Mecanismos envolvidos na trombogênese em pacientes com COVID-19

Parte 2 – Síndrome antifosfolípide (SAF) e infecção por SARS-CoV2 (COVID)

Danieli Andrade¹

DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.3.22-26>

Resumo A pandemia trouxe muitos desafios e aprendizados neste ano de 2020. Todas as especialidades médicas foram desafiadas com o pleiotropismo de manifestações da síndrome inflamatório-trombótica desencadeada pela COVID-19. Coube a mim esclarecer as possíveis associações entre síndrome antifosfolípide, anticorpos antifosfolípides e COVID-19. Esse assunto está longe de esgotado, muitas outras informações e atualizações estão por vir nos próximos artigos publicados sobre o assunto. Espero que este texto ajude o reumatologista a compor a crítica necessária para a avaliação e conduta do seu paciente nesses tempos difíceis com as informações de que dispomos até o momento.

Unitermos Síndrome antifosfolípide. Anticorpos. COVID-19. Trombose.

INTRODUÇÃO

A síndrome antifosfolípide (SAF) é uma doença trombótica autoimune descrita na década de 1980 que acomete preferencialmente mulheres jovens em uma proporção de 5:1¹. A prevalência estimada da doença é de 40 a 50 casos por 100 mil pessoas². O diagnóstico é feito mediante a suspeita clínica de trombose em qualquer leito vascular e/ou manifestações gestacionais do tipo abortos recorrentes com idade gestacional (IG) < 10 s, perdas fetais > 10 s IG, parto prematuro antes de 34 semanas devido à pré-eclampsia/eclampsia ou insuficiência placentária que pode resultar em restrição do crescimento fetal, associados à presença persistente de anticorpos antifosfolípides (aPL): anticardiolipina IgG/IgM, anti β_2 -glicoproteína-I IgG/IgM e ou anticoagulante lúpico (LA)¹. O critério clínico e o laboratorial devem estar presentes de forma concomitante em uma janela inferior a 5 anos.

A SAF é uma doença dita de *second hit* – algum fator predisponente como trauma, estresse, cirurgia, uso de hormônios e/ou infecção funciona como gatilho para a trombose, e se soma ao aPL circulante e persistente (*first hit*)¹.

Durante a pandemia da COVID-19, foi observado o aumento significativo do número de tromboses nos pacientes internados, e os marcadores de trombose: d-dímero, fibrinogênio, tempo de atividade de protrombina (TAP) e tempo de tromboplastina parcial ativado (TPPA) foram associados a um pior prognóstico durante a internação³. Alguns estudos descreveram a predominância de proteínas pró-coagulantes (aumento do factor VIII) em detrimento da redução de proteínas anticoagulantes (como proteína C, proteína S e factor VII); além disso, estudos anatomopatológicos do pulmão de pacientes com doença grave com síndrome da angústia respiratória do adulto apresentavam evidências de oclusão de pequenos vasos com

1. Professora-assistente da disciplina de Reumatologia na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), responsável pelo Ambulatório e pelo Laboratório de Síndrome Antifosfolípide (SAF) no HC-FMUSP, São Paulo-SP, Brasil.

Correspondência: danieli.andrade@hc.fm.usp.br.

Como citar este artigo: Andrade D. Mecanismos envolvidos na trombogênese em pacientes com COVID-19. Parte 2 – Síndrome

antifosfolípide (SAF) e infecção por SARS-CoV2 (COVID). Rev Paul Reumatol. 2020 jul-set;19(3):22-6.

DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.3.22-26>.

A autora não contou com apoio financeiro.

A autora declara não ter interesses associativos, comerciais, de propriedade ou financeiros que representem conflito de interesse nos produtos e empresas descritos neste artigo.

depósito de fibrina⁴⁻⁷. A confirmação da presença dos anticorpos antifosfolípidos (aPL) em alguns desses pacientes trouxe a hipótese de que a infecção pela COVID-19 poderia ser um gatilho para a doença SAF. É nesse contexto que faremos uma avaliação crítica das evidências pró e contra a associação de SAF e aPL às trombozes que ocorreram durante a pandemia.

