

---

GUSTAVO GUIMARÃES MOREIRA BALBI

**Frequência e impacto da apneia  
obstrutiva do sono em pacientes  
portadores da síndrome  
antifosfolípide primária trombótica**

SÃO PAULO

2023

---

---

GUSTAVO GUIMARÃES MOREIRA BALBI

**Frequência e impacto da apneia  
obstrutiva do sono em pacientes  
portadores da síndrome  
antifosfolípide primária trombótica**

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: Profa. Dra. Danieli Castro  
Oliveira de Andrade

SÃO PAULO

2023

---

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

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

©reprodução autorizada pelo autor

Balbi, Gustavo Guimarães Moreira  
Frequência e impacto da apneia obstrutiva do sono em pacientes portadores da síndrome antifosfolípide primária trombótica / Gustavo Guimarães Moreira Balbi. -- São Paulo, 2023.  
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.Trombofilia 5.Apneia obstrutiva do sono  
6.Biomarcadores

USP/FM/DBD-516/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

## DEDICATÓRIA

Dedico esta tese:

À minha esposa e eterno amor, Marina, por compartilhar comigo os sonhos e ser totalmente compreensiva nos momentos de ausência durante minhas idas semanais a São Paulo.

À minha filha, Catarina, por ter chegado em nossas vidas trazendo luz e felicidade, nos tornando mais completos.

Aos meus pais, Wilton e Magali, pelo carinho e pelo exemplo de devoção à Medicina.

Aos meus irmãos, sogros, cunhados e sobrinhos, por todo o apoio e momentos de alegria juntos.

## **AGRADECIMENTOS**

À minha orientadora, Profa. Dra. Danieli Andrade, por sua generosidade em transmitir toda sua experiência, ensinamentos e orientações, além de me proporcionar inúmeras oportunidades que já impactaram e continuarão a impactar minha vida acadêmica e profissional.

Ao Prof. Dr. Luciano Drager, pela sua expertise no estudo da apneia obstrutiva do sono e por todo apoio intelectual e logístico para a realização desse trabalho.

Ao Prof. Dr. Pedro Rodrigues Genta, pelos comentários e auxílios, que foram de grande valia para esse estudo.

Ao Dr. Flavio Signorelli, pela amizade de longa data e pelo companheirismo durante nossos encontros semanais em São Paulo.

Ao Prof. Dr. Roger Abramino Levy, por todo o carinho com o qual me acolheu desde a época da residência e por ter me introduzido no estudo da síndrome antifosfolípide.

À Profa. Dra. Eloisa Silva Dutra de Oliveira Bonfá, pelo exemplo de líder e pesquisadora e pelo auxílio em um momento de enorme angústia e incerteza, minha eterna gratidão.

Ao Prof. Dr. Wellingson Paiva, pelo exemplo de profissionalismo e pelo cuidado impecável dedicado a mim.

Aos Prof. Dr. Paulo Andrade Lotufo e à Profa. Dra. Isabela Benseñor, pela contribuição com os controles do estudo ELSA-Brasil.

A Indira Fernandes Braga Azam, pela intensa dedicação na realização dos estudos do sono, imprescindíveis para esse projeto.

A Ana Paula Rossi Gândara, pelo tempo e cuidado dedicados a cada detalhe deste projeto.

A Margarete Borges Galhardo Vendramini e Elaine Pires Leon, pela elaboração e execução das análises laboratoriais desta pesquisa.

## ***Agradecimentos***

---

Aos médicos assistentes dos ambulatórios de lúpus eritematoso sistêmico e síndrome antifosfolípide e aos colegas de pós-graduação do HC-FMUSP (em especial, Maria Ester, Guilherme e Carla), pelo convívio e ensinamentos semanais.

Às secretárias da Disciplina de Reumatologia, pelo apoio contínuo nas mais diversas situações.

A todos os pacientes, pela confiança depositada em nós e em nosso trabalho.

**NORMALIZAÇÃO ADOTADA**

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação: Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

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

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

**SUMÁRIO**

Lista de Abreviaturas e Siglas

Lista de Quadros

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

1. INTRODUÇÃO .....	1
1.1. Síndrome antifosfolípide .....	2
1.1.1. Aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos.....	2
1.1.2. Fisiopatologia da SAF .....	4
1.2. Apneia obstrutiva do sono .....	6
1.2.1. Definição e epidemiologia.....	6
1.2.3. Diagnóstico da AOS.....	8
1.2.4. Monitor de sono portátil .....	11
1.2.5. Ferramentas para a predição do risco de AOS .....	14
1.3. Revisão da literatura sobre AOS em pacientes com SAF .....	16
2. OBJETIVOS.....	19
2.1. Objetivo primário.....	19
2.2. Objetivos secundários.....	19
3. MÉTODOS.....	21
3.1. Desenho do estudo.....	21
3.2. Ética .....	21
3.3. Seleção de pacientes.....	21
3.4. Extração dos dados .....	22
3.5. Coleta de sangue.....	23



3.6. Exames laboratoriais .....	24
3.7. Avaliação da AOS .....	24
3.8. Análise estatística .....	25
4. RESULTADOS.....	28
4.1. Seleção dos pacientes.....	28
4.2. Características gerais da população de SAF .....	29
4.3. Avaliação do sono dos pacientes com SAF e comparação com controles pareados, provenientes de uma grande coorte de base populacional não referenciada .....	32
4.4. Avaliação da performance diagnóstica das ferramentas preditivas de AOS nos pacientes com SAF .....	34
4.5. Comparação das características clínicas e laboratoriais dos pacientes com SAF na presença e ausência de AOS .....	39
5. DISCUSSÃO.....	47
6. CONCLUSÃO .....	54
7. ANEXOS.....	56
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	66
7. APÊNDICES .....	82

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

AASM - *American Academy of Sleep Medicine*

aCL - anticardiolipina

aGAPSS - *adjusted Global AntiPhospholipid Syndrome Score*

AHA - *American Heart Association*

AOS - apneia obstrutiva do sono

aPL - anticorpos antifosfolípidos

APS ACTION - *AntiPhospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and InternatiOnal Networking*

AUC - área sob a curva ROC (*area under the ROC curve*)

AVC - acidente vascular cerebral

AVCi - acidente vascular cerebral isquêmico

a $\beta_2$ GPI - anti-beta-2 glicoproteína I

$\beta_2$ GPI - beta-2 glicoproteína I

BVS - Biblioteca Virtual de Saúde

COVID-19 - doença por coronavírus 19 (ou *coronavirus disease 19*)

DNA - ácido desoxirribonucleico

DOACs – anticoagulantes orais diretos (ou *direct oral anticoagulants*)

DP - desvio padrão

EUA - Estados Unidos da América

FMUSP - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

FvW - fator de von Willebrand

GAPSS - *Global AntiPhospholipid Syndrome Score*

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

HSAT - *home sleep apnea test*, ou teste domiciliar de apneia do sono

IAH - índice de apneia-hipopneia

## ***Lista de Abreviaturas e Siglas***

---

IC95% - intervalo de confiança 95%

IgM - imunoglobulina M (isotipo)

IgG - imunoglobulina G (isotipo)

LA - anticoagulante lúpico

LIM-17 - Laboratório de Investigação em Reumatologia da FMUSP

min - minuto(s)

N/A - não aplicável

NETS - armadilhas extraceulares de neutrófilos (*neutrophil extracellular traps*)

NS - não significativo

O<sub>2</sub> - oxigênio

PAI-1 - *plasminogen activator inhibitor 1* (inibidor da ativação do plasminogênio 1)

RERA - despertares relacionados a esforço respiratório

ROC - *receiver operating characteristic*

rpm - rotações por minuto

SAF - síndrome antifosfolípide

SAFP - síndrome antifosfolípide primária

SAFPt - síndrome antifosfolípide primária trombótica

SARS-CoV-2 - coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (ou *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*)

SHHS - *Sleep Heart Health Study*

TCLE - termo de consentimento livre e esclarecido

TEP - tromboembolismo venoso

TVP - trombose venosa profunda

USP - Universidade de São Paulo

USPSTF - *United States Preventive Service Task Force*

VCAM-1 - *vascular cell adhesion molecule 1* (molécula 1 de adesão celular vascular)

WSC - *Wisconsin Sleep Cohort*

Núm. - número

**LISTA DE QUADROS**

Quadro 1. Critérios de classificação de Sidney para Síndrome Antifosfolípide ..... 3

Quadro 2. Critérios diagnósticos para AOS. .... 8

Quadro 3. Definição de eventos respiratórios relacionados à apneia obstrutiva do sono (AOS), conforme os critérios da AASM. .... 9

Quadro 4. Fórmula para o cálculo do índice de apneia e hipopneia (IAH) ..... 10

Quadro 5. Níveis de exames para estudo do sono, de acordo com a AASM. .... 12

Quadro 6. Estratégia de busca de alta sensibilidade. .... 16

Quadro 7. Resultados nas principais bases de dados analisadas ..... 17

**LISTA DE FIGURAS**

Figura 1. Fluxograma de inclusão dos pacientes com SAF no estudo ..... 29

Figura 2. Avaliação da performance diagnóstica das ferramentas preditivas de AOS, nos pacientes com SAFPt ..... 35

Figura 3. Comparação do dano acumulado (avaliado através do DIAPS) entre os pacientes com SAFPt, na presença ou ausência de AOS ..... 43

Figura 4. Comparação entre os níveis séricos de fator de von Willebrand em pacientes com SAFPt, na presença ou ausência de AOS ..... 44

**LISTA DE TABELAS**

Tabela 1. Características basais da população de SAFPt incluída no estudo..... 30

Tabela 2. Variáveis poligráficas de interesse, obtidas no HSAT..... 33

Tabela 3. Avaliação da área sob a curva das diferentes ferramentas preditivas de AOS em pacientes com SAFPt ..... 35

Tabela 4. Análise da sensibilidade e especificidade dos diferentes pontos de corte para o escore NoSAS, em pacientes com SAFPt..... 36

Tabela 5. Análise da sensibilidade e especificidade dos diferentes pontos de corte para o escore STOP-Bang, em pacientes com SAFPt ..... 37

Tabela 6. Análise da performance diagnóstica dos escores preditivos de AOS e da ESE, conforme pontos de corte selecionados através do índice de Youden..... 38

Tabela 7. Comparação das características clínicas e perfil de aPL entre pacientes com e sem AOS ..... 39

Tabela 8. Avaliação dos dados antropométricos associados à AOS nos pacientes com SAFPt ..... 42

## RESUMO

Balbi GGM. *Frequência e impacto da apneia obstrutiva do sono em pacientes portadores da síndrome antifosfolípide primária trombótica [tese]*. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2023.

**Introdução:** A síndrome antifosfolípide (SAF) é a trombofilia adquirida mais frequente na população, e a apneia obstrutiva do sono (AOS) é um fator de risco cardiovascular não tradicional, que se associa com aumento no risco de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares na população geral. O entendimento do impacto da AOS nos pacientes com síndrome antifosfolípide primária trombótica (SAFPt) pode ser importante para se reduzir o risco de recorrência trombótica nesses pacientes. **Objetivo:** O objetivo primário foi comparar o perfil clínico e laboratorial dos pacientes com SAFPt com e sem AOS, e os objetivos secundários foram avaliar a frequência de AOS nos pacientes com SAFPt e investigar a performance das ferramentas preditivas para AOS nesse cenário. **Métodos:** Pacientes com SAFPt foram consecutivamente convidados para realizar estudos do sono utilizando monitores portáteis. AOS foi definida como um índice de apneia-hipopneia  $\geq 15$  eventos/hora. A frequência de AOS nos pacientes com SAFPt foi comparada com controles derivados do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), pareados por sexo, idade ( $\pm 5$  anos) e índice de massa corpórea (IMC) ( $\pm 2$  kg/m<sup>2</sup>), na proporção de 1:3. A performance de quatro ferramentas para predição de AOS (NoSAS, STOP-Bang, questionário de Berlim e escala de sonolência de Epworth) foi avaliada nos pacientes com SAFPt. Por fim, pacientes com SAFPt foram classificados de acordo com a presença de AOS, e suas características clínicas e laboratoriais (incluindo dano acumulado avaliado pelo *Damage Index for Antiphospholipid Syndrome* [DIAPS] e biomarcadores associados a trombose e ativação endotelial) foram comparadas utilizando procedimentos estatísticos usuais. **Resultados:** Cinquenta e dois pacientes foram incluídos na análise. Desses, 82,7% eram do sexo feminino, com média de idade de  $48 \pm 14$  anos e IMC médio de  $31,1 \pm 6,5$  kg/m<sup>2</sup>. Dentre os pacientes com SAFPt, 25% foram diagnosticados com AOS através do estudo do sono. Quando comparados com os controles pareados (N=115), não houve diferenças estatisticamente significativas na frequência da AOS nos pacientes com SAFPt (SAFPt: 12/42 [28,6%] vs. controles: 35/115 [30,4%],  $p=0,821$ ). Entre as ferramentas preditivas de AOS, NoSAS apresentou a maior área sob a curva ROC (AUC 0,806, IC95% 0,672-0,939,  $p=0,001$ ), seguida do STOP-Bang (AUC 0,772, IC95% 0,607-0,938,  $p=0,004$ ); o questionário de Berlim e a escala de sonolência de Epworth (ESE) não foram úteis nesse contexto. Pacientes com SAFPt e AOS apresentaram maior DIAPS (mediana 5 vs. 2,  $p=0,020$ ) e maiores níveis de fator de von Willebrand (FvW) (mediana 38,9 vs. 32,6,  $p=0,038$ ) do que aqueles com SAFPt sem AOS. As taxas de fatores de risco cardiovascular tradicionais e os níveis de VCAM-1 e PAI-1 foram semelhantes entre os grupos. AOS se manteve estatisticamente associada ao maior DIAPS mesmo após controle para

idade, duração de doença e IMC. **Conclusão:** AOS é comum nos pacientes com SAFPt, com frequência comparável a uma população não referenciada. Pacientes com SAFPt e AOS apresentaram um maior dano acumulado pela doença e maiores níveis de FvW, o que sugere um fenótipo mais grave da SAFPt nesse contexto. Tanto o NoSAS quanto o STOP-Bang parecem ser úteis como ferramentas de rastreamento da AOS nos pacientes com SAFPt, mas o questionário de Berlim e a ESE não podem ser recomendados para esse propósito.

**Descritores:** Síndrome antifosfolípídica; anticorpos antifosfolípídeos; doenças autoimunes; trombofilia; apneia obstrutiva do sono; biomarcadores.



## ABSTRACT

Balbi GGM. *Frequency and impact of obstructive sleep apnea in thrombotic primary antiphospholipid syndrome patients [thesis]*. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2023.

### Abstract

**Introduction:** Antiphospholipid syndrome (APS) is the most common acquired thrombophilia, and obstructive sleep apnea (OSA) is a nontraditional cardiovascular risk factor, which correlates with an increased risk of cardiovascular and cerebrovascular events in the general population. Understanding its impact in patients with thrombotic primary antiphospholipid syndrome (tPAPS) may contribute to mitigate thrombosis recurrence risk in these patients. **Objective:** The primary objective was to compare clinical and laboratory differences in tPAPS patients with and without OSA, and the secondary objectives were to evaluate the frequency of OSA in patients with tPAPS and to investigate the performance of tools for OSA prediction in this scenario. **Methods:** We consecutively enrolled patients with tPAPS to undergo sleep studies using a portable monitor. OSA was defined as apnea-hypopnea index  $\geq 15$  events/hour. Frequency of OSA in tPAPS was evaluated and compared with gender, age ( $\pm 5$  years), and body-mass index ( $\pm 2$  kg/m<sup>2</sup>)-matched controls (1:3 ratio) from the Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil). Next, we tested the performance of four different tools for OSA prediction (NoSAS, STOP-Bang, Berlin questionnaire and Epworth Sleepiness Scale) in patients with tPAPS. Finally, patients with tPAPS were stratified according to OSA status and their clinical and laboratory characteristics (including damage burden measured by Damage Index for Antiphospholipid Syndrome [DIAPS] and biomarkers associated with thrombosis and endothelial activation) were compared using standard statistical procedures. **Results:** Fifty-two patients were included for analysis. Of them, 82.7% were females, with mean age of  $48 \pm 14$  years, and mean body-mass index of  $31.1 \pm 6.5$  kg/m<sup>2</sup>. Among tPAPS patients, 25% were diagnosed with OSA by sleep studies. When compared to matched controls from ELSA-Brasil (n=115), there were no significant differences in the frequencies of OSA (tPAPS: 12/42 [28.6%] vs. controls: 35/115 [30.4%], p=0.821). Among tools for OSA prediction, NoSAS had the highest area under ROC curve (AUC 0.806, CI 95% 0.672-0.939, p=0.001), followed by STOP-Bang (AUC 0.772, CI 95% 0.607-0.938, p=0.004); Berlin questionnaire and Epworth sleepiness scale were not useful in this context. Patients with comorbid tPAPS and OSA presented higher DIAPS (median 5 vs. 2, p=0.020) and higher levels of von Willebrand factor (vWF) (median 38.9 vs. 32.6, p=0.038), when compared to those without OSA. Rates of traditional cardiovascular risk factors and VCAM-1 and PAI-1 levels were similar between groups. OSA remained statistically associated with higher DIAPS, even after controlling for age, tPAPS duration and body-mass index. **Conclusion:** OSA is frequent in patients with tPAPS, with rates comparable to a non-referred population. Patients with tPAPS+OSA had

higher damage burden and higher levels of vWF, which might suggest a more severe phenotype of tPAPS in this scenario. Both NoSAS and STOP-Bang scores seem to be useful for screening OSA in these patients, but Berlin questionnaire and Epworth Sleepiness Scale cannot be recommended for this purpose.

**Descriptors:** Antiphospholipid syndrome; antiphospholipid antibodies; autoimmune diseases; thrombophilia; obstructive sleep apnea; biomarkers.

