospholipid antibodies. *Thromb Res*. 2015;135 (Suppl 1):S56-9.

19. Katzav A, Shoenfeld Y, Chapman J. The pathogenesis of neural injury in animal models of the antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2010;38(2-3):196-200.
20. Brey R, Muscal E, Chapman J. Antiphospholipid antibodies and the brain: a consensus report. *Lupus.* 2010;20(2):153-7.
21. Jacobson MW, Rapport LJ, Keenan PA, Coleman RD, Tietjen GE. Neuropsychological deficits associated with antiphospholipid antibodies. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1999;21(2):251-64.
22. Kozora E, Erkan D, Zhang L, Zimmerman R, Ramon G, Ulug AM, Ockshin MD. Cognitive dysfunction in antiphospholipid antibody (aPL)-negative systemic lupus erythematosus (SLE) versus aPL-positive non-SLE patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(1):34-40.
23. Tektonidou MG, Varsou N, Kotoulas G, Antoniou A, Moutsopoulos HM. Cognitive deficits in patients with antiphospholipid syndrome: association with clinical, laboratory, and brain magnetic resonance imaging findings. *Arch Intern Med.* 2006;166(20):2278-84.
24. Coín MA, Vilar-López R, Peralta-Ramírez I, Hidalgo-Ruzzante N, Callejas-Rubio JL, Ortego-Centeno N, Pérez-García M. The role of antiphospholipid autoantibodies in the cognitive deficits of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2015;24(8):875-9.

25. Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, Khamashta MA, Hughes GR. Central nervous system involvement in the antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Rheumatology*. 2003;42:200-13.
26. Denburg SD, Carbotte RM, Ginsberg JS, Denburg JA. The relationship of antiphospholipid antibodies to cognitive function in patients with systemic lupus erythematosus. *J Int Neuropsychol Soc*. 1997;3(4):377-86.
27. Menon S, Jameson-Shortall E, Newman SP, Hall-Craggs MR, Chinn R, Isenberg DA. A longitudinal study of anticardiolipin antibody levels and cognitive functioning in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1999;42(4):735-41.
28. Conti F, Alessandri C, Perricone C, Servio R, Rezai S, Ceccarelli F, Spinelli FR, Ortona E, Marianetti M, Mina C, Valesini G. Neurocognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus: association with antiphospholipid antibodies, disease activity and chronic damage. *PLoS One*. 2012;7(3):e33824.
29. Ad Hoc Committee on Lupus Response Criteria: Cognition Subcommittee, Mikdashi JA, Esdaile JM, Alarcón GS, Crofford L, Fessler BJ, Shanberg L, Brunner H, Gall V, Kalden JR, Lockshin MD, Liang MH, Roberts N Jr, Schneider M. Proposed response criteria for neurocognitive impairment in systemic lupus erythematosus clinical trials. *Lupus*. 2007;16(6):418-25.

30. Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, Bruce IN, Cervera R, Dalakas M, Doria A, Hanly JG, Huizinga TWJ, Isenberg D, Kallenberg C, Piette JC, Schneider M, Scolding N, Smolen J, Stara A, Tassiulas I, Tektonidou M, Tincani A, van Buchem MA, van Vollenhoven R, Ward M, Gordon C, Boumpas DT. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(12):2074-82.
31. Tamashiro LF, Oliveira RD, Oliveira R, Frota ER, Donadi EA, Del-Ben CM, Teixeira AL, Louzada-Junior P. Participation of the neutrophin brain-derived neurotrophic factor in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2014; 53(12):2182-90.
32. Bathina S, Das UN. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. *Arch Med Sci*. 2015;11(6):1164-78.
33. Cunha C, Brambilla R, Thomas KL. A simple role for BDNF in learning and memory? *Front Mol Neurosci*. 2010;3:1-14.
34. Klein AB, Williamson R, Santini MA, Clemmensen C, Ettrup A, Rios M, Knudsen GM, Aznar S. Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across species. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011;14(3):347-53.