EVIDÊNCIAS QUE REFUTAM A ASSOCIAÇÃO ENTRE A SAF E A COVID-19

Foram publicados alguns estudos descrevendo a associação de trombose com aPL, o que sugere o diagnóstico de SAF. Esses estudos serão comentados aqui.

Um dos primeiros estudos publicados por Zhang *et al.* descreveu infartos cerebrais múltiplos em três pacientes com aCL IgA e aβ2GPI IgG e IgA; nesse estudo, não foi descrita a presença de LA. Os aPL foram medidos uma única vez, e não foram reportados os títulos dos anticorpos. Os pacientes também possuíam outras comorbidades que poderiam explicar as trombozes⁸.

Dois outros estudos, publicados por Harzallah e Bowles *et al.*, descreveram a presença de aPL em outros pacientes. No primeiro, foram testados 56 pacientes com COVID-19, tendo sido 45% positivo para LA, e 10% positivos tanto para aCL ou aβ2GPI IgG ou IgM, dos quais três foram associados à LA, portanto triplo positivos. Nesse estudo não foram descritos os títulos de aCL ou aβ2GPI, nem a metodologia utilizada para fazer o LA, o que aumenta a chance de resultado falso positivo dadas as características metodológicas do teste. Ainda nesse estudo não foram descritas trombozes, o que inviabiliza o diagnóstico de SAF⁹. Bowles em seguida descreveu a presença de LA em 91% de 35 pacientes com a COVID-19, sendo que, desses, 18% não foram positivos para os dois testes de *screening* usados para detectar o LA. Os demais aPL não foram medidos e apenas dois pacientes desse estudo apresentaram trombose¹⁰.

Um grupo francês avaliou de forma retrospectiva 25 pacientes que apresentaram trombose na UTI (unidade de terapia intensiva), identificando a presença de dupla positividade de aPL em 12% e tripla positividade em 4% dos pacientes. Entretanto, os títulos de aPL não foram descritos, nem foram confirmados em um segundo momento¹¹. Um outro estudo feito na UTI, que avaliou 57 pacientes internados que tiveram trombose e apresentavam TTPA alargado, detectou presença de LA em 88% dos pacientes. Não foram testados os demais aPL, nem foi confirmado se os pacientes que foram positivos para LA foram os mesmos que tiveram trombose. Vale ainda chamar a atenção de que a determinação do LA não estava de acordo com a normas da ISTH (*Internacional Society for Thrombosis and Haemostasis*) e que foi usado apenas o DRVVT como teste de *screening*. Usualmente a ISTH recomenda que sejam feitos dois testes de *screening* para a realização do LA: DRVVT e o TTPA¹². O LA é o anticorpo mais específico da SAF e frequentemente associado à trombose em vários estudos. Há alguns fatores possivelmente relacionados com a positividade do LA: os pacientes com COVID-19 apresentam proteína C-reativa (PCR) alta, o que pode contribuir para os resultados falso-positivos para LA¹³. Outro fator é que o LA associado à COVID-19 parece ser mediado pela proteína fosfatidilserina/protrombina (PS/PT) do que pela β2GPI, apresentando, portanto, um mecanismo de ação diferente do LA descrito na SAF. Além disso, muitos dos pacientes que apresentaram trombose estavam em uso de heparina, que pode ser responsável por um resultado falso-positivo para LA¹⁴.

Um outro fator interessante é que não foi associado à COVID-19 o fenótipo de risco mais importante de trombose da SAF, que é a tripla positividade para aPL. A maioria dos estudos publicados até então não descreve essa associação.

Meroni *et al.* estudaram a prevalência dos aPL (aCL e aβ2GPI IgG ou IgM, aPS/PT IgG/IgM) em amostras de 122 pacientes graves com COVID-19. Anti-β2GPI IgG/IgA/IgM foi o anticorpo mais frequente em 15,6/6,6/9,0% dos pacientes, enquanto aCL IgG/IgM foram detectados em 5,7/6,6% dos pacientes por ELISA. aPS/PT IgG/IgM foi detectável em 2,5 e 9,8% por ELISA. Vale ressaltar ainda que os títulos dos aPL eram baixos (Tabela 1).