# 1. Introdução

## **1. INTRODUÇÃO**

### **1.1. Síndrome antifosfolípide**

#### **1.1.1. Aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos**

A síndrome antifosfolípide (SAF) é a trombofilia adquirida mais frequente e caracteriza-se pela ocorrência de eventos trombóticos e/ou gestacionais na presença persistente de anticorpos antifosfolípidos (aPL), notadamente o anticoagulante lúpico (LA), a anticardiolipina (aCL) IgG e/ou IgM e a anti-beta-2 glicoproteína I ( $\alpha\beta_2$ GPI) IgG e/ou IgM. (1) A SAF pode ocorrer isoladamente, recebendo a denominação de SAF primária (SAFP), ou em associação com outras doenças autoimunes, em especial o lúpus eritematoso sistêmico (LES), chamada de SAF secundária ou associada (1).

Estima-se que a sua incidência na população geral esteja entre 1 e 2 casos por 100.000 habitantes-ano, com uma prevalência de 40 a 50 casos por 100.000 habitantes (2,3).

As manifestações clínicas da SAF podem ser classificadas em trombóticas, gestacionais e não trombóticas (grupo que inclui uma série de manifestações heterogêneas que não podem ser explicadas exclusivamente por fenômenos trombóticos) (1,4,5).

Dentre as manifestações trombóticas, podemos observar eventos em qualquer leito vascular (arterial ou venoso), em vasos de qualquer calibre (macro- ou microvascular). Para que sejam incluídos nos critérios de classificação, esses eventos devem ser documentados por exames de imagem ou histopatológicos (na ausência de vasculite) (1).

Os eventos venosos são os mais frequentemente encontrados em pacientes com SAF, sendo a trombose venosa profunda (TVP) a mais comum, seguida do tromboembolismo pulmonar (TEP) (6). Já com relação aos eventos arteriais, o acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) é a manifestação trombótica mais

descrita (6). Estudos recentes estimam uma prevalência de 9 a 10% de positividade para os aPL nos pacientes com eventos venosos ou arteriais na população geral (3,7).

Com relação às manifestações gestacionais, as mais específicas da doença são a ocorrência de pré-eclâmpsia grave com insuficiência placentária, associada ou não à perda fetal, geralmente ocorrendo entre a 16<sup>a</sup> e 34<sup>a</sup> semanas de idade gestacional (5). Além disso, também podemos observar partos prematuros (<34 semanas de idade gestacional) na presença de pré-eclâmpsia, eclâmpsia ou insuficiência placentária, assim como abortamentos de repetição (perdas precoces com idade gestacional <10 semanas), crescimento intrauterino restrito, entre outros (1). De maneira análoga ao que foi previamente citado, cerca de 6 a 9% das pacientes com morbidade gestacional na população geral apresentam aPL circulantes (3,7).

Além das manifestações supracitadas, podemos observar inúmeras manifestações não trombóticas, como plaquetopenia, livedo reticular, nefropatia, valvopatia, fenômeno de Raynaud, anemia hemolítica autoimune, enxaqueca, déficit cognitivo, crises convulsivas, mielite transversa longitudinalmente extensa, coreia, entre várias outras (4,5). Várias dessas manifestações ditas não critério foram revistas e incluídas no novo critério de classificação ACR/EULAR de 2023 (5).

O Quadro 1 resume os critérios de classificação vigentes no momento da realização do presente estudo (1).

#### **Quadro 1. Critérios de classificação de Sidney para Síndrome Antifosfolípide.**

<b>Critérios clínicos</b>	
Evento trombótico	Trombose arterial, venosa ou em pequenos vasos, em qualquer tecido, confirmada por meio de imagem ou histopatologia (trombose sem inflamação vascular significativa)
Morbidade gestacional	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 ou mais perdas gestacionais com menos de 10 semanas de gestação;</li> <li>• 1 ou mais perdas com mais de 10 semana de gestação;</li> <li>• Prematuridade &lt;34 semanas por eclâmpsia, pré-eclâmpsia ou insuficiência placentária.</li> </ul>

<b>Crêterios laboratoriais</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticoagulante lúpico detectado no plasma, de acordo com as recomenda�es da <i>International Society for Thrombosis and Haemostasis</i> (8–10).</li> <li>• Anticardiolipina IgG e/ou IgM, com títulos moderados a altos (&gt; 40 GPL/MPL ou &gt; percentil 99), medido através do método de ELISA.</li> <li>• Anti-�2-glicoproteína I IgG e/ou IgM, com títulos &gt; percentil 99, medido através do método de ELISA</li> </ul>
<p>Para classificar como SAF há necessidade de preencher pelo menos 1 clínico e 1 laboratorial, presentes dentro de um intervalo <math>\leq</math> 5 anos do evento. Os aPL devem estar positivos em pelo menos 2 ocasiões com intervalo <math>\geq</math> 12 semanas.</p>

Fonte: Miyakis S, et al., 2006 (1).

O tratamento padrão da SAF consiste na anticoagula o perene com inibidores da vitamina K, associado ou não aos antiagregantes plaquetários. O grau de anticoagula o   determinado com base no tipo de evento apresentado: para eventos venosos, indica-se alvos de INR entre 2 e 3; já para os eventos arteriais, o alvo   entre 3-4 (11). O uso de anticoagulantes orais diretos (DOACs), como regra,   contraindicado para pacientes com SAF de alto risco (12,13).

### 1.1.2. Fisiopatologia da SAF

Os aPL apresentam grande importância no mecanismo fisiopatogênico da SAF. Eles participam dos eventos que culminam com as manifesta es clínicas da doença, em especial eventos trombóticos e gestacionais. Nesse sentido,   necessário que ocorra uma quebra da tolerância imunológica, com produ o de autoanticorpos por linfócitos B autorreativos. O principal alvo antig nico desses autoanticorpos   a beta-2 glicoproteína I ( $\beta_2$ GPI), em especial seu domínio I (14,15).

No entanto, modelos clínicos e animais sugerem que a presença isolada desses anticorpos não   capaz de provocar eventos trombóticos, o que levou ao desenvolvimento da teoria dos dois eventos ("*two hit hypothesis*"). O primeiro evento ("*first hit*") necessário para ocorrência das manifesta es clínicas da doença seria,

portanto, a presença persistente dos aPL. Já o segundo evento ("*second hit*") poderia ser diversas condições clínicas capazes de provocar dano e ativação endotelial, como infecções, atividade inflamatória de doenças autoimunes, estrogênios, cirurgias, imobilidade, entre outros (15,16).

A  $\beta_2$ GPI é um anticoagulante natural que mantém uma conformação circular em condições de normalidade, através da interação entre os seus domínios I e V. Dessa maneira, o domínio I, que é o epítipo principal na SAF, encontra-se críptico em situações de repouso, o que impede sua interação com os aPL. Em situações de dano endotelial causada pelos segundos eventos ("*second hit*"), a interação do domínio V com os fosfolípidios aniônicos de membrana expostos faz com que essa proteína sofra uma mudança conformacional, adotando uma nova formatação semelhante a um anzol. Com isso, o domínio I passa a ficar disponível para interagir com os aPL. A partir desse ponto, existe ativação de diversos elementos celulares, como neutrófilos, monócitos, plaquetas e as próprias células endoteliais, culminando com a liberação de citocinas inflamatórias, ativação do complemento e ocorrência de NETose. Esses eventos imunológicos são capazes de ativar a cascata de coagulação e desencadear eventos trombóticos (15,17).

Nalli *et al.* sugerem que fatores de risco cardiovascular poderiam atuar como segundos eventos ("*second hit*") na SAF, levando ao evento trombótico (18). De fato, estudos que levaram ao desenvolvimento de ferramentas preditivas de risco para recorrência trombótica na SAF (*Global Antiphospholipid Syndrome Score* – GAPSS, e sua forma ajustada - aGAPSS) demonstram que, além do perfil de aPL, a presença de hipertensão e dislipidemia contribuíram para o aumento no risco de novos eventos (19,20).

No entanto, fatores de risco cardiovascular não tradicionais, como a apneia obstrutiva do sono (AOS), nunca foram estudados na SAF.

## **1.2. Apneia obstrutiva do sono**

### **1.2.1. Definição e epidemiologia**

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é definida como a ocorrência de colapsos das vias aéreas superiores durante o sono, resultando em reduções ou cessações das ventilações, com consequente hipóxia e/ou hipercapnia arteriais significativas ou despertares (21,22).

A AOS foi descrita em um período relativamente recente da história da medicina e, segundo alguns autores, trata-se de uma das descobertas mais importantes dos últimos 50 anos dentre as condições respiratórias, devido à sua incidência, prevalência, impacto negativo na qualidade de vida e enorme impacto econômico (23,24).

A prevalência da AOS varia com a idade e pode ser estimada, de maneira conservadora, em 3% das mulheres e 9% dos homens entre 30 e 49 anos e em 9% das mulheres e 17% dos homens entre 50 e 70 anos de idade, com base nos dados da *Wisconsin Sleep Cohort (WSC)*, uma das coortes prospectivas pioneiras no estudo da doença em todo o mundo (21,25). No entanto, com o advento da pandemia de sobrepeso e obesidade, a melhora nos métodos diagnósticos e as mudanças nos critérios adotados para a definição de AOS, estudos mais recentes têm observado taxas de prevalência atuais maiores dos que as historicamente descritas (26,27). Peppard *et al.* encontraram que houve um aumento importante na prevalência de AOS entre dois períodos de tempo analisados (1988-1994 e 2007-2010) na coorte WSC, com incrementos para 14 a 55% conforme o subgrupo analisado (25). O *Sleep Heart Health Study (SHHS)*, desenvolvido nos Estados Unidos e publicado em 2002, encontrou uma prevalência de AOS moderada a grave de 25% em homens e 11% em mulheres (28). Já o estudo HypnoLaus, conduzido na Suíça e publicado em 2015, encontrou uma prevalência de AOS moderada a grave de 49,7% dos homens e 23,4% nas mulheres (29). Na população brasileira, o estudo ELSA-Brasil identificou uma prevalência de AOS em 27,3% dos sujeitos analisados (30).

---



Dentre os fatores de risco identificados para o desenvolvimento da doença, a obesidade se destaca como o mais importante em adultos, seguida do sexo masculino, anormalidades craniofaciais e idade (22,31,32). Um aumento no índice de massa corporal (IMC) em 10% se correlaciona com um aumento de risco de AOS em 6 vezes (33). De maneira análoga, pacientes do sexo masculino apresentam 2 a 3 vezes mais chances de apresentarem AOS (34–36), além de uma maior gravidade da AOS para um mesmo IMC, quando comparados com pacientes do sexo feminino (37). Ademais, o risco de AOS aumenta progressivamente dos 40 anos aos 70 anos de idade, quando atinge um platô (35,38–41).

A presença de AOS pode resultar em uma gama variada de sintomas, como sonolência diurna excessiva, sono não reparador, fadiga, insônia de manutenção, distúrbios do humor, disfunção cognitiva com esquecimentos e amnésia retrógrada, cefaleia matinal, entre outros (31,42).

Além desses sintomas, atualmente, existem evidências suficientes que demonstram que a AOS está associada a uma série de alterações metabólicas e hemodinâmicas que podem culminar com uma maior prevalência de fatores de risco cardiovascular (por exemplo, estudos sugerem forte relação de causalidade entre a presença de AOS e o desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica) (43) e com um aumento na incidência de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares de maneira independente (como doença cardíaca isquêmica, AVCi, insuficiência cardíaca, fibrilação atrial e morte súbita cardíaca) (22,31,33,34,44). Nesse sentido, diversos estudos demonstram que pacientes portadores de AOS apresentam uma significativa disfunção endotelial, com liberação de mediadores inflamatórios e aumento do estresse oxidativo. Isso resulta em um incremento de substâncias pró-coagulantes e redução das anticoagulantes, que, em associação com o comprometimento de barreira endotelial, confere um risco trombótico aumentado nesses pacientes (45).

Apesar da alta prevalência na população e do seu grande potencial mórbido, a AOS ainda é uma doença subdiagnosticada. Estima-se que cerca de 93% dos homens e 82% das mulheres portadores da doença nos Estados Unidos ainda não receberam

o diagnóstico apropriado, o que equivale a cerca de 24 milhões de pessoas (21,38,46). Dessa forma, o rastreamento ativo em pacientes com fatores de risco para AOS e naqueles com doenças cardiovasculares e cerebrovasculares estabelecidas é fundamental para que um maior número de diagnósticos seja feito de maneira correta e oportuna, objetivando uma potencial redução nos desfechos trombóticos nessas populações. Segundo um documento oficial publicado pela *American Academy of Sleep Medicine* (AASM), o diagnóstico e o tratamento efetivo da AOS é uma prioridade de saúde urgente e global (47).

### 1.2.3. Diagnóstico da AOS

O diagnóstico da AOS se baseia nos critérios propostos pela *American Academy of Sleep Medicine* (AASM) e publicados na Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono (42,48).

Os critérios da AASM para AOS levam em consideração dois pontos principais: (1) a presença de sintomas ou condições associadas à AOS e (2) o índice de apneia-hipopneia (IAH), obtido através de estudo polissonográfico ou de monitor do sono portátil.

Para que o paciente seja diagnosticado com AOS, ele deve apresentar: (a) um IAH maior ou igual a 15 eventos predominantemente obstrutivos por hora, independente da presença de sintomas, ou (b) um IAH maior ou igual a 5 na presença de sintomas ou condições associadas à AOS, conforme apresentado no Quadro 2.

#### Quadro 2. Critérios diagnósticos para AOS.

Polissonografia ou monitor de sono portátil demonstrando:
<ul style="list-style-type: none"> <li>● IAH <math>\geq 15</math> eventos respiratórios predominantemente obstrutivos por hora de sono, independente da presença de sintomas; OU</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● IAH <math>\geq 5</math> eventos respiratórios predominantemente obstrutivos por hora de sono, na presença de pelo menos 1 dos itens a seguir: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sonolência diurna, fadiga ou insônia;</li> </ul> </li> </ul>

- Despertar com apneia, engasgo ou sensação de sufocamento;
- Ronco alto, apneia observada ou ambos;
- Hipertensão arterial sistêmica, transtornos do humor, disfunção cognitiva, cardiopatia isquêmica, AVC isquêmico, insuficiência cardíaca congestiva, fibrilação atrial ou diabetes tipo 2.

**Fonte:** Rundo *et al.*, 2019. (49)

Desse modo, fica evidente que, para que o diagnóstico correto de AOS seja realizado, é fundamental a realização de exames complementares capazes de avaliar a presença de eventos respiratórios predominantemente obstrutivos durante o sono. Dentre os exames disponíveis para esse propósito, temos a polissonografia convencional realizada em clínicas de sono especializadas e a avaliação residencial com monitor de sono portátil (49), que serão detalhados na seção seguinte.

Nesse ponto, torna-se fundamental a apresentação de algumas definições importantes utilizadas neste contexto, que se encontram resumidas no Quadro 3.

**Quadro 3. Definição de eventos respiratórios relacionados à apneia obstrutiva do sono (AOS), conforme os critérios da AASM.**

	Definição
Apneia	<p>Redução na amplitude do sinal de fluxo aéreo <math>\geq 90\%</math> da linha de base, com duração maior que 10 segundos, medido através de um sensor térmico nasal. Não há necessidade de dessaturação de oxigênio relacionada ao evento.</p> <p><b>Apneia obstrutiva:</b> presença de esforço inspiratório contínuo ou aumentado durante todo o período de ausência de fluxo.</p> <p><b>Apneia central:</b> ausência de esforço inspiratório contínuo ou aumentado durante todo o período de ausência de fluxo.</p> <p><b>Apneia mista:</b> ausência de esforço inspiratório contínuo ou aumentado no início do evento de apneia, com posterior retomada do esforço respiratório ao final do período de ausência de fluxo inspiratório.</p>
Hipopneia	<p>Redução na amplitude do sinal de fluxo aéreo <math>\geq 30\%</math> da linha de base, com duração maior que 10 segundos, medido através de um sensor térmico nasal, associada a</p>

	<p>dessaturação de oxigênio <math>\geq 3\%</math> da linha de base <b>OU</b> o evento é associado a um despertar.</p> <p>A hipopneia pode ser classificada em obstrutiva ou central, de maneira opcional.</p> <p><b>Hipopneia obstrutiva:</b> presença de ronco, achatamento da curva de fluxo ou respiração paradoxal, durante o período de queda do fluxo inspiratório.</p> <p><b>Hipopneia central:</b> ausência de ronco, achatamento da curva de fluxo ou respiração paradoxal, durante o período de queda do fluxo inspiratório.</p>
Despertar relacionado a esforço respiratório (RERA)	Sequência de respirações com duração maior que 10 segundos que não atendem às definições de hipopneia, mas que apresentam alta resistência de vias aéreas superiores (roncos ou achatamento do sinal nasal de pressão inspiratória) e culminam com o despertar.

**Fonte:** Drager *et al.*, 2018 (31); Jordan *et al.*, 2014 (26); Berry *et al.*, 2016 (50).

O IAH, utilizado no diagnóstico da AOS, representa o número médio de eventos de apneias e hipopneias predominantemente obstrutivos, por hora de registro de sono do paciente (31). Assim, a fórmula para seu cálculo é a seguinte (Quadro 4):

#### **Quadro 4. Fórmula para o cálculo do índice de apneia e hipopneia (IAH).**

$$\text{IAH} = (\text{Núm. de apneias}^* + \text{Núm. hipopneias}^*) / \text{Núm. de horas de sono registradas}$$

Legenda: \*Predominantemente obstrutivos.

Além da sua importância diagnóstica, o IAH serve para classificar a AOS em diferentes estágios de gravidade:

- IAH <5: ausência de AOS;
- IAH entre 5 e 14: AOS leve;
- IAH entre 15 e 29: AOS moderada;
- IAH  $\geq 30$ : AOS grave.