35. Karege F, Schwald M, Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neurosci Lett*. 2002;328(3):261-4.
36. Faria RS, Canova F, Sartori CR, Ferrari EAM. BDNF e a persistência da memória. *Neurociências*. 2013;9(4):231-40.
37. Zuccato C, Cattaneo E. Brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurol*. 2009;5(6):311-22.
38. Ikenouchi A, Yoshimura R, Ikemura N, Utsunomiya K, Mitoma M, Nakamura J. Plasma levels of brain derived-neurotrophic factor and catecholamine metabolites are increased during active phase of psychotic symptoms in CNS lupus: a case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30(7):1359-63.
39. Ikenouchi-Sugita A, Yoshimura R, Okamoto T, Umene-Nakano W, Ueda N, Hori H, Katsuki A, Saito K, Tanaka Y, Nakamura J. Serum brain-derived neurotrophic factor levels as a novel biological marker for the activities of psychiatric symptoms in systemic lupus erythematosus. *World J Biol Psychiatry*. 2010;11(2):121-8.
40. Folstein M, Folstein S, McHugh P. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-98.

41. Magalhães SS, Hamdan AC. The Rey Auditory Verbal Learning Test: normative data for the Brazilian population and analysis of the influence of demographic variables. *Psychol Neurosci*. 2010; 3(1): 85-91.
42. Rey A. *Figuras complexas de Rey: teste de cópia e de reprodução de memória de figuras geométricas complexas. Adaptação brasileira*. 1ª ed. Oliveira M, Rigoni MS, editors. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2014.
43. Wechsler D. *WAIS-III: Escala de inteligência Wechsler para adultos - Manual para administração e avaliação*. 9ª ed. Nascimento E, editor. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2012.
44. Campanholo KR, Romão MA, Machado MAR, Serrao VT, Coutinho DGC, Benute GRG, Miotto EC, de Lucia MCS. Performance of an adult Brazilian sample on the Trail Making Test and Stroop Test. *Dement Neuropsychol*. 2014;8(1):26-31.
45. Campanholo KR, Boa INF, Hodroj FCSA, Guerra GRB, Miotto EC, Luci MCS. Impact of sociodemographic variables on executive function. *Dement Neuropsychol*. 2017;11(1):1-9.
46. 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.
47. 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;35(12):1239-43.

48. Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the ISTH. *Thromb Haemost.* 1995;74(4):1185-90.
49. Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand JH, Ortel TL, Galli M, De Groot PG; Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. *J Thromb Haemost.* 2009;7(10):1737-40.
50. Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. The global anti-phospholipid syndrome score in primary APS. *Rheumatology (Oxford)*. 2015; 54:134-138.
51. Lovera J, Bagert B, Smoot KH, Wild K, Frank R, Bogardus K, Oken BS, Whitham RH, Bourdette DN. Correlations of Perceived Deficits Questionnaire of Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory with Beck Depression Inventory and neuropsychological tests. *Journal of rehabilitation research and development.* *J Rehabil Res Dev.* 2006;43(1):73-82.
52. Hassan TM, Yarube IU. Peripheral brain-derived neurotrophic factor is reduced in stroke survivors with cognitive impairment. *Pathophysiology.* 2018;25(4):405-10.

53. Naugle RI, Kawczak K. Limitations of the Mini-Mental State Examination. *Cleve Clin J Med*. 1989;56(3):277-81.
54. Devenney E, Hodges JR. The Mini-Mental State Examination: pitfalls and limitations. *Pract Neurol*. 2017;17(1):79-80.
55. Gao Y, Lau EY, Wan JH, Lau CS, Mok MY. Systemic lupus erythematosus patients with past neuropsychiatric involvement are associated with worse cognitive impairment: a longitudinal study. *Lupus*. 2016;25(6):637-44.
56. Millán-Calenti JC, Tubío J, Pita-Fernández S, González-Abraldes I, Lorenzo T, Maseda A. Prevalence of cognitive impairment: effects of level of education, age, sex and associated factors. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;28(5):455-60.
57. Dutra LA, de Souza AW, Alessi H, Guedes Bde V, Braga-Neto P, Pedroso JL, Gonçalves CR, da Rocha AJ, Bertolucci PH, Barsottini OG. Cognitive impairment in Brazilian patients with Behçet's disease occurs independently of neurologic manifestation. *J Neurol Sci*. 2013;327(1-2):1-5.
58. Ikenouchi-Sugita A, Yoshimura R, Ueda N, Kodama Y, Umene-Nakano W, Nakamura J. Continuous decrease in serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in a neuropsychiatric syndrome of systemic lupus erythematosus patient with organic brain changes. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008;4(6):1277-81.