TABELA 1 Prevalência de aPL positivos em pacientes com COVID-19.

	ELISA		CIA	
	aCL	aβ ₂ GPI	aCL CIA	aβ ₂ GPI CIA
IgG	5,7 (7)*	15,6 (19)	9,8 (12)	5,0 (6)
IgM	6,6 (8)	9,0 (11)	6,6 (8)	5,0 (6)
IgA	nd	6,6 (8)	2,5 (3)	0,8 (1)

* Valores expressos em percentagem (n) dos pacientes positivos; aCL: anticardiolipina; aβ2GPI: anti-beta 2 glicoproteína; ELISA: *enzyme linked immunosorbent assay*; CIA: quimioluminescência; nd: não feito.

Nesse estudo não foi observada associação entre trombose e aPL, e apenas 3/58 das amostras dos pacientes (5,2%) apresentavam/reatividade aos domínios 1 e 4-5 da β2GPI. O que reforça que o epítipo de reatividade dos aPL detectados na COVID-19 devem ser diferentes daqueles encontrados na SAF¹⁵⁻¹⁷.

Já foram descritos casos de pacientes que desenvolveram SAF após hepatite C, herpes-zóster, infecções por fungos, bactérias, parasitas e febre Q¹⁸. O mecanismo dessas trombozes parece estar relacionado com fatores pró-inflamatórios como ativação de receptores *Toll-like-4* (TLR-4), com ativação de citocinas, resultando em um endotélio pró-trombótico. Uma das hipóteses é que o domínio da β2GPI associado ao potencial trombogênico não é o mesmo domínio observado nas infecções¹⁹.

Podemos concluir que o perfil de aPL descrito nesses estudos apresentava baixa probabilidade de associação com a SAF: os anticorpos descritos tinham baixos títulos, não foram confirmados em um segundo momento, raramente foi descrita tripla positividade e é conhecida a positividade transitória de aPL pós-infecções.

EVIDÊNCIAS QUE SUGEREM A ASSOCIAÇÃO ENTRE OS APL/SAF E A COVID-19

Nesta parte da revisão iremos mostrar os estudos que reforçam a hipótese de que há ligação entre os aPL/SAF e a COVID-19.

Como os aPL são considerados fatores de risco para trombose, um estudo francês avaliou de forma retrospectiva a associação de aCL a pacientes que apresentaram pior evolução para COVID-19. Vinte e sete pacientes que apresentaram quadro moderado de COVID-19 foram comparados a 29 pacientes que tiveram doença grave. Os critérios de gravidade foram: frequência respiratória > 30/min, saturação de $O_2 \leq 93\%$, $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg, choque ou falência respiratória necessitando de admissão na UTI. Não foram observadas diferenças em relação à idade, sexo, duração dos sintomas, história de trombose, história de AVC, doenças cardiovasculares, diabetes e doença crônica respiratória. A presença de aCL IgG foi significativamente associada à forma grave da doença em uma análise univariada (OR = 6,50; $p = 0,009$) e esse achado foi confirmado em uma análise multivariada (OR = 8,71; $p = 0,017$), sugerindo a associação da aCL IgG com a gravidade da doença COVID-19. Não houve nenhuma associação entre os parâmetros clínicos

avaliados com aCL IgM, nem com $a\beta_2$ GPI IgG ou IgM. Vale lembrar que, nesse estudo, apenas um paciente apresentou evento trombótico, tendo sido um acidente vascular cerebral (AVC)²⁰.