Dessa maneira, podemos concluir que o diagnóstico de AOS pode ser feito em pacientes com [1] AOS leve (AIH entre 5 e 14) associada a sintomas ou comorbidades relacionadas, ou [2] AOS moderada a grave (IAH  $\geq 15$ ), independente da presença desses sintomas ou condições de base (42,48). Apesar disso, esses dois grupos possuem contribuições diferentes para o risco metabólico, hemodinâmico e cardiovascular dos pacientes acometidos (51).

No ano de 2016, o *Committee on Mild Obstructive Sleep Apnea* da *American Thoracic Society* publicou seu posicionamento a respeito do impacto da AOS leve (definida como IAH entre 5 e 14) nos desfechos cardiovasculares e neurocognitivos de longo prazo nos pacientes com esse diagnóstico (51).

No que diz respeito aos desfechos cardiovasculares, foram avaliados 5 diferentes grupos, a saber: hipertensão, eventos cardiovasculares, eventos cerebrovasculares, arritmias cardíacas e mortalidade (cardiovascular e por todas as causas). Após a análise das evidências disponíveis em estudos longitudinais de base populacional, os autores concluíram que a presença de AOS leve não se associou com um aumento no risco de eventos cardiovasculares ou de mortalidade por todas as causas, quando comparada com a ausência de AOS (IAH  $< 5$ ) (51). Desse modo, estudos mais recentes têm dado maior relevância para a presença de AOS moderada a grave (IAH  $\geq 15$ ) como possível preditor de eventos cardiovasculares relacionados a essa condição.

#### **1.2.4. Monitor de sono portátil**

A polissonografia convencional constitui uma forma multiparamétrica de avaliação e registro do sono, realizada em laboratórios de sono especificamente desenhados para esse fim. Nesse tipo de exame, diversas variáveis são analisadas, que incluem tanto aquelas destinadas a determinar o estágio do sono (como eletroencefalograma, eletro-oculograma e eletromiografia da região submentoniana) quanto aquelas relacionadas às avaliações fisiológicas relacionadas ao sono (oximetria de pulso, capnografia, fluxo aéreo nasal, esforço ventilatório,

---

eletrocardiograma e outros - por exemplo eletromiografia tibial, braquiorradial e extensores do punho). A combinação desses dados pode fornecer subsídios para o diagnóstico de diversos distúrbios relacionados ao sono, incluindo a AOS (52).

Apesar de ser considerada o padrão-ouro para avaliação de distúrbios do sono, a polissonografia convencional apresenta uma série de desvantagens que limitam o seu uso clínico mais difundido, como o alto custo para estruturação de um ambiente dedicado à sua realização, alto custo de manutenção dos aparelhos, a longa duração do exame (a ser realizado em uma clínica de sono, que precisa funcionar durante todo o período noturno), disponibilidade de agenda limitada (dependente do número de salas disponíveis para sua realização, o que gera longas filas de espera) e a necessidade de treinamento de pessoal específico para o acompanhamento do exame (24,53,54). Ademais, alguns pacientes apresentam dificuldades para dormir fora de seus lares (fenômeno conhecido como efeito de primeira noite ou *first-night effect*, capaz de alterar a estrutura e reduzir o tempo de sono) (55,56), além de esse exame realizado em laboratório não reproduzir as condições habituais de sono do paciente.

Pelos motivos acima expostos e pelo crescente reconhecimento da AOS como uma doença muito prevalente e com grande impacto cardiovascular, novas formas de avaliação do sono foram sendo desenvolvidas ao longo do tempo, com foco em monitores poligráficos portáteis, que podem ser utilizados para a realização de estudos domiciliares do sono de maneira mais acessível (57). Estima-se que a redução de custo com o uso de métodos portáteis poderia chegar a 42% (58).

A partir do desenvolvimento dessas novas modalidades, a AASM reconheceu 4 níveis de exames para o estudo dos distúrbios do sono, sendo 3 deles portáteis (57,59). As características gerais desses níveis estão resumidas no Quadro 5.

**Quadro 5. Níveis de exames para estudo do sono, de acordo com a AASM.**

	Nível I	Nível II	Nível III	Nível IV
Tipo de exame	Polissonografia	Polissonografia	Estudo	Registro

	convencional em clínica de sono	fora da clínica de sono (desassistida)	poligráfico do sono	contínuo de um ou dois parâmetros biológicos durante o sono
Portátil	Não	Sim	Sim	Sim
Parâmetros avaliados	Mínimo 7, incluindo EEG, EOG, EMG submentoniana, ECG ou FC, fluxo aéreo, esforço respiratório, SpO <sub>2</sub>	Mínimo 7, incluindo EEG, EOG, EMG submentoniana, ECG ou FC, fluxo aéreo, esforço respiratório, SpO <sub>2</sub>	Mínimo 4, incluindo ventilação (pelo menos 2 canais de movimento respiratório, ou 1 canal de movimento respiratório + fluxo aéreo), ECG ou FC, SpO <sub>2</sub>	Mínimo 1: SpO <sub>2</sub> , fluxo aéreo ou movimento do tórax
Posição corporal	Documentada ou aferida de maneira objetiva	Pode ser aferida	Pode ser aferida	Não avaliada
Movimento das pernas	EMG ou sensor de movimento (desejável, mas opcional)	Opcional	Opcional	Não
Pessoal	Necessidade de presença de técnico durante o exame	Desassistido	Desassistido	Desassistido
Intervenção	Possíveis durante o exame	Não	Não	Não

**Fonte:** Ferber *et al.*, 1994 (57); Littner *et al.*, 2005 (59).

Os monitores portáteis (ou polígrafos portáteis), quando utilizados para o estudo da AOS, recebem a denominação conjunta de testes domiciliares de apneia do sono (*home sleep apnea test*, ou HSAT – também conhecidos como monitores cardiorrespiratórios portáteis), que incluem os monitores de níveis III e IV da AASM. A acurácia diagnóstica da HSAT já foi validada em diferentes cenários clínicos, inclusive em pacientes com doença cardiovascular e cerebrovascular estabelecida (30,47,60–67). A partir desse ponto, será dado enfoque aos monitores do nível III, que serão considerados sinônimos de HSAT para o propósito desta tese.

### **1.2.5. Ferramentas para a predição do risco de AOS**

Apesar dos avanços em termos de acessibilidade produzidos com a introdução dos HSAT no armamento diagnóstico da AOS, os estudos do sono ainda são largamente indisponíveis em diversos centros no Brasil. Por esse motivo, ferramentas para prever o risco de AOS podem ser úteis na prática clínica, podendo auxiliar na seleção de pacientes que serão submetidos aos estudos diagnósticos do sono em cenários de escassez desses testes.

Atualmente, diversos escores foram desenvolvidos para esse propósito. Dentre eles, destacam-se, o questionário de Berlim (68,69), o NoSAS (70,71) e o STOP-Bang (72,73). Escala de Sonolência de Epworth (ESE), apesar de frequentemente utilizada para avaliação de pacientes com sonolência diurna, não foi desenvolvida para ser utilizada como ferramenta de predição do risco de AOS (74,75); no entanto, ela é útil na caracterização dos sintomas desses pacientes.

O questionário de Berlim é um instrumento que analisa três diferentes categorias de fatores de risco para AOS e classifica o paciente em alto risco para AOS, caso ele pontue em pelo menos 2 das 3 categorias. O STOP-Bang (*Snoring, Tiredness, Observed apnea, high blood Pressure, BMI, Age, Neck, and Gender* – tradução livre: ronco, cansaço/fadiga, apneia observada, hipertensão, obesidade, idade, circunferência cervical e sexo) e NoSAS (*Neck circumference, Obesity,*



*Snoring, Age, and Sex* – tradução livre: circunferência cervical, obesidade, ronco, idade e sexo) são escores ponderados que incluem diferentes fatores de risco para AOS, cuja pontuação final auxilia na predição de risco para AOS. A ESE é um questionário estruturado que avalia a probabilidade de cair no sono em 8 situações específicas; as respostas variam de 0 (nunca dormiria/cochilaria) a 3 (alta chance de dormir/cochilar) (máximo de 24 pontos) (74,75). Os instrumentos estão representados no Anexo C.

Apesar de terem sido estudados na população geral, a performance diagnóstica desses escores nunca foi estudada de maneira específica em pacientes com doenças autoimunes.

### 1.3. Revisão da literatura sobre AOS em pacientes com SAF

Foi realizada uma revisão de escopo utilizando uma estratégia de busca de alta sensibilidade, com o intuito de identificar publicações na literatura médica a respeito da associação entre AOS e SAF. Não houve restrição quanto ao tipo de publicação, linguagem ou ano de publicação. A última atualização da busca foi feita no dia 10/12/2022. A estratégia de busca está resumida no Quadro 6. Já os resultados encontrados nas diferentes bases de dados estão representados no Quadro 7.

**Quadro 6. Estratégia de busca de alta sensibilidade.**

Participantes (SAF)	Conceito (AOS)	Contexto
"Antiphospholipid syndrome"	"Obstructive sleep apnea"	-
"Anti-Phospholipid Syndrome"	"Obstructive sleep apnea syndrome"	
"Hughes Syndrome"	"OSAHS"	
"Antiphospholipid antibodies syndrome"	"Upper Airway Resistance Sleep Apnea Syndrome"	
"Anti-Phospholipid Antibody Syndrome"	Sleep*	
"Antiphospholipid antibodies"		
"Lupus anticoagulant"		
"Lupus coagulation inhibitor"		
"Anticardiolipin antibodies"		
"Anticardiolipin"		
"Beta 2 glycoprotein I"		
"Anticardiolipin Cofactor"		

**String 1:** "Antiphospholipid syndrome" OR "Anti-Phospholipid Syndrome" OR "Hughes Syndrome" OR "Antiphospholipid antibodies syndrome" OR "Anti-Phospholipid Antibody Syndrome" OR "Antiphospholipid antibodies" OR "Lupus anticoagulant" OR "Lupus coagulation inhibitor" OR "Anticardiolipin antibodies" OR "Anticardiolipin" OR "Beta 2 glycoprotein I" OR "Anticardiolipin Cofactor"

**String 2:** "Obstructive sleep apnea" OR "Obstructive sleep apnea syndrome" OR "OSAHS" OR "Upper Airway Resistance Sleep Apnea Syndrome" OR sleep\*

**String geral:** ("Antiphospholipid syndrome" OR "Anti-Phospholipid Syndrome" OR "Hughes Syndrome" OR "Antiphospholipid antibodies syndrome" OR "Anti-Phospholipid Antibody Syndrome" OR "Antiphospholipid antibodies" OR "Lupus anticoagulant" OR "Lupus coagulation inhibitor" OR "Anticardiolipin antibodies" OR "Anticardiolipin" OR "Beta 2 glycoprotein I" OR "Anticardiolipin Cofactor") AND ("Obstructive sleep apnea" OR "Obstructive sleep apnea syndrome" OR "OSAHS" OR "Upper Airway Resistance Sleep Apnea Syndrome" or sleep\*)

#### Quadro 7. Resultados nas principais bases de dados analisadas

Base de dados	Número de publicações encontradas
Pubmed/MEDLINE	28
BVS	21
Scopus	1416
Web of Science	30

Após a exclusão das duplicidades, foram avaliados 1412 artigos através da leitura dos seus títulos e resumos. Não foi encontrada nenhuma publicação analisando a associação entre AOS e SAF.

Sendo assim, fica evidente a necessidade da avaliação do impacto da AOS, um fator de risco cardiovascular não tradicional, em pacientes com SAF.

## **2. Objetivos**

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo primário**

Comparar as características clínicas e laboratoriais entre os portadores de SAF primária trombótica (SAFPt) com e sem AOS (IAH  $\geq 15$  eventos/hora), incluindo o dano acumulado relacionado à SAF e a determinação dos níveis séricos de marcadores relacionados à trombose e ativação endotelial (fator de von Willebrand [FvW], molécula 1 de adesão celular vascular [VCAM-1] e inibidor 1 do ativador de plasminogênio [PAI-1]).

### **2.2. Objetivos secundários**

Dentre os objetivos secundários, temos: [1] avaliar a frequência da AOS nos pacientes com SAFPt; e [2] avaliar o rendimento diagnóstico das ferramentas preditivas de AOS, quando comparados com o estudo do sono através da poligrafia portátil, visando uma abordagem mais racional da solicitação desse exame no contexto da SAF trombótica primária.

## **3. Métodos**

### **3. MÉTODOS**

#### **3.1. Desenho do estudo**

Trata-se de um estudo de coorte transversal, realizado no ambulatório de SAF da Disciplina de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

Nesse estudo, foram realizadas 3 análises. Na primeira, a frequência de AOS nos pacientes com SAFPt foi determinada e comparada com a de controles derivados do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) (76), pareados por idade, sexo e índice de massa corpórea (IMC), na proporção de 1:3. Na segunda, o rendimento diagnóstico das ferramentas de predição da probabilidade pré-teste de AOS foram avaliadas nos pacientes com SAFPt, utilizando o estudo poligráfico como padrão-ouro. Na terceira, os pacientes com SAFPt foram classificados de acordo com a presença de AOS, e suas características clínicas e laboratoriais, incluindo avaliação do dano acumulado medido pelo *Damage Index for Antiphospholipid Syndrome* (DIAPS) e determinação dos níveis séricos de biomarcadores associados a trombose e ativação endotelial, foram comparadas.

#### **3.2. Ética**

O protocolo deste estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq), sob o número CAAE 76589717.9.0000.0068. Todos os pacientes incluídos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) durante o recrutamento. Todos os procedimentos seguiram os princípios da Declaração de Helsinki e estavam de acordo com os requisitos regulatórios locais do HCFMUSP.

#### **3.3. Seleção de pacientes**

Para esse estudo, adotamos uma estratégia de amostragem por conveniência, com inclusão consecutiva dos sujeitos de pesquisa: os pacientes com diagnóstico de SAFPt que preenchiam os critérios de classificação de Sidney (1) e estavam em acompanhamento regular no ambulatório de Síndrome Antifosfolípide do HCFMUSP foram convidados, consecutivamente, para participar do estudo.

Os critérios de exclusão adotados foram: SAF primária sem eventos trombóticos documentados por imagem ou histopatologia, diagnóstico de outras doenças autoimunes sistêmicas concomitantes, presença de doença neuromuscular, suspeita de distúrbios do sono não relacionados à respiração, suspeita de síndrome de hipoventilação alveolar, abuso ou uso de altas doses de opioides e insônia grave (que limita a realização do estudo do sono).

Os controles utilizados na primeira análise deste estudo foram obtidos do ELSA-Brasil, um estudo de coorte que incluiu servidores públicos de 6 diferentes cidades e cujo objetivo era fornecer informações sobre o desenvolvimento e progressão de doenças cardiometabólicas subclínicas e clinicamente manifestas (76). A avaliação do sono foi realizada no centro de São Paulo do ELSA-Brasil e incluiu 2539 sujeitos (30,77). Os controles foram pareados por sexo, idade ( $\pm 5$  anos) e IMC ( $\pm 2$  kg/m<sup>2</sup>), na proporção de 3:1. Eles foram aleatoriamente selecionados caso >3 sujeitos da coorte ELSA-Brasil tivessem características antropométricas compatíveis com os critérios acima estabelecidos.

### **3.4. Extração dos dados**

Todos os dados relevantes para este estudo foram obtidos através da análise de prontuário eletrônico, com complementação durante as avaliações clínicas agendadas, caso necessário.

As variáveis de interesse foram: [1] dados demográficos (sexo, idade e etnia); [2] fatores de risco cardiovascular previamente diagnosticados conforme diretrizes



vigentes ou que estavam recebendo tratamento farmacológico (hipertensão arterial sistêmica (78), diabetes mellitus (79), dislipidemia (80), obesidade (81), tabagismo e valores basais de proteína C reativa previamente dosados); [3] manifestações critério da SAF (eventos arteriais, venoso, microvasculares e obstétricos); [4] manifestações não trombóticas da SAF previamente descritas no prontuário (plaquetopenia  $<100.000/\text{mm}^3$ , livedo reticular/racemoso, doença valvar relacionada à SAF, nefropatia pela SAF, fenômeno de Raynaud e anemia hemolítica autoimune); [5] perfil de aPL (LA, aCL IgG e IgM e  $\alpha\beta_2\text{GPI}$  IgG e IgM, previamente avaliados, seguindo as recomendações dos critérios de classificação (1)); [6] tipagem sanguínea ABO (pelo potencial impacto do tipo O na expressão de FvW).

Na mesma visita clínica na qual o paciente foi convidado para participar do estudo, foram coletados dados antropométricos (peso, altura, circunferências cervical, abdominal e do quadril, com posterior cálculo do IMC e da relação cintura-quadril), assim como foi realizada a avaliação da pressão arterial sistêmica e da frequência cardíaca em repouso.

Além disso, o dano acumulado pela SAF, que representa a disfunção de órgãos, sequelas ou perda funcional relacionadas às manifestações da doença, foi avaliado através do DIAPS, utilizando os procedimentos descritos por Amigo *et al.*, nas coortes de derivação e validação desta ferramenta. Quanto maior o valor do DIAPS, maior o dano acumulado e pior a qualidade de vida dos pacientes (82,83). Desse modo, ele pode ser entendido como uma avaliação de gravidade da SAF.

### **3.5. Coleta de sangue**

Todos os sujeitos de pesquisa foram submetidos à punção venosa para coleta de amostras de sangue, no mesmo dia da realização da avaliação clínica e da realização da poligrafia portátil.

As amostras de sangue foram coletadas em tubos secos e centrifugadas por 15 minutos a 3000 rpm. O soro obtido foi separado e acondicionado em *ependorfs* e

armazenado em um *freezer* a  $-70^{\circ}\text{C}$ . Posteriormente, as amostras de soro foram utilizadas para realizar a determinação dos níveis de 3 marcadores relacionados à trombose e ativação endotelial, a saber: FvW, VCAM-1 e PAI-1.