59. Fauchais AL, Lise MC, Marget P, Lapeybie FX, Bezanahary H, Martel C, et al. Serum and lymphocytic neurotrophins profiles in systemic lupus erythematosus: a case-control study. *PLoS One*. 2013;8(11):e79414.
60. Noris-García E, Arce S, Nardin P, Lanigan ME, Acuña V, Gutierrez F, Robinson-Agramonte MA, Gonçalves CA. Peripheral levels of brain-derived neurotrophic factor and S100B in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2018;27(13):2041-49.
61. Chen A, Xiong LJ, Tong Y, Mao M. The neuroprotective roles of BDNF in hypoxic ischemic brain injury. *Biomed Rep*. 2013;1(2):167-76.

APÊNDICES

Apêndice A - Apresentações Orais durante a pós-graduação



ICAPA 2019 | Abstract Review Outcome

Dear Renata,

Thank you for submitting an abstract for the International Congress of Antiphospholipid Antibodies which is being held in Manchester from 17 – 20 September 2019. All abstracts have been reviewed by members of the ICAPA 2019 Programme Committee.

We are delighted to let you know that your abstract (as detailed below) has been accepted for oral presentation.

Abstract Details

Title	COGNITIVE DYSFUNCTION (CD) AND SERUM LEVELS OF BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR (BDNF) IN PRIMARY ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME
Paper Number	29
Paper Status	Accepted as Oral
Theme	05. Diagnostics: imaging and other modalities
Presenting Author	Dr Renata Rosa Affiliations: Rheumatology Division-Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP)



Dear Mrs. Renata Rosa, MD,

Congratulations on your acceptance as an oral presenter at the 2019 ACR/ARP Annual Meeting. The details of your presentation are:

Final Number: 1792

Submission Number: 696960

Title: Cognitive Dysfunction (CD) and Serum Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Primary Antiphospholipid Syndrome (PAPS)

Session: Antiphospholipid Syndrome

Date: Monday November 11, 2019

Session Time: 2:30 PM - 4:00 PM

Presentation Time: 3:30 PM - 3:45 PM

Room: A302

Apêndice B - Artigos publicados durante a pós-graduação

a) **Rosa RF**, Ugolini-Lopes MR, Zeinad-Valim AK, D'Amico E, Andrade D. Difficult clinical situations in the antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2015 Apr;17(4):29. doi: 10.1007/s11926-015-0502-7. PMID: 25854490.

b) de Jesús GR, Sciascia S, Andrade D, Barbhaiya M, Tektonidou M, Banzato A, Pengo V, Ji L, Meroni PL, Ugarte A, Cohen H, Branch DW, Andreoli L, Belmont HM, Fortin PR, Petri M, Rodriguez E, Cervera R, Knight JS, Atsumi T, Willis R, Nascimento IS, **Rosa R**, Erkan D, Levy RA; APS ACTION. 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. *BJOG.* 2019 Apr;126(5):656-661. doi: 10.1111/1471-0528.15469. Epub 2018 Oct 24. PMID: 30222236; PMCID: PMC7382947.

c) Sciascia S, Willis R, Pengo V, Krilis S, Andrade D, Tektonidou MG, Ugarte A, Chighizola C, Branch DW, Levy RA, Nalli C, Fortin PR, Petri M, Rodriguez E, Rodriguez-Pinto I, Atsumi T, Nascimento I, **Rosa R**, Banzato A, Erkan D, Cohen H, Efthymiou M, Mackie I, Bertolaccini ML; APS ACTION. 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. *Thromb Res.* 2019 Mar;175:32-36. doi: 10.1016/j.thromres.2019.01.010. Epub 2019 Jan 18. PMID: 30685523.

d) Sciascia S, Willis R, Pengo V, Krilis S, Andrade D, Tektonidou MG, Ugarte A, Chighizola C, Branch DW, Levy RA, Nalli C, Fortin PR, Petri M, Rodriguez E, Rodriguez-Pinto I, Atsumi T, Nascimento I, **Rosa R**, Banzato A, Erkan D, Cohen H, Efthymiou M, Mackie I, Bertolaccini ML; APS ACTION. 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. *Thromb Res.* 2019 Mar;175:32-36. doi: 10.1016/j.thromres.2019.01.010. Epub 2019 Jan 18. PMID: 30685523.

e) **Rosa RF**, Ugolini-Lopes MR, Gandara APR, Vendramini MBG, Campanholo KR, Dutra L, de Andrade DCO. Cognitive dysfunction and serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in primary anti-phospholipid syndrome (PAPS). *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Jul 2:keaa252. doi: 10.1093/rheumatology/keaa252. Epub ahead of print. PMID: 32613245.