Em um outro elegante estudo translacional foi avaliada a frequência de aPL em 172 pacientes infectados com COVID-19. Foram dosados os 9 isotipos de aPL: anticardiolipina IgG/IgM/IgA, anti-beta-2glycoproteína IgG/IgM/IgA, e antifosfatidilserina/protrombina (aPS/PT) (IgG/IgM). Foram detectados aCL IgM em 23%, anti-PS/PT IgG em 24%, e anti-PS/PT IgM em 18%. Qualquer um dos aPL foi observado em 52% dos pacientes de acordo com o *cut-off* do fabricante e em 30% dos pacientes quando utilizado um *cut-off* diagnóstico ≥ 40 u (Tabela 2)²¹.

Esse estudo identificou ainda que pacientes com altos títulos de aPL apresentavam aumento da atividade neutrofílica, evidenciada por aumento das taxas de calprotectina e de NET (redes extracelulares de neutrófilos) e aumento dos níveis plaquetários e de d-dímero (Tabela 3). Esses parâmetros labo-

TABELA 2 Prevalência de aPL em pacientes com COVID-19 ($n = 172$).

aPL	NUMBER POSITIVE (MANUFACTURER'S CUT-OFF)	%	NUMBER POSITIVE (TITER $\geq$ 40)	%
aCL IgG	8	4,7%	2	1,2%
aCL IgM	39	23%	13	7,6%
aCL IgA	6	3,5%	1	0,58%
$a\beta_2$ GPI IgG	5	2,9%	3	1,7%
$a\beta_2$ GPI IgM	9	5,2%	7	4,1%
$a\beta_2$ GPI IgA	7	4,1%	3	1,7%
aPS/PT IgG	42	24%	21	12%
aPS/PT IgM	31	18%	21	12%
any positive aPL	89	52%	52	30%

aPL = anticorpos antifosfolípidos; aCL = anticardiolipina; $a\beta_2$ GPI = anti-beta₂ glicoproteína; aPS/PT = anticorpos antifosfatidilserina/protrombina; aCL IgG/M/A = 20 GPL/MPL/APL; $a\beta_2$ GPI IgG/M/A = 20 GPL/MPL/APL; aPS/PT IgG/M = 30 unidades.

TABELA 3 Correlação de aPL com variáveis clínicas em pacientes com COVID-19.

	aPL-S score (modified)		aCL IgG		aCL IgM		$a\beta_2$ GPI IgG		$a\beta_2$ GPI IgM		aPS/PT IgG		aPS/PT IgM	
Spearman	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Clinical and lab variables														
SpO ₂ /FiO ₂	-0,051	ns	-0,16	*	-0,19	*	-0,10	ns	-0,022	ns	-0,11	ns	-0,16	*
C-reactive protein	0,031	ns	0,15	ns	0,17	*	0,075	ns	-0,040	ns	0,058	ns	0,16	*
D-dimer	0,087	ns	0,092	ns	0,24	**	0,041	ns	0,000	ns	0,005	ns	0,037	ns
Platelet count	0,17	*	0,095	ns	0,29	****	0,17	*	0,11	ns	-0,009	ns	0,23	**
Neutrophil count	0,10	ns	0,13	ns	0,19	*	0,047	ns	0,041	ns	-0,008	ns	0,096	ns
Calprotectin	0,26	***	0,29	****	0,28	***	0,11	ns	0,090	ns	0,25	***	0,23	**
NETs (MPO/DNA)	0,18	*	0,16	*	0,25	***	0,20	**	0,13	ns	0,033	ns	0,23	**

ns = não significante; NET = redes de neutrófilos; MPO = mieloperoxidase; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$.

ratoriais foram correlacionados com índices de piora clínica, como doença respiratória grave e baixos índices de filtração glomerular.

Demonstrou-se de forma experimental que frações de IgG isoladas de pacientes com COVID-19 promoveram a liberação de NETs de forma semelhante a aPL purificados de pacientes com SAF em relação à controles saudáveis (Figura 1). Os pacientes que apresentavam títulos mais altos de aPL eram os mesmos que tinham níveis séricos mais altos de NETs. Para esse experimento, os neutrófilos foram isolados de controles saudáveis e cultivados na presença de IgG (10 µg/mL) humana por 3 h. A liberação das NETs foi medida por atividade enzimática da mieloperoxidase (MPO).