### **3.6. Exames laboratoriais**

Todas as determinações laboratoriais realizadas especificamente para esse protocolo de estudo foram conduzidas no Laboratório de Investigação em Reumatologia (LIM-17) da FMUSP. Os métodos empregados foram os seguintes:

- FvW: ELISA sanduíche (referência ab108918), quantitativo através de método colorimétrico (abcam<sup>TM</sup>, Cambridge, Reino Unido) (valores de referência: 0,625-40,0 mIU/mL);
- VCAM-1: ELISA sanduíche (referência RAB0505), quantitativo através de método colorimétrico (Sigma-Aldrich<sup>TM</sup>, Saint Louis, EUA) (valores de referência: 0,247-60,0 ng/mL);
- PAI-1: ELISA sanduíche (referência RAB0429), quantitativo através de método colorimétrico (Sigma-Aldrich<sup>TM</sup>, Saint Louis, EUA) (valores de referência: 0,102-25,0 ng/mL).

### **3.7. Avaliação da AOS**

Na visita de inclusão, foram aplicados questionários para pesquisar a presença de sonolência diurna excessiva (ESE (74,75)) e para avaliar a probabilidade pré-teste de AOS (questionário de Berlim (68,69), NoSAS (70,71) e STOP-Bang (72,73)). Os modelos utilizados estão disponíveis no Anexo 1.

O estudo da AOS nos pacientes com SAFPt e nos controles pareados do ELSA-Brasil foi realizado utilizando um polígrafo portátil (Embletta Gold, Natus Medical Inc, Ontário, Canadá). Este dispositivo é composto de: [1] central de registro dos

parâmetros, que armazena e exporta os dados coletados durante o sono para sua posterior análise utilizando um software de computador apropriado; [2] duas tiras ajustáveis posicionadas no tórax superior (imediatamente abaixo das axilas) e no abdome (sobre a cicatriz umbilical) do paciente, responsáveis por avaliar os movimentos/esforços ventilatórios dos pacientes; [3] oxímetro de pulso, para registrar os episódios de dessaturação; [4] cânula nasal, para registrar o fluxo aéreo durante a respiração/esforço ventilatório.

Durante a avaliação do paciente, as tiras torácicas e abdominais eram ajustadas de modo a ficarem bem adaptadas (nem soltas, nem apertadas demais) para cada indivíduo. Após esse procedimento, todo o aparelho era montado no paciente, de modo que ele pudesse verificar, na prática, como seria a colocação adequada no momento de se deitar para dormir. Essas informações foram repassadas, individualmente, de maneira verbal e escrita.

Apneia foi definida como uma redução  $\geq 90\%$  no fluxo aéreo basal por, no mínimo, 10 segundos. Hipopneia foi definida como uma redução  $\geq 30\%$  no fluxo aéreo basal por, no mínimo, 10 segundos, combinado com uma queda de 3% na saturação periférica de oxigênio basal. Os eventos foram classificados como obstrutivos ou centrais com base na presença ou ausência, respectivamente, de movimentos torácicos relacionados à respiração (84). Após a análise dos registros por um médico especialista, o diagnóstico de AOS foi definido como a presença de IAH  $\geq 15$ , independente da presença de sintomas (50), uma vez que AOS leve não se correlaciona de maneira consistente com um aumento no risco de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares (51). O cálculo do IAH foi realizado utilizando o tempo total de registro, em horas (50). Além disso, dados poligráficos relevantes, como SpO<sub>2</sub> e tempo total em hipoxemia (SpO<sub>2</sub>  $< 90\%$ ), também foram registrados.

### **3.8. Análise estatística**

Os dados com distribuição normal serão expressos como média  $\pm$  desvio padrão (DP), enquanto que os dados com distribuição assimétrica serão apresentados como mediana (desvio interquartilico). A normalidade foi avaliada utilizando análise gráfica e o teste de Shapiro-Wilk.

Para a primeira análise, as frequências de AOS e de sonolência excessiva diurna foram calculadas para os pacientes com SAFPt e comparadas com a dos controles pareados por sexo, idade e IMC, utilizando qui-quadrado. As medianas do IAH e da ESE foram comparados entre os grupos utilizando Mann-Whitney U.

Para a segunda análise, a performance das ferramentas preditivas de AOS nos pacientes com SAF foram avaliadas utilizando a área sob a curva ROC (AUC) para NoSAS, STOP-Bang e ESSE, e qui-quadrado para o questionário de Berlim. A sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo, razões de verossimilhanças positiva e negativa e acuraria também foram analisadas. O melhor ponto de corte para o NoSAS, STOP-Bang e ESE para os pacientes com SAF foi definido utilizando o índice de Youden.

Para a terceira análise, os pacientes foram classificados em dois grupos conforme o resultado da polissonografia: presença ou ausência de AOS. Esses grupos foram comparados utilizando qui-quadrado e teste exato de Fisher para variáveis categóricas (conforme apropriado), teste T de Student para variáveis contínuas com distribuição normal e o teste de Mann-Whitney U para variáveis contínuas com distribuição assimétrica.

O nível de significância estatística foi definido em 5% (bicaudado). As análises foram realizadas utilizando o pacote estatístico SPSS 22.0 (Chicago, Illinois).

## 4. Resultados

## **4. RESULTADOS**

### **4.1. Seleção dos pacientes**

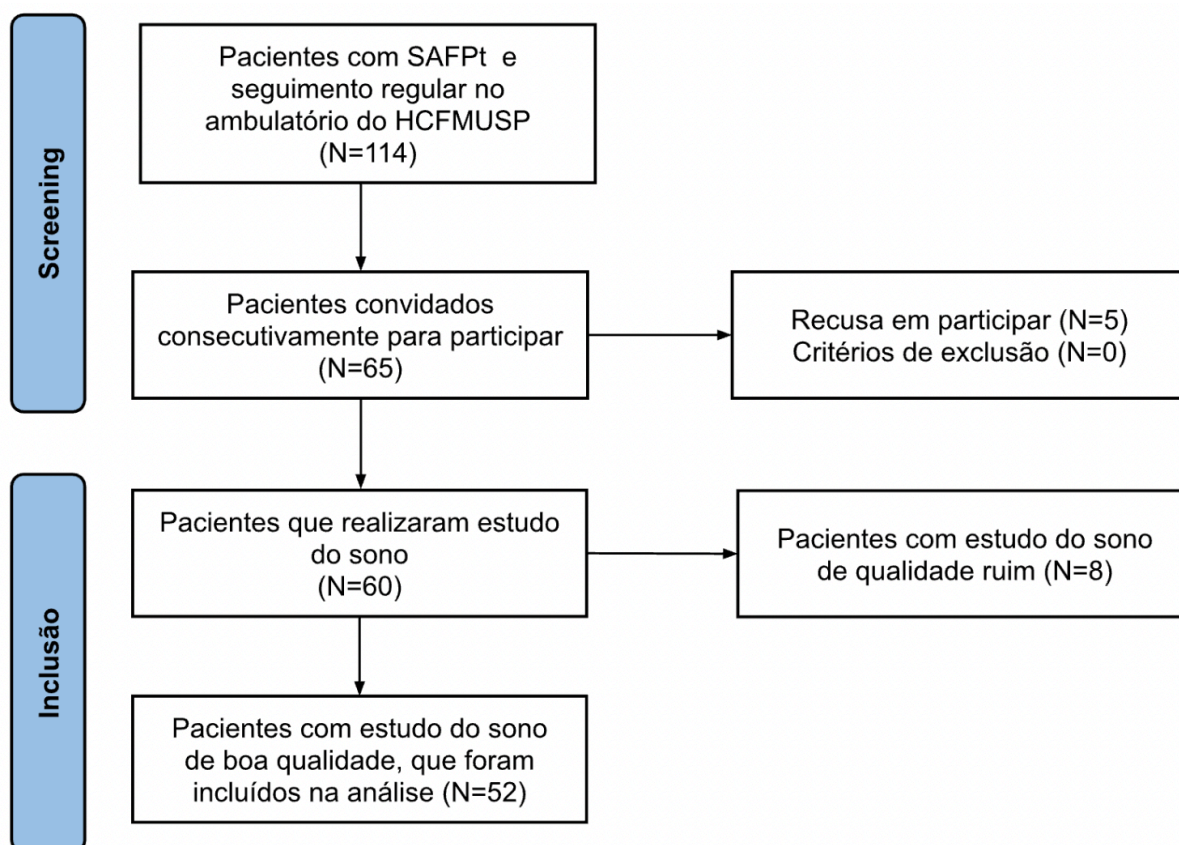
Durante o período de realização do estudo (Março de 2018 a Fevereiro de 2020), 114 pacientes portadores de SAFPt estavam em acompanhamento regular no ambulatório de SAF do HCFMUSP. Desses, 65 foram convidados, consecutivamente a participar do estudo; houve recusa de cinco pacientes (9,2% dos convites). As características demográficas dos sujeitos que se recusaram a participar foram estatisticamente semelhantes às dos que aceitaram (45,2±15,3 anos, 60% sexo feminino e 80% brancos).

Devido ao advento da pandemia da COVID-19, a potencial interferência nos marcadores de trombose e ativação endotelial pelo SARS-CoV-2, a necessidade de distanciamento social, o risco biológico de armazenamento de amostras potencialmente contaminadas pelo vírus e a ausência de provisionamento de recursos para inclusão de testagem universal com RT-PCR para SARS-CoV-2, o recrutamento foi encerrado após a inclusão do paciente de número 60. Durante todo o processo de inclusão, os pacientes foram consecutivamente convidados de acordo com suas consultas clínicas, de modo a reduzir o risco de viés de seleção.

Dos 60 pacientes que realizaram o estudo poligráfico do sono, 8 apresentaram falhas de captura que impossibilitaram a sua interpretação, mesmo após repetição, e, portanto, foram excluídos. Assim, 52 pacientes com SAFPt foram incluídos neste estudo. O fluxograma de inclusão encontra-se representado na Figura 1.

Para a primeira análise do presente estudo, foram incluídos 115 controles derivados do banco de dados do ELSA-Brasil, que foram pareados com 42 pacientes da nossa coorte de SAFPt (devido à baixa idade na nossa coorte, 10 pacientes com SAFPt não conseguiram ser pareados e 7 foram pareados com <3 controles).

Figura 1. Fluxograma de inclusão dos pacientes com SAF no estudo.



#### 4.2. Características gerais da população de SAF

Dos 52 pacientes com SAF incluídos no estudo após análise dos dados poligráficos do sono, 82,7% eram do sexo feminino e 76,9% eram brancos. A idade média foi de  $47,7 \pm 14,1$  anos, com duração mediana de doença de 16 (10,3-20,0) anos.

Com relação às características clínicas da SAF, os eventos venosos foram os mais frequentes, acometendo 69,2% dos pacientes. As trombooses arteriais ocorreram em 40,4% dos casos. As manifestações não critério mais frequentes foram o livedo (42,3%), fenômeno de Raynaud (34,6%) e plaquetopenia (17,3%). Já do ponto de vista laboratorial, o aPL mais frequente foi o LA (92,3%), com 31,3% de tripla positividade para os aPL.

Os fatores de risco cardiovasculares estavam presentes em boa parte dos sujeitos: hipertensão arterial sistêmica em 44,2%, diabetes em 15,4%, dislipidemia em 51,9% e obesidade em 51,9%.

O DIAPS mediano foi de 3 (1,0-5,5), indicando um alto dano acumulado em nossa coorte (83,85).

As características basais dos pacientes incluídos no estudo encontram-se resumidas na Tabela 1.

**Tabela 1. Características basais da população de SAFPt incluída no estudo (n=52).**

<b>Características demográficas</b>	
Sexo feminino	43 (82,7%)
Cor branca	40 (76,9%)
Idade (anos) (média ± desvio padrão)	47,7±14,1
Duração da SAF (anos)	16,0 (10,3-20,0)
IMC	31,1±6,5
<b>Fatores de risco cardiovascular</b>	
Hipertensão	23 (44,2%)
Diabetes	8 (15,4%)
Dislipidemia	27 (51,9%)
Obesidade	27 (51,9%)
Tabagismo (atual ou prévio)	22 (42,3%)
Consumo de álcool atual	5 (9,6%)
<b>Manifestações trombóticas e gestacionais</b>	
Eventos arteriais	21 (40,4%)



**Resultados**

AVCi	17 (32,7%)
Infarto agudo do miocárdio	2 (3,9%)
Número de eventos arteriais por paciente	Média 0,5±0,8 Mediana 0 (0-0)
Eventos venoso	36 (69,2%)
Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica	3 (7,7%)
Número de eventos venosos por paciente	Média 1,3±1,4 Mediana 1 (0-2)
Número total de eventos trombóticos	Média 1,9±1,3 Mediana 1 (1-2)
Eventos microvasculares	1 (1,9%)
Eventos obstétricos (n=43*)	24 (55,8%)
<b>Manifestações não trombóticas</b>	
Plaquetopenia	9 (17,3%)
Livedo	22 (42,3%)
Valvopatia associada aos aPL	3 (5,8%)
Fenômeno de Raynaud	18 (34,6%)
Anemia hemolítica autoimune	2 (3,8%)
<b>Perfil de aPL</b>	
LA	48 (92,3%)
aCL	27 (51,9%)
aβ <sub>2</sub> GPI (n=48**)	21 (43,8%)
Categorias de aPL (n=48**)	IA: 15 (31,3%) IB: 13 (27,1%) IIA: 18 (37,5%) IIB: 2 (0,4%)

IIC: 0

<b>Tratamento</b>	
Varfarina	49 (94,2%)
HBPM	3 (5,8%)
AAS	5 (9,6%)
Estatina	22 (42,3%)
Hidroxicloroquina	20 (38,5%)
<b>Escores da SAF</b>	
aGAPSS (n=48** - 4 pacientes sem resultados de a $\beta$ <sub>2</sub> GPI)	9,0 (8,0-13,0)
DIAPS	3,0 (1,0-5,5)
Alto dano acumulado (DIAPS $\geq$ 3)	22 (42,3%)

Legenda: \*Apenas sexo feminino com passado de gestação; \*\*4 pacientes não possuíam dosagem de a $\beta$ <sub>2</sub>GPI. Categorias de aPL: IA – tripla positividade, IIB – dupla positividade, IIA – LA isolado, IIB – aCL isolado, IIIB - a $\beta$ <sub>2</sub>GPI isolado. Abreviaturas: AAS – ácido acetilsalicílico, aCL – anticardiolipina, aGAPSS – *adjusted Global AntiPhospholipid Syndrome Score*, aPL – anticorpos antifosfolípide, AVCi – acidente vascular cerebral isquêmico, a $\beta$ <sub>2</sub>GPI – anti-beta-2 glicoproteína I, HBPM – heparina de baixo peso molecular, IMC – índice da massa corpórea, IQR – *interquartile range* ou desvio interquartilício, LA – anticoagulante lúpico, DIAPS – *Damage Index for AntiPhospholipid Syndrome*, SAF – síndrome antifosfolípide.

#### **4.3. Avaliação do sono dos pacientes com SAF e comparação com controles pareados, provenientes de uma grande coorte de base populacional não referenciada**

Após a realização do estudo poligráfico do sono dos pacientes com SAF utilizando HSAT, foi encontrada uma frequência de AOS de 25% (13/52). Desses, 5

(38,5%) apresentaram AOS grave (IAH  $\geq 30$ ). Todas as variáveis poligráficas de interesse estão descritas na Tabela 2.

Com relação às características clínicas do grupo controle, 80% eram do sexo feminino, com idade média de  $53,6 \pm 9,4$  anos e IMC médio de  $31,5 \pm 6,3$  kg/m<sup>2</sup>. Pacientes com SAFPt apresentaram mais dislipidemia que os controles (51,9% vs. 23,5%,  $p < 0,001$ ); no entanto, as taxas de hipertensão (44,2% vs. 29,6%,  $p = 0,064$ ) e de diabetes (15,4% vs. 13,9%,  $p = 0,802$ ) foram semelhantes entre os grupos. Estratificando os sujeitos pela presença de AOS, as características demográficas foram semelhantes entre os pacientes com SAFPt e os controles: idade  $56,9 \pm 10,7$  vs.  $56,7 \pm 9,4$  anos,  $p = 0,601$ ; sexo feminino 69,2% vs. 65,7%,  $p = 0,790$ ; e IMC  $34,3 \pm 8,4$  vs.  $35,1 \pm 6,4$  kg/m<sup>2</sup>,  $p > 0,0999$ . As taxas de comorbidades foram as seguintes: hipertensão 61,5% vs. 45,7%,  $p = 0,330$ ; diabetes 23,1% vs. 28,6%,  $p = 0,703$ ; e dislipidemia 61,5% vs. 31,4%,  $p = 0,058$ .

As frequências de AOS foram semelhantes entre os pacientes com SAFPt e os controles (28,6% vs. 30,4%,  $p = 0,821$ ). O IAH também não diferiu entre eles: 8,7 (4,3-14,1) vs. 10,8 (4,5-17,3),  $p = 0,879$ . No entanto, chamou atenção o fato de os pacientes com SAFPt apresentarem menor frequência de sonolência diurna excessiva que os controles (26,8% vs. 47,0%,  $p = 0,025$ ), com menores valores no ESE (6 [IQR 3,0-11,0] vs. 10 [IQR 7,0-15,0],  $p < 0,001$ ).

**Tabela 2. Variáveis poligráficas de interesse, obtidas no HSAT.**

Variável	População total N=52	Presença de AOS (IAH $\geq 15$ ) n=13	Ausência de AOS (IAH $< 15$ ) n=39	p-valor
IAH	$14,2 \pm 17,5$	$36,8 \pm 23,0$	$6,7 \pm 3,6$	N/A
Tempo total de registro (min)	$432,8 \pm 88,4$	$407,9 \pm 93,5$	$441,0 \pm 86,3$	0,326

**Resultados**

SpO <sub>2</sub> mínima	84,0 (78,3-90,0)%	75,0 (72,0-82,0)%	86,0 (81,0-90,0)%	<b>0,001<sup>a</sup></b>
Tempo total em hipoxemia (SpO <sub>2</sub> <90%) (min)	5,7 (0,1-25,8)	48,9 (13,7-152,2)	1,1 (0,0-12,7)	<b>&lt;0,001<sup>b</sup></b>
Índice de dessaturação de O <sub>2</sub>	7,7 (3,6-15,2)	26,8 (20,6-42,4)	5,2 (3,0-9,4)	<b>&lt;0,001<sup>c</sup></b>
ESE – mediana (IQR)	6,0 (3,0-11,0)	10,0 (4,0-14,0)	6,0 (3,0-11,0)	0,278
Sonolência diurna excessiva	18 (34,6%)	8 (38,5%)	10 (25,6%)	0,487

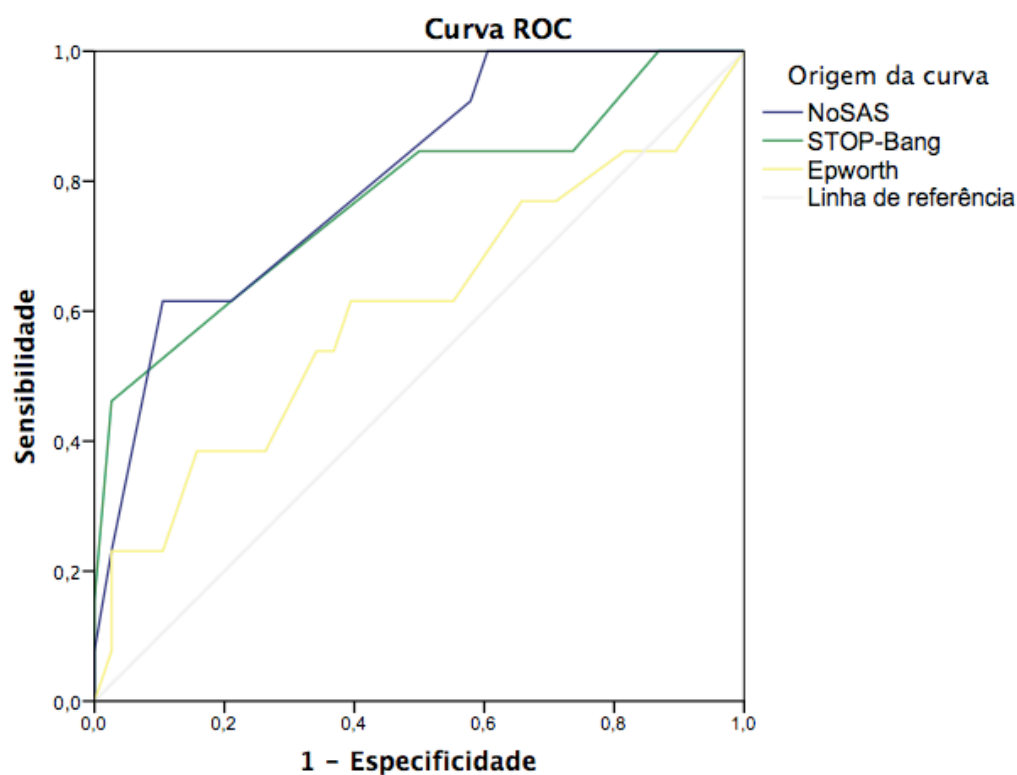
Legenda: <sup>a</sup>Mann-Whitney U=93,5, n<sub>1</sub>=39, n<sub>2</sub>=13, p=0,01, bicaudado, <sup>b</sup>Mann-Whitney U=63,0, n<sub>1</sub>=39, n<sub>2</sub>=13, p<0,001, bicaudado, <sup>c</sup>Mann-Whitney U=0,0, n<sub>1</sub>=39, n<sub>2</sub>=13, p<0,001, bicaudado. Abreviaturas: ESE – escala de sonolência de Epworth; IAH – índice de apneia-hipopneia; IQR – *interquartile range* ou desvio interquartilico; min – minutos; O<sub>2</sub> – oxigênio; SpO<sub>2</sub> – saturação periférica de oxigênio.

#### 4.4. Avaliação da performance diagnóstica das ferramentas preditivas de AOS nos pacientes com SAF

Na análise da AUC, NoSAS apresentou a melhor performance (AUC 0,806, IC95% 0,672-0,939, p=0,001), seguido do STOP-Bang (AUC 0,772, IC95% 0,607-0,938, p=0,004) (Figura 2 e Tabela 3). A ESE não apresentou diferenças estatisticamente significativas em relação à linha de referência).

As taxas dos pacientes com SAF que foram classificados como alto risco no questionário de Berlim foram semelhantes entre os pacientes com e sem AOS (69,2% vs. 60,5%, p=0,743).

**Figura 2. Avaliação da performance diagnóstica das ferramentas preditivas de AOS, nos pacientes com SAFPt.**



**Tabela 3. Avaliação da área sob a curva das diferentes ferramentas preditivas de AOS em pacientes com SAFPt.**

Ferramentas preditivas	AUC	Erro padrão	p-valor	Limite inferior (IC95%)	Limite superior (IC95%)
Escala de sonolência de Epworth	0,601	0,100	0,280	0,406	0,797
NoSAS	0,806	0,068	<b>0,001</b>	0,672	0,939

**Resultados**

STOP-Bang	0,772	0,084	<b>0,004</b>	0,607	0,938
-----------	-------	-------	--------------	-------	-------

Legenda: AUC – área sob a curva ROC (*area under ROC curve*), IC95% - intervalo de confiança 95%, NoSAS – *Neck circumference, Obesity, Snoring, Age, and Sex*, STOP-Bang – *Snoring, Tiredness, Observed apnea, high blood Pressure, Body mass index, Age, Neck circumference, and Gender*.

Para a definição do melhor ponto de corte para os escores analisados, os escores NoSAS e STOP-Bang (únicos que apresentaram  $p < 0,05$  na análise da AUC) foram analisados individualmente.

Com relação ao NoSAS, a análise de sensibilidade, especificidade e 1-especificidade para cada ponto de corte possível está representada na Tabela 4.

**Tabela 4. Análise da sensibilidade e especificidade dos diferentes pontos de corte para o escore NoSAS, em pacientes com SAFPt.**

Pontos de corte	Sensibilidade	Especificidade	1 - Especificidade
NoSAS $\geq 1$	1,0	0,053	0,947
NoSAS $\geq 2$	1,0	0,053	0,947
NoSAS $\geq 3$	1,0	0,105	0,895
NoSAS $\geq 4$	1,0	0,184	0,816
NoSAS $\geq 5$	1,0	0,211	0,789
NoSAS $\geq 6$	1,0	0,395	0,605
NoSAS $\geq 7$	0,846	0,421	0,579
NoSAS $\geq 8$	0,615	0,789	0,211
NoSAS $\geq 9$	0,615	0,789	0,211
NoSAS $\geq 10$	0,615	0,895	0,105

**Resultados**

NoSAS $\geq 11$	0,615	0,895	0,105
NoSAS $\geq 12$	0,231	0,974	0,026
NoSAS $\geq 13$	0,231	0,974	0,026
NoSAS $\geq 14$	0,231	0,974	0,026
NoSAS $\geq 15$	0,231	0,974	0,026
NoSAS $\geq 16$	0,077	1,0	0
NoSAS $\geq 17$	0,077	1,0	0

O ponto de corte habitualmente utilizado para o NoSAS é de 8 pontos ou mais. No entanto, na coorte de SAFPt, o valor de corte de 10 ou mais demonstrou apresentar uma melhor relação entre sensibilidade e especificidade.

Já para o escore STOP-Bang, a análise de sensibilidade, especificidade e 1-especificidade para cada ponto de corte possível está representada na Tabela 5.

**Tabela 5. Análise da sensibilidade e especificidade dos diferentes pontos de corte para o escore STOP-Bang, em pacientes com SAFPt.**

Pontos de corte	Sensibilidade	Especificidade	1 - Especificidade
STOP-Bang $\geq 1$	1,0	0,132	0,868
STOP-Bang $\geq 2$	0,846	0,263	0,727
STOP-Bang $\geq 3$	0,846	0,525	0,475
STOP-Bang $\geq 4$	0,615	0,789	0,211
STOP-Bang $\geq 5$	0,462	0,974	0,026

**Resultados**

STOP-Bang $\geq 6$	0,154	1,0	0
STOP-Bang $\geq 7$	0,07	1,0	0

Em nossa coorte de SAFPt, o valor de corte do STOP-Bang de 5 ou mais demonstrou a melhor relação entre sensibilidade e especificidade.

A Tabela 6 resume a performance diagnóstica da ESE e das ferramentas preditivas de AOS.

**Tabela 6. Análise da performance diagnóstica dos escores preditivos de AOS e da ESE, conforme pontos de corte selecionados através do índice de Youden.**

Ponto de corte	Sens.	Espec.	Acurácia	VPP	VPN	LR+	LH-
NoSAS $\geq 10$	61,5%	89,5%	82,4%	66,7%	87,2%	5,85	0,43
STOP-Bang $\geq 5$	46,2%	97,4%	84,3%	85,7%	84,1%	17,54	0,55
ESE $\geq 12$	38,5%	84,2%	72,6%	45,5%	80,0%	2,44	0,73
Questionário de Berlim – alta probabilidade	69,2%	39,5%	47,1%	28,1%	78,9%	1,14	0,78

Legenda: Sens. - sensibilidade, Espec. - especificidade, VPP - valor preditivo positivo, VPN - valor preditivo negativo, LR+ - razão de verossimilhança positiva, LR- - razão de verossimilhança negativa.



#### 4.5. Comparação das características clínicas e laboratoriais dos pacientes com SAF na presença e ausência de AOS

Os pacientes com SAFPT e AOS eram, na média, mais velhos que os pacientes sem AOS ( $44,6 \pm 13,8$  vs.  $56,9 \pm 10,7$ ,  $p=0,006$ ). No entanto, outras diferenças esperadas não foram observadas em nossa população de estudo: não houve diferenças estatisticamente significativas no que diz respeito ao sexo (sexo feminino 69,2 vs. 87,2%,  $p=0,138$ ), diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica (61,5 vs. 38,5%,  $p=0,147$ ) e obesidade (61,5 vs. 48,7%,  $p=0,423$ ). A comparação entre os dois grupos encontra-se resumida na Tabela 7.

**Tabela 7. Comparação das características clínicas e perfil de aPL entre pacientes com e sem AOS.**

Variável	Presença de AOS (IAH $\geq 15$ ) n=13	Ausência de AOS (IAH $< 15$ ) n=39	p-valor
<b>Características demográficas</b>			
Sexo (feminino)	9 (69,2%)	34 (87,2%)	0,138
Etnia (branco)	12 (92,3%)	28 (71,8%)	0,128
Idade (anos) (média $\pm$ DP)	$56,9 \pm 10,7$	$44,6 \pm 13,8$	<b>0,006<sup>a</sup></b>
Duração da SAF (anos)	23,0 (14,5-30,0)	15,0 (9,0-18,0)	<b>0,007<sup>b</sup></b>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	$34,3 \pm 8,4$	$30,0 \pm 5,4$	0,106
<b>Fatores de risco cardiovasculares tradicionais</b>			
Hipertensão	8 (61,5%)	15 (38,5%)	0,147
Diabetes mellitus	3 (23,1%)	5 (12,8%)	0,396
Dislipidemia	8 (61,5%)	19 (48,7%)	0,423
Obesidade	8 (61,5%)	19 (48,7%)	0,423

**Resultados**

Tabagismo	6 (46,2%)	16 (41,0%)	0,797
Etilismo	2 (15,4%)	3 (7,7%)	0,589
<b>Manifestações trombóticas</b>			
Eventos arteriais	8 (61,5%)	13 (33,3%)	0,073
AVCi	5 (38,5%)	12 (30,8%)	0,609
Infarto agudo do miocárdio	0	2 (5,1%)	>0,999
Número de eventos arteriais por paciente	Média 0,62±0,51 Mediana 1 (0-1)	Média 0,51±0,88 Mediana 0 (0-0)	0,212
Eventos venosos	9 (69,2%)	27 (69,2%)	>0,999
Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica	0	3 (7,7%)	0,564
Número de eventos venosos por paciente	Média 1,23±1,24 Mediana 1 (0-2)	Média 1,33±1,51 Mediana 1 (0-2)	0,982
Número total de eventos trombóticos por paciente	Média 1,85±0,98 Mediana 1 (1-2)	Média 1,85±1,37 Mediana 1 (1-2)	0,592
Eventos microvasculares	0	1 (2,6%)	>0,999
Eventos obstétricos (n=43*)	4/9 (44,4%)	20/34 (58,8%)	0,710
<b>Manifestações não trombóticas</b>			
Plaquetopenia	1 (7,7%)	8 (20,5%)	0,420
Livedo	7 (53,8%)	15 (38,5%)	0,366
Valvopatia associada aos aPL	1 (7,7%)	2 (5,1%)	0,604
Fenômeno de Raynaud	6 (46,2%)	12 (30,8%)	0,502
Anemia hemolítica autoimune	0	2 (5,1%)	>0,999
<b>Perfil de aPL</b>			

**Resultados**

LA	13 (100,0%)	35 (89,7%)	0,561
aCL	4 (30,8%)	23 (59,0%)	0,078
a $\beta_2$ GPI (n=48**)	4 (30,8%)	17/35 (48,6%)	0,269
Categorias de aPL (n=48**)	IA: 3 (23,1%) IB: 2 (15,4%) IIA: 8 (61,5%) IIB: 0 IIC: 0	IA: 12/35 (34,3%) IB: 11/35 (31,4%) IIA: 10/35 (28,6%) IIB: 2/35 (5,7%) IIC: 0	0,189
<b>Tratamento</b>			
Varfarina	11 (84,6%)	38 (97,4%)	0,151
HBPM	2 (15,4%)	1 (2,6%)	0,151
AAS	1 (7,7%)	4 (10,3%)	>0,999
Estatina	6 (46,2%)	16 (41,0%)	0,746
Hidroxicloroquina	4 (30,8%)	16 (41,0%)	0,510
<b>Escores da SAF</b>			
aGAPSS (n=48**) (mediana [IQR])	8 (7-12)	10 (8-13)	0,200
DIAPS (mediana [IQR])	5 (2,5-9,5) Média 5,5 $\pm$ 3,5	2 (1-5) Média 3,2 $\pm$ 2,8	<b>0,020<sup>c</sup></b>
DIAPS $\geq$ 3	7 (53,8%)	15 (38,5%)	0,092

Legenda: <sup>a</sup>Mann-Whitney U=123,5, n<sub>1</sub>=39, n<sub>2</sub>=13, p=0,006, bicaudado, <sup>b</sup>Mann-Whitney U=, <sup>c</sup>Mann-Whitney U=145,5, n<sub>1</sub>=39, n<sub>2</sub>=13, p=0,020, bicaudado. \*Apenas sexo feminino com passado de gestação; \*\*4 pacientes não possuíam dosagem de a $\beta_2$ GPI. Categorias de aPL: IA – tripla positividade, IIB – dupla positividade, IIA – LA isolado, IIB – aCL isolado, IIB – a $\beta_2$ GPI isolado. Abreviaturas: AAS – ácido acetilsalicílico, aCL – anticardiolipina, aGAPSS – *adjusted Global AntiPhospholipid Syndrome Score*, aPL – anticorpos antifosfolípide, a $\beta_2$ GPI – anti-beta-2 glicoproteína I, HBPM – heparina de baixo peso molecular, IQR – *interquartile range* ou desvio interquartilico, LA – anticoagulante lúpico, DIAPS – *Damage Index for AntiPhospholipid Syndrome*.

No que diz respeito à avaliação antropométrica dos pacientes, os pacientes com AOS apresentaram maior circunferência cervical, maior circunferência abdominal e maior relação cintura-quadril, como esperado. Apesar disso, o IMC entre os grupos foi semelhante. O grupo com AOS apresentou também maior pressão arterial sistólica média do que o grupo sem AOS, porém ambos os grupos apresentaram medianas abaixo de 140 mmHg (fora da faixa de hipertensão), no momento da avaliação clínica. A Tabela 8 resume os dados avaliados, bem como sua comparação entre grupos.