As NETs traduzem aumento da atividade neutrofílica e já foram associadas anteriormente ao aumento de trombose por ativar fatores da cascata de coagulação e plaquetas²². Foi demonstrado em um modelo experimental murino de trombose o aumento de NETs após estímulo com IgGs isoladas de pacientes com SAF, e que essas redes neutrofílicas eram particularmente resistentes à degradação²³. Esse mesmo modelo foi utilizado recentemente para comprovar o potencial trombogênico de IgGs isoladas de pacientes com COVID-19 que apresentavam altos títulos de anti-PS/PT. Os camundongos que foram tratados com esses anticorpos apresentaram maior extensão do trombo e das NETs circulantes, o que sugere um *link* causal entre esses fatores e o mecanismo trombogênico em pacientes com doença aguda por COVID-19. Esse estudo motivou a avaliação do uso de dipiridamol para tratamento da COVID-19, uma vez que já foi demonstrado seu potencial em reduzir a netose mediada por aPL, com conseguinte redução da trombose venosa em camundongos²⁴.

Esse estudo comprovou alguns achados já descritos em estudos anteriores por demonstrar o aumento da atividade neutrofílica (NETs) em pacientes com SAF, além de comprovar experimentalmente que aPL são capazes de induzir NETs em um modelo experimental, e que isso resulta em aumento da trombose *in vivo* nos camundongos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este compilado de informações obtidas da literatura tem por objetivo trazer ao leitor algumas evidências pró e contra a associação de SAF com as trombozes reportadas na síndrome COVID-19. Este não é um assunto fechado e devo ressaltar que, até o momento, a maioria dos pesquisadores da área tende a refutar a associação entre SAF e COVID-19. Em uma comunicação pessoal recente com Jason Knight, pesquisador da Universidade de Michigan, conhecido por estudar NETs, pude perceber a sua ansiedade de que outros estudos apontem a mesma direção que a recente publicação do grupo deles: a associação entre IgG de pacientes com COVID-19 e trombose no modelo murino.

É muito importante que os pacientes com trombose que testaram positivo para aPL e tiveram COVID-19 sejam retestados em um intervalo adequado para saber se os aPL foram positivos de forma transitória ou se a infecção pela COVID-19 possa ter sido um gatilho infeccioso para o diagnóstico de SAF. Em um número pequeno de pacientes, mas não desprezível, a COVID-19 pode ter sido o segundo gatilho (*hit*) para o início de SAF, principalmente em pacientes sabidamente aPL positivos antes da pandemia.

Cabe a nós, pesquisadores, mantermos esse questionamento ativo a fim de responder a várias questões que ainda estão em aberto.

FIGURA 1 IgG isoladas de pacientes com COVID aumentaram a liberação de NETs em neutrófilos controlados, assim como aPL de pacientes com SAF.

NET = redes de neutrófilos; MPO = mieloperoxidase; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$.