**Tabela 8. Avaliação dos dados antropométricos associados à AOS nos pacientes com SAFPt.**

<b>Variável</b>	<b>População total N=52</b>	<b>Presença de AOS (IAH ≥15) n=13</b>	<b>Ausência de AOS (IAH &lt;15) n=39</b>	<b>p-valor</b>
Circunferência cervical (cm)	35,0 (32,0-38,0)	36,0 (35,0-40,4)	35,0 (32,0-37,6)	<b>0,037<sup>a</sup></b>
Circunferência abdominal (cm)	96,0 (88,5-102,0)	105,0 (99,0-115,5)	94,0 (83,8-97,3)	<b>0,001<sup>b</sup></b>
Circunferência do quadril (cm)	107,5 (99,0-115,8)	113,0 (103,5-126,5)	107,0 (97,0-114,5)	0,156
Relação cintura-quadril	0,88±0,08	0,93±0,07	0,86±0,07	<b>0,015<sup>c</sup></b>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	31,1±6,5	34,3±8,4	30,0±5,4	0,106
Pressão arterial sistólica (mmHg)	122,0 (166,0-138,5)	138,0 (119,5-158,0)	121,5 (116,0-132,0)	<b>0,025<sup>d</sup></b>
Pressão arterial diastólica (mmHg)	74,0 (66,0-81,5)	77,0 (65,5-90,5)	74,0 (66,0-80,0)	0,358

---

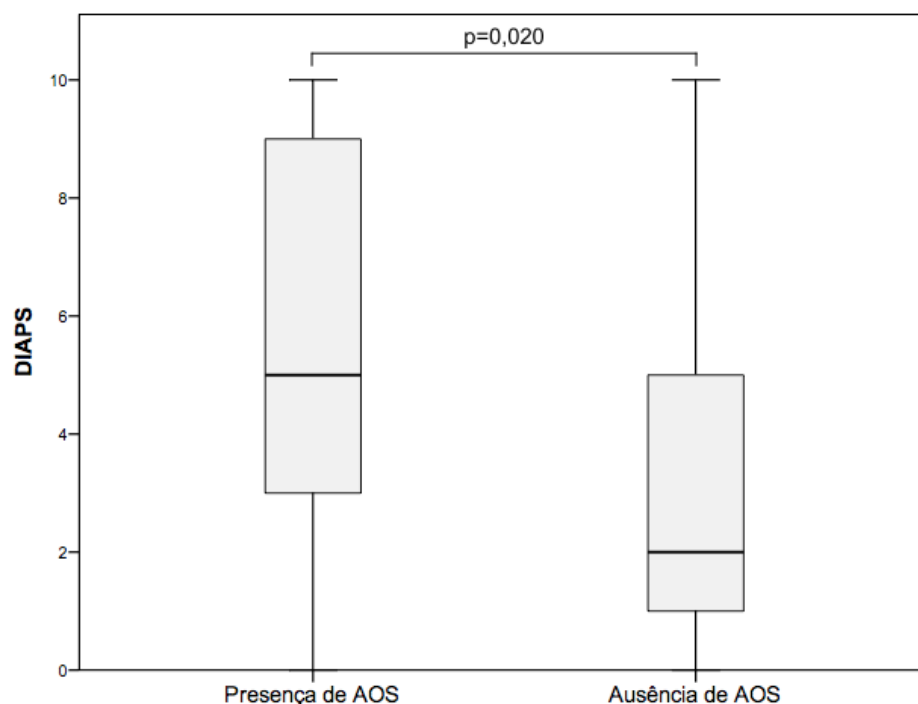
Frequência cardíaca (bpm)	80,0 (74,0-91,0)	76,0 (73,0-92,0)	80,0 (80,0-90,5)	0,537
---------------------------	------------------	------------------	------------------	-------

---

<sup>a</sup>Mann-Whitney U=151,0, n<sub>1</sub>=39, n<sub>2</sub>=13, p=0,037, bicaudado, <sup>b</sup>Mann-Whitney U=91,0, n<sub>1</sub>=39, n<sub>2</sub>=13, p=0,001, bicaudado, <sup>c</sup>Mann-Whitney U=131,0, n<sub>1</sub>=39, n<sub>2</sub>=13, p=0,015, bicaudado, <sup>d</sup>Mann-Whitney U=143,5, n<sub>1</sub>=39, n<sub>2</sub>=13, p=0,025, bicaudado. Abreviaturas: AOS – apneia obstrutiva do sono; IAH – índice de apneia-hipopneia; IMC – índice de massa corporal.

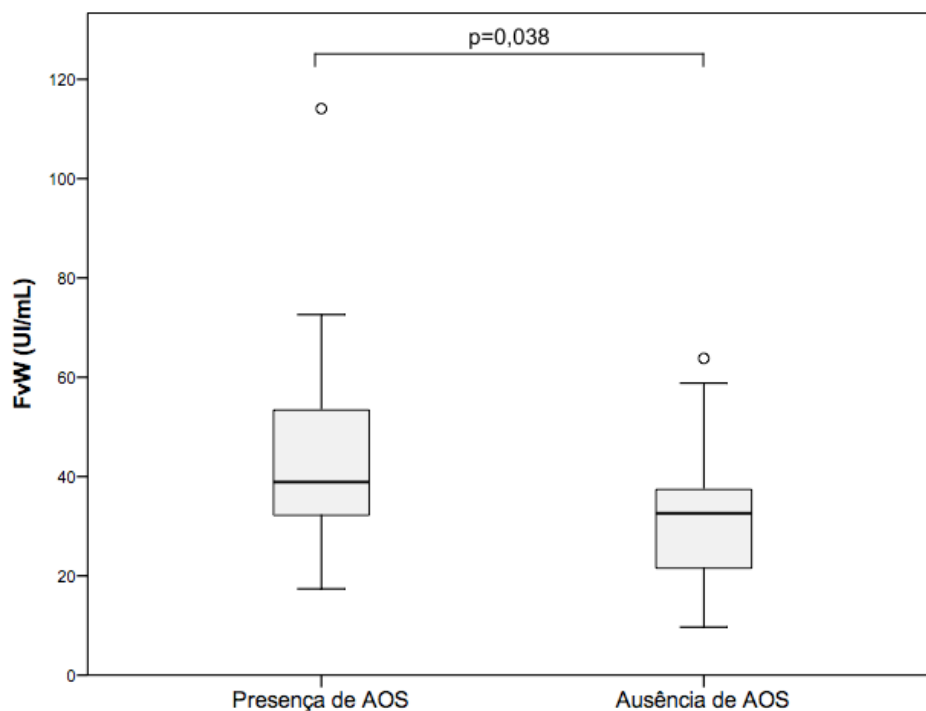
Um dado interessante é que os pacientes com SAFPt e AOS apresentaram um maior dano acumulado pela SAF, avaliado através do DIAPS, quando comparados aos pacientes com SAFPt sem AOS (mediana DIAPS 5,0 (2,5-9,5) vs. 2,0 (1,0-5,0); Mann-Whitney U=145,5, n<sub>1</sub>=39, n<sub>2</sub>=13, p=0,020, bicaudado); a representação gráfica desses resultados encontra-se na Figura 3. Na análise de pacientes com alto dano acumulado, uma maior proporção de pacientes com AOS apresentaram DIAPS ≥3, porém sem diferença estatisticamente significativa (53,8 vs. 38,5%, p=0,092). Na análise multivariada (incluindo DIAPS, idade, duração da SAF e IMC), tanto os maiores escores no DIAPS (OR 1,29, IC95% 1,02-1,64, p=0,036) quanto a maior duração da SAF (OR 1,11, IC95% 1,02-1,22, p=0,017) se mantiveram estatisticamente associados com a presença de AOS.

**Figura 3. Comparação do dano acumulado (avaliado através do DIAPS) entre os pacientes com SAFPt, na presença ou ausência de AOS.**



Com relação aos marcadores séricos relacionados ao risco trombótico e à ativação endotelial, foi observado que os pacientes com AOS apresentavam valores de FvW estatisticamente superiores aos dos pacientes sem AOS (mediana 38,9 (26,45-56,3) mUI/mL com AOS vs. 32,6 (20,4-38,3) mUI/mL sem AOS; Mann-Whitney  $U=155,5$ ,  $n_1=39$ ,  $n_2=13$ ,  $p=0,038$ , bicaudado), conforme apresentado na Figura 3. Não houve diferença estatisticamente significativa na proporção de pacientes com tipo sanguíneo O entre os grupos: 25% (3/12) com AOS vs. 38,2% (13/34) sem AOS,  $p=0,498$ .

**Figura 4. Comparação entre os níveis séricos de fator de von Willebrand em pacientes com SAFPt, na presença ou ausência de AOS.**



Já os níveis séricos de VCAM-1 (mediana 6 (5-7) com AOS vs. 4 (5-7) sem AOS; Mann-Whitney  $U=197,5$ ,  $n_1=13$ ,  $n_2=39$ ,  $p=0,277$ , bicaudado) e de PAI-1 (mediana 4 (3-4,5) vs. 3 (3-4); Mann-Whitney  $U=238,0$ ,  $n_1=13$ ,  $n_2=39$ ,  $p=0,838$ , bicaudado) foram estatisticamente semelhantes entre os grupos, assim como os níveis basais de PCR (mediana 5,7 (3,1-8,55) mg/L com AOS vs. 4,9 (1,85-7,1) mg/L sem AOS; Mann-Whitney  $U=225,5$ ,  $n_1=13$ ,  $n_2=39$ ,  $p=0,554$ , bicaudado).

## **5. Discussão**



## 5. DISCUSSÃO

Nos últimos anos, a importância do estudo da AOS vem crescendo em diferentes populações. Apesar desse crescente interesse, a frequência e o impacto da AOS nunca haviam sido avaliados na SAF, até o momento. Neste estudo, foi identificado que a frequência AOS nos pacientes com SAFPt é alta, comparável com as altas frequências recentemente relatadas na população geral. Além disso, descrevemos o potencial efeito negativo da AOS na expressão fenotípica da SAFPt, representado por um maior dano acumulado e maiores níveis séricos de FvW naqueles pacientes que apresentaram ambas as condições de maneira concomitante.

A SAF primária é uma doença que afeta predominantemente o sexo feminino, na proporção de 3,5 mulheres para cada homem (2), com um pico de incidência entre os 30 e 50 anos de idade (3). Já a AOS acomete majoritariamente homens, sendo a idade avançada um importante fator de risco para sua ocorrência (34–36,38–41). Desse modo, a identificação de AOS em 25% dos pacientes da nossa coorte de SAFPt é inesperada e, ainda assim, relevante. Uma outra observação pertinente é que as frequências de AOS foram equivalentes entre pacientes com SAFPt e controles pareados do ELSA-Brasil, o que sugere que os fatores de risco para a ocorrência de AOS se assemelham nesses dois grupos. Ademais, vale ressaltar que os pacientes com SAFPt apresentaram maiores taxas de dislipidemia que os controles; no entanto, não encontramos nenhuma justificativa para essa diferença, com base nas informações clínicas coletadas em nosso estudo. Curiosamente, os pacientes com SAFPt apresentaram uma menor probabilidade de apresentar sonolência diurna excessiva dos que os controles, com menores valores na ESE. Sendo assim, o rastreamento ativo para AOS deve ser considerado para todos os pacientes com SAFPt e fatores de risco, independente da queixa de sonolência diurna, uma vez que esse parâmetro não foi discriminatório no contexto da SAFPt.

Comparando os nossos dados com outros estudos de base populacional, identificamos uma maior frequência de AOS na SAFPt do que nos pacientes do estudo

EPISONO (14,6%), mesmo com uma frequência consideravelmente maior de pacientes do sexo feminino (35). Já no estudo HypnoLaus, observamos o inverso: a frequência de AOS foi de 36,1%. Essa discrepância pode ser justificada pela menor proporção de pacientes do sexo feminino (52,0% no HypnoLaus), associada a uma mediana de idade 10 anos menor do que em nosso estudo (29).

Historicamente, existe uma ampla indisponibilidade e uma relativa dificuldade de acesso aos estudos de polissonografia ou HSAT, fundamentais para o correto diagnóstico da AOS (54). Nesse contexto, as ferramentas preditivas de AOS podem nos auxiliar na priorização dos pacientes que poderiam obter os maiores benefícios da realização desses exames. Dentre as quatro ferramentas analisadas, encontramos que a NoSAS foi a com melhor performance (representada pela AUC) nos pacientes com SAFPt, seguida da STOP-Bang, o que se assemelha aos resultados previamente descritos em outras publicações que incluíram pacientes da população geral (70). No presente estudo, NoSAS apresentou uma área sob a curva ROC maior que 0,8, o que é considerado um valor adequado para predição de risco/rastreamento (86). No entanto, o ponto de corte que demonstrou o melhor equilíbrio entre sensibilidade e especificidade diferiu daquele descrito no estudo original. Nós encontramos que o ponto de corte de 10 ou mais apresentou uma melhor performance (avaliada através do índice de Youden) do que o de 8 ou mais, nos pacientes com SAFPt. Ainda assim, foram descritos no corpo desta tese a sensibilidade e a especificidade para cada um dos valores que o NoSAS ou o STOP-Bang podem assumir, permitindo, dessa maneira, a seleção de valores de corte diferentes, mais adequados para os mais distintos propósitos: por exemplo, em um contexto de baixa probabilidade pré-teste para AOS e valores de NoSAS de 6 ou menos (que apresentaram sensibilidade de 100%), a solicitação de HSAT poderia ser dispensada em um cenário de escassez. Com base em nossos achados, as ferramentas preditivas de AOS de escolha na SAFPt devem ser o NoSAS (preferencialmente) ou STOP-Bang. O uso do questionário de Berlim e da ESE deve ser desencorajado nesse contexto.

Um outro dado interessante foi que os pacientes com SAFPt e AOS apresentaram um dano acumulado maior do que aqueles sem AOS. Visto que os pacientes com SAFPt e AOS apresentaram uma idade mais avançada e uma maior duração de doença, ambos potencialmente relacionados ao acúmulo de dano, foi necessária a realização de uma análise multivariada para verificar se a AOS estava associada de maneira independente a um maior nível do DIAPS. A associação entre a presença de AOS e um maior dano acumulado se manteve estatisticamente significativa mesmo após controle para idade, duração da SAFPt e IMC. Portanto, há indícios de que a presença de AOS pode estar associada com um fenótipo mais grave da SAFPt. De fato, a AOS tem sido consistentemente associada a uma grande variedade de eventos cardiovasculares, como doença arterial coronariana, acidente vascular encefálico isquêmico, insuficiência cardíaca, hipertensão arterial sistêmica, diabetes, síndrome metabólica, hipertensão pulmonar e aumento da mortalidade (87). Como os eventos arteriais podem se associar com disfunção significativa e/ou permanente, esse fato pode justificar os maiores escores no DIAPS após esse tipo de evento. No entanto, as diferenças encontradas nos eventos arteriais não atingiram significância estatística, o que pode ser consequência de um erro do tipo II devido ao tamanho amostral relativamente pequeno. Uma outra hipótese que poderia justificar um maior dano acumulado nos pacientes com SAFPt e AOS seria a possibilidade de a AOS interferir na gravidade e extensão dos eventos, levando a uma maior probabilidade de evolução com sequelas e disfunção orgânica. No entanto, uma vez que o presente estudo envolveu análise de eventos prévios através da revisão de prontuário, não foi possível verificar essa hipótese. Como a SAFPt é uma doença rara, estudos multicêntricos prospectivos adicionais são necessários para confirmar esses achados.

Na patogênese da SAF, apenas a positividade isolada para os aPL não é capaz de justificar a ocorrência de eventos trombóticos na maioria dos casos. Dessa forma, a presença de um “segundo evento” (“*second hit*”) é considerada fundamental (15,16). Com base nisso e nos dados apresentados na seção anterior, a explicação mais

---

provável para a diferença fenotípica observada entre os grupos incluídos neste estudo é que a AOS pode ter atuado como esse “segundo evento” nos pacientes com SAFPt, uma situação que já foi descrita para os fatores de risco cardiovascular tradicionais (18–20,88). Como mencionado anteriormente, a hipoxemia intermitente causada pela AOS induz disfunção endotelial (89), inflamação (90), estresse oxidativo (91) e distúrbio metabólico (92). Todos esses fenômenos podem ser particularmente deletérios para os pacientes com SAFPt, já que esses pacientes já apresentam disfunção endotelial causada pela própria SAF (93). Portanto, todos esses eventos podem justificar a AOS como um “segundo evento” na SAF e, conseqüentemente, pode aumentar o risco de eventos trombóticos futuros.

Outro dado interessante que reforça a hipótese de que a AOS pode levar à disfunção endotelial e aumentar o risco de recorrência trombótica na SAF é que encontramos níveis mais elevados de FvW nos pacientes com SAFPt e AOS. De acordo com diversos estudos previamente publicados na literatura médica, a presença de níveis elevados de FvW se correlacionou com um risco aumentado de eventos trombóticos incidentes em diferentes cenários clínicos, incluindo a SAF (94–100). No contexto da AOS, Emin *et al.* descreveram que a hipoxemia intermitente, decorrente dos episódios obstrutivos intermitentes das vias aéreas relacionadas à doença, resulta na internalização do CD59 das células endoteliais, um importante inibidor da ativação do sistema complemento (101). Conseqüentemente, existe uma maior predisposição à ativação do sistema complemento, que leva à produção e liberação de diversos mediadores inflamatórios e resulta na liberação endotelial de FvW com características pró-trombóticas (102). Grässle *et al.* identificaram que o FvW pode interagir diretamente com o DNA liberado pelos neutrófilos através da NETose, com alta afinidade; isso imobiliza o DNA e induz NETose adicional (103). Como estudos recentes demonstraram a relevância da NETose na patogênese da SAF (104), a interação entre os altos níveis de FvW e NETose pode ser uma explicação adicional para o potencial aumento no risco de eventos trombóticos nos pacientes com SAF e

AOS. Estudos prospectivos adicionais são necessários para confirmar essas extrapolações relacionadas à patogênese da SAF.

Apesar de a AOS ser frequentemente associada com fatores de risco cardiovascular tradicionais (21,33), não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nas taxas desses fatores de risco nos pacientes com ou sem AOS incluídos no presente estudo. O único parâmetro hemodinâmico que diferiu foi a pressão arterial sistólica, mas as medianas estavam abaixo de 140 mmHg em ambos os grupos, sugerindo que a maioria dos pacientes estava com hipertensão bem controlada. Além disso, apesar de a distribuição de gordura (baseada em dados antropométricos) ter divergido entre os grupos, o IMC foi semelhante. Dada a comparabilidade dos grupos em termos de fatores de risco cardiovascular tradicionais e de perfil de aPL, nós postulamos que o maior dano acumulado e os maiores níveis de FvW no grupo com AOS podem ser atribuíveis aos eventos fisiopatogênicos que ocorrem durante os fenômenos obstrutivos relacionados ao sono.

O presente estudo apresenta limitações. O desenho transversal impede o estabelecimento denexo causal entre a presença de AOS e a ocorrência de um fenótipo mais grave de SAFPt. Ademais, o tamanho amostral é relativamente pequeno, dada a raridade da SAFPt. Uma outra consideração é que a avaliação do impacto da AOS no risco de eventos trombóticos recorrentes só é possível após vários anos (até mesmo décadas) de seguimento prospectivo. Desse modo, estudos multicêntricos e prospectivos com longo prazo são necessários para confirmar nossos achados. Finalmente, como os controles foram derivados de uma coorte populacional com baixa probabilidade pré-teste de SAF (sem histórico de trombose e sem outras características sugestivas da doença), eles não foram ativamente rastreados para a presença de aPL. Apesar disso, este estudo também apresenta importantes pontos positivos: [1] trata-se do primeiro estudo a avaliar a frequência e impacto da AOS nos pacientes com SAFPt; [2] foram incluídos apenas pacientes com SAFPt bem definida; [3] os estudos do sono foram realizados por um grupo com grande expertise; e [4] a

definição de AOS adotada excluiu pacientes com IAH <15, uma vez que os casos leves não possuem associação clara com eventos cardiovasculares.

## **6. Conclusão**

## **6. CONCLUSÃO**

AOS foi frequente nos pacientes com SAFPt, com taxas comparáveis às da população não referenciada. Tanto o NoSAS quanto o STOP-Bang foram úteis como ferramentas de rastreamento de AOS nesses pacientes. Além disso, os pacientes com SAFPt e AOS apresentaram maior dano acumulado pela SAF, mesmo após controle para idade, duração da SAF e IMC, e níveis séricos de FvW significativamente maiores do que aqueles sem AOS, sugerindo um fenótipo mais grave da SAF na presença da AOS.

Por esse motivo, a AOS é relevante nos pacientes com SAFPt, e médicos que prestam assistência a esses pacientes devem estar atentos a essa associação para realizar o rastreamento apropriado.



## **7. Anexos**

## 7. ANEXOS

### ANEXO A. Aprovação e registro



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Frequência da apneia obstrutiva do sono em pacientes portadores de síndrome do anticorpo antifosfolípide primária.

**Pesquisador:** Danieli Castro Oliveira de Andrade

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 76589717.9.0000.0068

**Instituição Proponente:** Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.451.243

##### Apresentação do Projeto:

A apresentação do projeto é bem fundamentada e detalhada

##### Objetivo da Pesquisa:

O objetivo estabelecer a prevalência da síndrome da apnéia obstrutiva do sono em pacientes portadores de síndrome do anticorpo antifosfolípide primária.

##### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme declarado pelo pesquisador, os riscos são mínimos para os eventuais participantes.

##### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa tem sólida fundamentação e metodologia, devendo alcançar seus objetivos científicos.

##### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE contém todas as informações necessárias à preservação dos direitos e prerrogativas dos participantes. Poderia ser melhorado se não tivesse o texto fragmentado em itens.

##### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto tem todas as condições necessárias à aprovação pela comissão.

##### Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto

**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: 2.451.243

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_977168.pdf	20/10/2017 08:23:42		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_atualizado_Dilson_20102017.doc	20/10/2017 08:23:22	Danieli Castro Oliveira de Andrade	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projetodepesquisa_Dilson.docx	13/09/2017 14:55:45	Danieli Castro Oliveira de Andrade	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto_DraDani.pdf	13/09/2017 14:52:46	Danieli Castro Oliveira de Andrade	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO PAULO, 20 de Dezembro de 2017

Assinado por:  
Joel Faintuch  
(Coordenador)

**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



USP - HOSPITAL DAS  
CLÍNICAS DA FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** Frequência da apneia obstrutiva do sono em pacientes portadores de síndrome do anticorpo antifosfolípide primária.

**Pesquisador:** Danieli Castro Oliveira de Andrade

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 76589717.9.0000.0068

**Instituição Proponente:** Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.438.299

#### **Apresentação do Projeto:**

Trata-se de apresentação de relatório parcial e solicitação de emenda para inclusão do pesquisador Gustavo Guimarães Balbi como principal executante do projeto.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

O objetivo do estudo é investigar a prevalência da apnéia obstrutiva do sono em pacientes portadores de síndrome do anticorpo antifosfolípide.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

As informações apresentadas não indicam alterações de aspectos de riscos ou benefícios no estudo.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O projeto até o momento incluiu 20 participantes e apresenta alguns resultados estatísticos parciais em relatório à comissão em 17 de Junho.

#### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Não há na presente documentação nada que implique alterações em termos de apresentação obrigatória.

#### **Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O relatório parcial apresentado e a emenda solicitada podem ser aprovados pela comissão.

**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: 3.438.299

**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_BASICAS_137453_5_E1.pdf	17/06/2019 11:29:29		Aceito
Outros	Relatorio_andamento_projeto.docx	17/06/2019 11:28:47	Danieli Castro Oliveira de Andrade	Aceito
Outros	formulario_submissao_emenda.pdf	14/06/2019 11:36:08	Danieli Castro Oliveira de Andrade	Aceito
Outros	Carta_apresentacao_emenda.pdf	14/06/2019 11:35:26	Danieli Castro Oliveira de Andrade	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Gustavo_SAF_AOS.docx	14/06/2019 11:15:58	Danieli Castro Oliveira de Andrade	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_atualizado_Dilson_20102017.doc	20/10/2017 08:23:22	Danieli Castro Oliveira de Andrade	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto_DraDani.pdf	13/09/2017 14:52:46	Danieli Castro Oliveira de Andrade	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO PAULO, 04 de Julho de 2019

Assinado por:  
**ALFREDO JOSE MANSUR**  
(Coordenador(a))

**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

**ANEXO B. Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).**

1

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - HCFMUSP****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****DADOS DA PESQUISA**

**1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:** Avaliação da apneia obstrutiva do sono em paciente portadores da síndrome do anticorpo antifosfolípide primária

**2. PESQUISADOR PRINCIPAL:** Dra. Danieli Castro Oliveira de Andrade

**CARGO/FUNÇÃO:** Médica Assistente da Reumatologia **INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº:** 106.408

**UNIDADE DO HCFMUSP:** Disciplina de Reumatologia (Instituto Central - Prédio dos Ambulatórios)

**3. DEPARTAMENTO/INSTITUTO:** Departamento de Clínica Médica, Disciplina de Reumatologia (Instituto Central)

**5. DURAÇÃO DA PESQUISA:** 1 ano

**CONVITE À PARTICIPAÇÃO:** Você está sendo convidada(o) para participar de um estudo chamado “**Avaliação da apneia obstrutiva do sono em pacientes portadores da síndrome do anticorpo antifosfolípide primária**”. Sua participação é importante para que as condições de saúde relacionadas à sua doença sejam melhor analisadas em relação a trabalho/emprego.

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS DO ESTUDO:** A Síndrome Antifosfolípide (SAF) é uma doença que causa trombozes e abortos devido à presença de anticorpos antifosfolípidos. Apneia do sono é uma doença que se caracteriza por interrupção da respiração durante o sono e podendo manifestar-se com roncos durante à noite. O objetivo do estudo é determinar a frequência desta doença nos pacientes que já tem o diagnóstico de síndrome do anticorpo antifosfolípide.

**PROCEDIMENTOS QUE SERÃO REALIZADOS E MÉTODOS QUE SERÃO EMPREGADOS:** Aceitando participar da pesquisa, você será submetido a uma entrevista, exame físico dirigido às suas queixas e aplicação de questionários, assim como coleta de sangue. Seu prontuário e exames também serão avaliados pelos pesquisadores.

**DESCONFORTOS:** Sua participação exigirá entrevista, aplicação de questionário e coleta de sangue. Você poderá se sentir constrangida(o) em prestar informações acerca de sua saúde e das suas condições de trabalho. No entanto, saiba que o estudo tem finalidade exclusiva de pesquisa e que as informações obtidas não serão apresentadas ao seu trabalho ou INSS. Não será realizado qualquer procedimento que não seja o habitual. A pesquisa será feita no dia de sua consulta de rotina, você não precisará vir ao Hospital além das datas de agendamento habituais. Você poderá se sentir desconfortável pelo fato de ter que responder alguns questionários. Suas respostas serão de grande utilidade para nossa pesquisa. Você poderá suspender as respostas caso sinta necessidade sem que qualquer prejuízo para o seu tratamento.

**BENEFÍCIOS PARA O PARTICIPANTE:** Não há benefício direto desta pesquisa para o participante. Esse estudo deseja entender melhor a relação entre SAF e apneia do sono. Isso pode gerar medidas para identificar a associação entre essas doenças, podendo interferir no tratamento da SAF quando existir associação.

**ESCLARECIMENTO SOBRE A FORMA DE ACOMPANHAMENTO E ASSISTÊNCIA:** Seu diagnóstico já está estabelecido e você já está sendo acompanhada pelo médico assistente. A pesquisa não mudará esse seguimento.

**GARANTIA DE PLENA LIBERDADE DE RECUSAR OU RETIRAR O SEU CONSENTIMENTO EM QUALQUER FASE DA PESQUISA E DE ESCLARECIMENTO:** Você será esclarecida(o) sobre a pesquisa em qualquer momento que desejar. Você é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a sua participação a

Rubrica do participante

Rubrica do pesquisador

qualquer momento. A sua participação é voluntária e sua recusa não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios.

**GARANTIA DE RECEBIMENTO DO TERMO DE CONSENTIMENTO E DO SIGILO:** Os pesquisadores irão resguardar sua identidade e garantir sigilo. Seu nome não será liberado sem a sua permissão. Você não será identificad(a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Uma cópia deste consentimento informado será arquivada no Setor de Reumatologia da Disciplina de Reumatologia do HCFMUSP e outra será dada a você.

**CUSTOS DA PARTICIPAÇÃO, RESSARCIMENTO E INDENIZAÇÃO POR EVENTUAIS DANOS DECORRENTES DA PESQUISA:** A participação no estudo não acarretará custos para você e não será disponível nenhuma compensação financeira adicional por algum dano.

**MAIS INFORMAÇÃO:** Este consentimento foi aprovado pelo Comitê de Ética/ Ensino e Pesquisa de sua instituição. Se o(a) Sr(a). tiver perguntas adicionais referentes à pesquisa, entre em contato com Dra. Danieli Castro Oliveira de Andrade na Faculdade de Medicina da USP, Av. Dr. Arnaldo, nº 455, 3º andar, sala 3131, Cerqueira César, CEP 01246-903, ou nos telefones (11) 3061-7492, 3061-7490 e 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) no endereço Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – Prédio da Administração, nos telefone (11) 2661-7585, 2661-1548 e 2661-1549, ou no e-mail [cappesq.adm@hc.fm.usp.br](mailto:cappesq.adm@hc.fm.usp.br).

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **“Avaliação da apneia obstrutiva do sono em pacientes portadores da síndrome do anticorpo antifosfolípide primária”**

Eu discuti com a **Dra. Danieli Castro Oliveira de Andrade** ou pessoa por ele delegada (**Gustavo Guimarães Moreira Balbi**) sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. 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. Assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

-----  
Assinatura do paciente/ representante legal      Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

-----  
Assinatura do responsável pelo estudo      Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

#### DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

Rubrica do participante

Rubrica do pesquisador

3

1. NOME: .....  
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: ..... SEXO: M  F   
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....  
ENDEREÇO: ..... Nº: ..... APTº: .....  
BAIRRO: ..... CIDADE: .....  
CEP: ..... TELEFONE: (.....) ..... (.....) .....

2. RESPONSÁVEL LEGAL: .....  
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador, etc.): .....  
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: ..... SEXO: M  F   
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....  
ENDEREÇO: ..... Nº: ..... APTº: .....  
BAIRRO: ..... CIDADE: .....  
CEP: ..... TELEFONE: (.....) ..... (.....) .....

---

Rubrica do participante

Rubrica do pesquisador



### ANEXO C. Instrumento utilizado para coleta dos dados sobre o sono e outras informações relevantes.

Nome: \_\_\_\_\_ RGHC: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_\_\_

#### Escala de sonolência de Epworth

Probabilidade de cochilar:

0: nenhuma chance de cochilar

1: pequena chance de cochilar

2: moderada chance de cochilar

3: alta chance de cochilar

Sentado e lendo: \_\_\_\_\_

Assistindo TV: \_\_\_\_\_

Sentado em um lugar público, sem atividade: \_\_\_\_\_

Como passageiro de trem, carro ou ônibus andando uma hora sem para: \_\_\_\_\_

Deitado para descansar à tarde, quando as circunstâncias permitem: \_\_\_\_\_

Sentado e conversando com alguém: \_\_\_\_\_

Sentado, calmamente, após almoço sem álcool: \_\_\_\_\_

No carro, enquanto para por alguns minutos no trânsito intenso: \_\_\_\_\_

Total: \_\_\_\_\_

#### NoSAS escore

Circunferência cervical >40 cm (4 pontos): \_\_\_\_\_

Obesidade:

IMC entre 25 kg/m<sup>2</sup> e <30 kg/m<sup>2</sup> (3 pontos): \_\_\_\_\_

IMC ≥30 kg/m<sup>2</sup> (5 pontos): \_\_\_\_\_

Ronca (2 pontos): \_\_\_\_\_

Idade >55 anos (4 pontos): \_\_\_\_\_

Masculino (2 pontos): \_\_\_\_\_

Total: \_\_\_\_\_

#### Questionário de Berlim

##### Categoria 1

1. Você ronca?

( ) Sim

( ) Não

( ) Não sei

2. Seu ronco é:

( ) Pouco mais alto que sua respiração

( ) Tão mais alto que sua respiração

- Mais alto do que falando*  
 *Muito alto que pode ser ouvido nos quartos próximos*

3. Com que frequência você ronca?

- Praticamente todos os dias*  
 *3-4 vezes por semana*  
 *1-2 vezes por semana*  
 *Nunca ou praticamente nunca*

4. O seu ronco incomoda alguém?

- Sim*  
 *Não*

5. Alguém notou que você para de respirar enquanto dorme?

- Praticamente todos os dias*  
 *3-4 vezes por semana*  
 *1-2 vezes por semana*  
 *Nunca ou quase nunca*

### **Categoria 2**

6. Quantas vezes você se sente cansado ou com fadiga depois de acordar?

- Praticamente todos os dias*  
 *3-4 vezes por semana*  
 *1-2 vezes por semana*  
 *Nunca ou quase nunca*

7. Quando você está acordado, você se sente cansado, fadigado ou não se sente bem?

- Praticamente todos os dias*  
 *3-4 vezes por semana*  
 *1-2 vezes por semana*  
 *Nunca ou quase nunca*

8. Alguma vez você cochilou ou caiu no sono enquanto dirigia?

- Sim*  
 *Não*

### **Categoria 3**

9. Você tem pressão alta?

- Sim*  
 *Não*  
 *Não sei*

IMC=

## **8. Referências bibliográficas**

**8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Derksen RHWM, Groot PGDE, Koike T. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.* 2006;4:295-306.
2. Duarte-García A, Pham MM, Crowson CS, Amin S, Moder KG, Pruthi RK, et al. The Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome: A Population-Based Study. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71:1545-52.
3. Dabit JY, Valenzuela-Almada MO, Vallejo-Ramos S, Duarte-García A. Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome in the General Population. *Curr Rheumatol Rep.* 2022;23:85.
4. Abreu MM, Danowski A, Wahl DG, Amigo MC, Tektonidou M, Pacheco MS, et al. The relevance of “non-criteria” clinical manifestations of antiphospholipid syndrome: 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Technical Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Clinical Features. *Autoimmun Rev.* 2015;14:401-14.
5. Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, Hendry A, Manneville F, Amigo MC, et al. The 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75:1687-1702.
6. Sevim E, Zisa D, Andrade D, Sciascia S, Pengo V, Tektonidou MG, et al. Characteristics of Patients With Antiphospholipid Antibody Positivity in the APS

**Referências bibliográficas**

---

- ACTION International Clinical Database and Repository. *Arthritis Care Res* (Hoboken). 2022;74:324-35.
7. Gómez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun*. 2014;48-49:20-5.
  8. Brandt J, Triplett D, 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;74:1185-90.
  9. Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand JH, Ortel TL, Galli M, et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. *Journal Thrombo Haemost*. 2009;7:1737-40.
  10. Devreese KMJ, de Groot PG, de Laat B, Erkan D, Favaloro EJ, Mackie I, et al. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation. *J Thromb Haemost*. 2020;18:2828-39.
  11. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:1296-304.
  12. Balbi GGM, Pacheco MDS, Monticielo OA, Funke A, Danowski A, Santiago MB, et al. Antiphospholipid Syndrome Committee of the Brazilian Society of

**Referências bibliográficas**

---

- Rheumatology position statement on the use of direct oral anticoagulants (DOACs) in antiphospholipid syndrome (APS). *Adv Rheumatol.* 2020;60:29.
13. Dufrost V, Wahl D, Zuily S. Direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Autoimmun Rev.* 2021;20:102711.
  14. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *New England Journal of Medicine.* 2018;378:2010-21.
  15. Schreiber K, Sciascia S, De Groot PG, Devreese K, Jacobsen S, Ruiz-Irastroza G, et al. Antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:1-19.
  16. Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: Understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7:330-9.
  17. Signorelli F, Balbi GGM, Domingues V, Levy RA. New and upcoming treatments in antiphospholipid syndrome: A comprehensive review. *Pharmacol Res.* 2018;133:108-20.
  18. Nalli C, Andreoli L, Casu C, Tincani A. Management of Recurrent Thrombosis in Antiphospholipid Syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2014;16:405.
  19. Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. GAPSS: The global anti-phospholipid syndrome score. *Rheumatology (United Kingdom).* 2013;52:1397-403.
  20. Radin M, Schreiber K, Costanzo P, Cecchi I, Roccatello D, Baldovino S, et al. The adjusted Global Antiphospholipid Syndrome Score (aGAPSS) for risk

**Referências bibliográficas**

---

- stratification in young APS patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2017;240:72-7.
21. Veasey SC, Rosen IM. Obstructive Sleep Apnea in Adults. *N Engl J Med.* 2019;380:1442-9.
  22. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of Sleep Apnea. *Physiol Rev.* 2010;90:47-112.
  23. Pack AI. Advances in sleep-disordered breathing. *Am J Respi Crit Care Med.* 2006;173:7-15.
  24. Corlateanu A, Covantev S, Botnaru V, Sircu V, Nenna R. To sleep, or not to sleep – That is the question, for polysomnography. *Breathe.* 2017;13:137-40.
  25. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013;177:1006-14.
  26. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet.* 2014;383:736-47.
  27. Foster GD, Borradaile KE, Sanders MH, Millman R, Zammit G, Newman AB, et al. A Randomized Study on the Effect of Weight Loss on Obstructive Sleep Apnea Among Obese Patients With Type 2 Diabetes: The Sleep AHEAD Study. *Arch Intern Med.* 2009;169:1619-26.
  28. Young T, Shahar E, Nieto; F Javier, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, et al. Predictors of Sleep-Disordered Breathing in Community-Dwelling Adults: The Sleep Heart Health Study. *Arch Inter Med.* 2002;162:893-900.
-

**Referências bibliográficas**

---

29. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: The HypnoLaus study. *Lancet Respir Med*. 2015;3:310-8.
30. Aiello AN, Santos RB, Silva WA, Parise BK, Souza SP, Cunha LF, et al. Pragmatic Validation of Home Portable Sleep Monitor for diagnosing Obstructive Sleep Apnea in a non-referred population: The ELSA-Brasil study. *Sleep Science*. 2019;12:65-71.
31. Drager LF, Lorenzi-Filho G, Cintra FD, Pedrosa RP, Bittencourt LRA, Poyares D, et al. 1º Posicionamento Brasileiro sobre o Impacto dos Distúrbios de Sono nas Doenças Cardiovasculares da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111:290-340.
32. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *New Engl J Med*. 1993;328:1230-5.
33. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal Study of Moderate Weight Change and Sleep-Disordered Breathing. *JAMA*. 2000;284:3015-21.
34. Young T, Finn L, Austin D, Peterson A. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:1181-5.