Referências

- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006 Feb;4(2):295-306. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x>.
- Gómez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun*. 2014;48(49):20-5. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.006>.
- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020 18(4): 844-7. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>.
- Zhang Y, Cao W, Jiang W, Xiao M, Li Y, Tang N, et al. Profile of natural anticoagulant, coagulant factor and anti phospholipid antibody in critically ill COVID 19 patients. *Thromb Thrombolysis*. 2020;1-7. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02182-9>.
- Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao S. Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2020;15(5):700-4. Epub 2020 Feb 28. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.02.010>.
- Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420-2. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X).
- Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown QJ, Vander-Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med*. 2020;8(7):681-6. Epub 2020 May 27. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30243-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30243-5).
- Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17):e38. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007575>.
- Harzallah I, Deblquis A, Drenou B. Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost*. 2020 Aug;18(8):2064-2065. Epub 2020 May 11. <https://doi.org/10.1111/jth.14867>.
- Bowles L, Platon S, Yartey N, Dave M, Lee K, Hart DP, et al. Lupus Anticoagulant and Abnormal Coagulation Tests in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jul 16;383(3):288-290. Epub 2020 May 5. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2013656>.
- Pineton de Chambrun M, Frere C, Miyara M, Amoura Z, Martin-Toutain I, Mathian A et al. High frequency of antiphospholipid antibodies in critically ill COVID-19 patients: a link with hypercoagulability? *J Intern Med*. 2020;12:10.1111/joim.13126. Online ahead of print. PMID: 32529774. <https://doi.org/10.1111/joim.13126>.
- Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020 Jun;46(6):1089-1098. Epub 2020 May 4. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>.
- Devreese KM, Verfaillie CJ, De Bisschop F, Delanghe JR. Interference of C-reactive protein with clotting times. *Clin Chem Lab Med*. 2015 Apr;53(5):e141-5. <https://doi.org/10.1515/cclm-2014-0906>.
- Martinuzzo ME, Barrera LH, D'Adamo MA, Otaso JC, Gimenez MI, Oyhamburu J. Frequent False-positive results of lupus anticoagulant tests in plasmas of patients receiving the new oral anticoagulants and enoxaparin. *Int J Lab Hematol*. 2014 Apr;36(2):144-50. Epub 2013 Sep 6. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12138>.
- Borghi MO, Beltagy A, Garrafa E, Curreli D, Cecchini G, Bodio C, et al. Prevalence, specificity and clinical association of anti-phospholipid antibodies in COVID-19 patients: are the antibodies really guilty? *medRxiv*. 2020 Jun 19;2020.06.17.20134114. Preprint. <https://doi.org/10.1101/2020.06.17.20134114>.
- Chighizola CB, Pregnolato F, Andreoli L, Bodio C, Cesana L, Comerio C, et al. Beyond thrombosis: Anti-β2GPI domain 1 antibodies identify late pregnancy morbidity in anti-phospholipid syndrome. *J Autoimmun*. 2018;90:76-83. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.02.002>.
- Durigutto P, Grossi C, Borghi MO, Macor P, Pregnolato F, Raschi E, et al. New insight into antiphospholipid syndrome: antibodies to β2glycoprotein I-domain 5 fail to induce thrombi in rats. *Haematologica*. 2019;104(4):819-26. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.198119>.
- Million M, Bardin N, Bessis S, Nouiak N, Douliery C, Edouard S, et al. Thrombosis and antiphospholipid antibody syndrome during acute Q fever: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(29):e7578. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000007578>.
- Garcia-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Macias-Diaz S, Vazquez de Lara F, Etchegaray-Morales I, Galvez-Romero JL, et al. The role of infectious diseases in the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2015 Nov;14(11):1066-71. Epub 2015 Jul 22. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.07.009>.
- Bertin D, Brodovitch A, Beziane A, Hug Sylvia, Bouamri A, Mege JL, et al. Anti-cardiolipin IgG autoantibodies are an independent risk factor of COVID-19 severity. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Jun 21;10.1002/art.41409. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1002/art.41409>.
- Zuo Y, Estes SK, Gandhi AA, Yalavarthi S, Ali RA, Shi H, et al. Prothrombotic antiphospholipid antibodies in COVID-19. *medRxiv*. 2020 17:2020.06.15.20131607. Preprint. <https://doi.org/10.1101/2020.06.15.20131607>.
- Rao AN, Kazzaz NM, Knight JS. Do neutrophil extracellular traps contribute to the heightened risk of thrombosis in inflammatory diseases? *World J Cardiol*. 2015;7(12):829-42. <https://doi.org/10.4330/wjc.v7.i12.829>.
- Leffler J, Stojanovich L, Shoenfeld Y, Bogdanovic G, Hesselstrand R, Blom AM. Degradation of neutrophil extracellular traps is decreased in patients with antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. Jan-Feb 2014;32(1):66-70. Epub 2013 Dec 2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24295292>.
- Kanthi Y, Knight JS, Zuo Y, Pinsky DJ. New (re)Purpose for an old drug: purinergic receptor blockade may extinguish the COVID-19 thrombo-inflammatory firestorm. *JCI Insight*. 2020;23;5(14):140971. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.140971>.