**Referências bibliográficas**

---

35. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LRA. Obstructive Sleep Apnea Syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med.* 2010;11:441-6.
  36. Bixler E, Vongtzas A, Lin HM, Have T, Rein J, Vela-Bueno A, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women - Effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:608-13.
  37. Redline S, Kump K, Tishler P V, Browner I, Ferretie V. Gender Differences in Sleep Disordered Breathing in a Community-based Sample. *J Respir Crit Care Med.* 1994. 149:722-6.
  38. Young T, Palta M, Dempsey J, Peppard PE, Nieto FJ, Hla KM. Burden of Sleep Apnea: Rationale, Design, and Major Findings of the Wisconsin Sleep Cohort Study. *WMJ.* 2009;108:246-9.
  39. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk Factors for Obstructive Sleep Apnea in Adults. *JAMA.* 2004;291:2013-6.
  40. Quintana-Gallego E, Carmona-Bernal C, Capote F, Sánchez-Armengol Á, Botebol-Benhamou G, Polo-Padillo J, et al. Gender differences in obstructive sleep apnea syndrome: A clinical study of 1166 patients. *Respir Med.* 2004;98:984-9.
  41. Jennum P, Riha R. Epidemiology of sleep apnoea/hypopnoea syndrome and sleep-disordered breathing. *Eur Respir J.* 2009;33:907-14.
  42. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition highlights and modifications. *Chest.* 2014;146:1387-94.
-

**Referências bibliográficas**

---

43. Peppard P, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *New Engl J Med.* 2000;342:1378-84.
44. Sarkar P, Mukherjee S, Chai-Coetzer CL, McEvoy RD. The epidemiology of obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. *J Thor Dis.* 2018;10:S4189-200.
45. Budhiraja R, Parthasarathy S, Quan S. Endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2007;3:409-15.
46. Young T, Evans L, Finn L, Palta M. Estimation of the Clinically Diagnosed Proportion of Sleep Apnea Syndrome in Middle-aged Men and Women. *Sleep.* 1997;20:705-6.
47. Rosen IM, Kirsch DB, Chervin RD, Carden KA, Ramar K, Aurora RN, et al. Clinical use of a home sleep apnea test: An American academy of sleep medicine position statement. *J Clin Sleep Med.* 2017;13:1205-7.
48. American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders.* 3rd edition. 2014.
49. Rundo JV. Obstructive sleep apnea basics. *Cleve Clin J Med.* 2019;86:2–9.
50. Berry R, Brooks R, Gamaldo C, Harding S, Lloyd R, Marcus C, et al. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.3.* [www.aasmnet.org](http://www.aasmnet.org). American Academy of Sleep Medicine, editor. Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine; 2016.

**Referências bibliográficas**

---

51. Chowdhuri S, Quan S, Almeida F, Ayappa I, Batool-Anwar S, Budhiraja R, et al. An Official ATS Research Statement - Impact of mild obstructive sleep apnea in adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193:e37-54.
52. Vaughn B V., Giallanza P. Technical review of polysomnography. *Chest.* 2008;134:1310-9.
53. Hirshkowitz M. Polysomnography Challenges. *Sleep Med Clin.* 2016;11:403-11.
54. Flemons WW, Douglas NJ, Kuna ST, Rodenstein DO, Wheatley J. Access to Diagnosis and Treatment of Patients with Suspected Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:668-72.
55. Agnew HW, Webb WB, Williams RL, Miller JH. The first night effect: an EEG study of sleep. *Psychophysiology.* 1966;2:264-6.
56. Hutchison K, Song Y, Wang L, Mallow B. Analysis of sleep parameteres in patients with obstructive sleep apnea studied in a hospital vs. a hotel-based sleep center. *J Clin Sleep Med.* 2008;4:119-22.
57. Ferber R, Millman R, Coppola M, Fleetham J, Friederich C, Conrad Iber M, et al. ASDA Standards of Practice Portable Recording in the Assessment of Obstructive Sleep Apnea. 1994;17:378-92.
58. Dingli K, Coleman EL, Vennelle M, Finch SP, Wraith PK, Mackay TW, et al. Evaluation of a portable device for diagnosing the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Eur Respir J.* 2003;21:253-9.
59. Littner MR. Portable Monitoring in the Diagnosis of the Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Semin Respir Crit Care Med.* 2005;56-67.

**Referências bibliográficas**

---

60. García-Díaz E, Quintana-Gallego E, Ruiz A, Carmona-Bernal C, Sánchez-Armengol Á, Botebol-Benhamou G, et al. Respiratory polygraphy with actigraphy in the diagnosis of sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest*. 2007;131:725-32.
  61. Santos-Silva R, Sartori D, Truksinas V, Truksinas E, Alonso F, Tufik S, et al. Validation of portable monitoring system for the diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2009;32:629-36.
  62. Polese J, Santos-Silva R, Ferrari P, Sartori D, Tufik S, Bittencourt L. Is portable monitoring for diagnosing obstructive sleep apnea syndrome suitable in elderly population. *Sleep Breath*. 2013;17:679-86.
  63. Gjevre J, Taylor-Gjebre R, Skmro R, Reid J, Fenton M, Cotton D. Comparison of polysomnographic and portable home monitoring assessments of obstructive sleep apnea in Saskatchewan women. *Can Respir J*. 2011;18:271-4.
  64. Planès C, Leroy M, Khalil N, Mahmoud R, Digne F, Roquefeuil F, et al. Home diagnosis of obstructive sleep apnea in coronary patients - Validity of a simplified device automated analysis. *Sleep Breath*. 2010;14:25-32.
  65. Schmidt MI, Duncan BB, Mill JG, Lotufo PA, Chor D, Barreto SM, et al. Cohort profile: Longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil). *Int J Epidemiol*. 2015;44:68-75.
  66. Saletu M, Kotzian S, Schwarzinger A, Haider S, Spatt J, Saletu B. Home Sleep Apnea Testing is a Feasible and Accurate Method to Diagnose Obstructive Sleep Apnea in Stroke Patients During In-Hospital Rehabilitation. *J Clin Sleep Med*. 2018;14:1495-501.
-

**Referências bibliográficas**

---

67. Corral J, Sanchez-Quiroga MA, Carmona-Bernal C, Sanchez-Armengol A, De La Torre AS, Duran-Cantolla J, et al. Conventional polysomnography is not necessary for the management of most patients with suspected obstructive sleep apnea noninferiority, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196:1181-90.
68. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire To Identify Patients at Risk for the Sleep Apnea Syndrome. *Ann Intern Med.* 1999;131:485-91.
69. Netzer NC, Hoegel JJ, Loubé D, Netzer CM, Hay B, Alvarez-Sala R, et al. Prevalence of Symptoms and Risk of Sleep Apnea in Primary Care. *Chest.* 2003;124:1406-14.
70. Marti-Soler H, Hirotsu C, Marques-Vidal P, Vollenweider P, Waeber G, Preisig M, et al. The NoSAS score for screening of sleep-disordered breathing: a derivation and validation study. *Lancet Respir Med.* 2016;4:742-8.
71. Duarte RL de M, da Silveira FJM, E Sá TS de O, Rabahi MF, Mello FC de Q, Gozal D. Using the no-apnea score to screen for obstructive sleep apnea in adults referred to a sleep laboratory: Comparative study of the performance of the instrument by gender. *Jornal Brasileiro de Pneumologia.* 2020;46:1–7.
72. Boynton G, Vahabzadeh A, Hammoud S, Ruzicka D, Chervin R. Validation of the STOP-BANG Questionnaire among Patients Referred for Suspected Obstructive Sleep Apnea. *J Sleep Disord Treat Care.* 2013;2:10.4172/2325-9639.1000121.

**Referências bibliográficas**

---

73. Fonseca LB de M, Silveira EA, Lima NM, Rabahi MF. STOP-bang questionnaire: Translation to Portuguese and cross-cultural adaptation for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2016;42:266-72.
74. Johns MW. A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 1991;14:540-5.
75. Naimaier Bertolazi A, Chaves Fagundes S, Santos Hoff L, Dallagasperina Pedro V, Saldanha Menna Barreto S, Johns MW. Validação da escala de sonolência de Epworth em português para uso no Brasil. *J Bras Pneumol*. 2009;35:877-83.
76. Aquino EML, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult health (ELSA-Brasil): Objectives and design. *Am J Epidemiol*. 2012;175:315-24.
77. Drager LF, Santos RB, Silva WA, Parise BK, Giatti S, Aiello AN, et al. OSA, Short Sleep Duration, and Their Interactions With Sleepiness and Cardiometabolic Risk Factors in Adults: The ELSA-Brasil Study. *Chest*. 2019;155:1190-8.
78. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75:1334-57.
79. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022;45(suppl 1):S17-38.

**Referências bibliográficas**

---

80. Mach F, Baigent C, Catapano A, Koskinas K, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41:111-88.
81. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines For Medical Care of Patients with Obesity. *Endocrine Practice*. 2016;22:1-203.
82. Amigo MC, Goycochea-Robles M V., Espinosa-Cuervo G, Medina G, Barragán-Garfias JA, Vargas A, et al. Development and initial validation of a damage index (DIAPS) in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome (APS). *Lupus*. 2015;24:927-34.
83. Medina G, Cimé Aké EA, Vera-Lastra O, Saavedra MÁ, Cruz-Domínguez M del P, Amigo MC, et al. Damage index for antiphospholipid syndrome during long term follow-up: Correlation between organ damage accrual and quality of life. *Lupus*. 2021;30:96-102.
84. Aiello AN, Santos RB, Giatti S, Silva WA, Parise BK, Cunha LF, et al. Excessive daytime sleepiness, but not sleep apnea, sleep duration or insomnia, was associated with poor adherence to anti-hypertensive treatment: The ELSA-Brasil study. *Sleep Med*. 2023 Apr;104:113-20.
85. Balbi GGM, Ahmadzadeh Y, Tektonidou M, Pengo V, Sciascia S, Ugarte A, et al. Damage Accrual Measured by DIAPS in Antiphospholipid Antibody (aPL)-positive Patients: Results from AntiPhospholipid Syndrome Alliance for Clinical

**Referências bibliográficas**

---

- Trials and InternatiOnal Networking (APS ACTION) Clinical Database and Repository (“Registry”) [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(suppl 9):122-4.
86. Nahm FS. Receiver operating characteristic curve: overview and practical use for clinicians. *Korean J Anesthesiol.* 2022;75:25-36.
87. Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, Redline S, Brown DL, El-Sherif N, et al. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2021;144:e56-67.
88. Balbi GGM, de Jesús G, Signorelli F. Analysis of Recurrent Thrombotic Events in a Large Single-center Primary Antiphospholipid Syndrome Cohort: Results from APS-Rio Cohort After over Than 600 Patients-year of Follow-up [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(suppl 9):1362-4.
89. Sert Kuniyoshi FH, Singh P, Gami AS, Garcia-Touchard A, Van Der Walt C, Pusalavidyasagar S, et al. Patients with obstructive sleep apnea exhibit impaired endothelial function after myocardial infarction. *Chest.* 2011;140:62-7.
90. Jelic S, Lederer DJ, Adams T, Padeletti M, Colombo PC, Factor PH, et al. Vascular inflammation in obesity and sleep apnea. *Circulation.* 2010;121:1014-21.
91. Lavie L, Lavie P. Molecular mechanisms of cardiovascular disease in OSAHS: The oxidative stress link. *European Respiratory Journal.* 2009;33:1467-84.
92. Lévy P, Bonsignore MR, Eckel J. Sleep, sleep-disordered breathing and metabolic consequences. *European Respiratory Journal.* 2009;34:243-60.
-



**Referências bibliográficas**

---

93. Velásquez M, Rojas M, Abrahams VM, Escudero C, Cadavid AP. Mechanisms of Endothelial Dysfunction in Antiphospholipid Syndrome: Association With Clinical Manifestations. *Frontiers Physiol.* 2018;9:1840.
94. Pépin M, Kleinjan A, Hajage D, Büller HR, Di Nisio M, Kamphuisen PW, et al. ADAMTS-13 and von Willebrand factor predict venous thromboembolism in patients with cancer. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2016;14:306-15.
95. De Meyer SF, Stoll G, Wagner DD, Kleinschnitz C. von Willebrand Factor An Emerging Target in Stroke Therapy. *Stroke.* 2012;43:599-606.
96. Edvardsen MS, Hindberg K, Hansen ES, Morelli VM, Ueland T, Aukrust P, et al. Plasma levels of von Willebrand factor and future risk of incident venous thromboembolism. *Blood Adv.* 2021;5:224-32.
97. Cugno M, Borghi MO, Lonati LM, Ghiadoni L, Gerosa M, Grossi C, et al. Patients with antiphospholipid syndrome display endothelial perturbation. *J Autoimmun.* 2010;34:105-10.
98. Arantes FT, Mazetto BM, Saraiva SS, Tobaldini LQ, dos Santos APR, Annichino-Bizzacchi J, et al. Inflammatory markers in thrombosis associated with primary antiphospholipid syndrome. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50:772-81.
99. Habe K, Wada H, Matsumoto T, Ohishi K, Ikejiri M, Tsuda K, et al. Plasma ADAMTS13, von Willebrand Factor (vWF), and VWF Propeptide Profiles in Patients with Connective Tissue Diseases and Antiphospholipid Syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017;23:622-30.

**Referências bibliográficas**

---

100. Kovacevic KD, Jilma B, Zhu S, Gilbert JC, Winter MP, Toma A, et al. Von Willebrand Factor Predicts Mortality in ACS Patients Treated with Potent P2Y12 Antagonists and is Inhibited by Aptamer BT200 Ex Vivo. *Thromb Haemost.* 2020;120:1282-90.
101. Emin M, Wang G, Gastagna F, Rodriguez-Lopez J, Wahab R, Wang J, et al. Increased internalization of complement inhibitor CD59 may contribute to endothelial inflammation in obstructive sleep apnea. *Sci Transl Med.* 2016;8:320ra1.
102. Gao S, Emin M, Thoma T, Pastellas K, Castagna F, Shah R, et al. Complement promotes endothelial von Willebrand factor and angiotensin-2 release in obstructive sleep apnea. *SLEEPJ.* 2021;44:1-13.
103. Grässle S, Huck V, Pappelbaum KI, Gorzelanny C, Aponte-Santamaría C, Baldauf C, et al. Von willebrand factor directly interacts with DNA from neutrophil extracellular traps. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34:1382-9.
104. Yalavarthi S, Gould TJ, Rao AN, Mazza LF, Morris AE, Núñez-Álvarez C, et al. Release of neutrophil extracellular traps by neutrophils stimulated with antiphospholipid antibodies: A newly identified mechanism of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Arthritis and Rheumatology.* 2015;67:2990-3003.

## **9. Apêndices**

## 7. APÊNDICES

### APÊNDICE A. Apresentação oral no ERA 2022 – Premiada como 5º melhor comunicação oral (temas livres).



**ERA 28º Encontro de REUMATOLOGIA AVANÇADA**  
30 de junho a 2 de julho de 2022  
EVENTO HÍBRIDO - Royal Palm Hall • Campinas, SP

*Certificado*

Certificamos que a comunicação oral **CO.09** intitulado “**OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA (OSA) IS ASSOCIATED WITH HIGHER DAMAGE MEASURED BY DAMAGE INDEX FOR ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME (DIAPS) AND INCREASED LEVELS OF VON WILLEBRAND FACTOR (VWF) IN PATIENTS WITH THROMBOTIC PRIMARY ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME (PAPS)**” de autoria de Balbi GGM, Signorelli F, Gandara AP, Azam I, Drager L, Andrade D recebeu o 5º lugar na categoria Temas Livres no 28º Encontro de Reumatologia Avançada, realizado de 30 de junho a 2 de julho de 2022, no Royal Palm Hall, em Campinas-SP.

  
**Nafice Costa Araújo**  
Presidente SPR - Biênio 2022-2023

  
**Charles Helden de Moura Castro**  
Diretor Científico SPR - Biênio 2022-2023

  
**SOCIEDADE PAULISTA DE REUMATOLOGIA**