

---

---

**ALINE KÜHL TORRICELLI**

**Índice de dano na síndrome antifosfolípide (DIAPS): cinética distinta de dano entre a síndrome antifosfolípide primária e secundária**

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

Programa de Ciências do Sistema Musculoesquelético

Orientadora: Dra. Danieli Castro Oliveira de Andrade

Coorientadora: Prof. Dra. Eloísa Silva Dutra de Oliveira Bonfá

**SÃO PAULO  
2021**

---

---

---

---

**ALINE KÜHL TORRICELLI**

**Índice de dano na síndrome antifosfolípide (DIAPS): cinética distinta de dano entre a síndrome antifosfolípide primária e secundária**

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

Programa de Ciências do Sistema Musculoesquelético

Orientadora: Dra. Danieli Castro Oliveira de Andrade

Coorientadora: Prof. Dra. Eloísa Silva Dutra de Oliveira Bonfá

**SÃO PAULO  
2021**

---

---

---

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

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

©reprodução autorizada pelo autor

Torricelli, Aline Kühl  
Índice de dano na síndrome antifosfolípide (DIAPS)  
: cinética distinta de dano entre a síndrome  
antifosfolípide primária e secundária / Aline Kühl  
Torricelli. -- São Paulo, 2021.  
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.  
Programa de Ciências do Sistema  
Musculoesquelético.  
Orientadora: Danieli Castro Oliveira de Andrade.  
Coorientadora: Eloisa Silva Dutra de Oliveira  
Bonfá.

Descritores: 1.Avaliação de resultados em  
cuidados de saúde 2.Trombose 3.Síndrome  
antifosfolipídica 4.Lúpus eritematoso sistêmico  
5.Anticorpos antifosfolipídeos

USP/FM/DBD-360/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

---

---

## DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Daisy e Aécio, que sempre me apoiaram e ajudaram incondicionalmente.

Ao meu amor, Luis Fillipe, pela compreensão nos momentos de ausência e suporte durante toda a jornada.

## **AGRADECIMENTOS**

À minha orientadora, Prof<sup>a</sup>. Danieli Castro Oliveira de Andrade, por todo conhecimento transmitido, disponibilidade e suporte nos momentos necessários. Como parte essencial, levarei sua perseverança para a vida.

À minha coorientadora, Prof<sup>a</sup>. Dra. Eloisa Silva Dutra de Oliveira Bonfá, por seus ensinamentos na elaboração do manuscrito. Levarei seu exemplo de liderança e amor pela Reumatologia.

À Dra. Michelle Remião-Ugolini Lopes, pelo tempo e esforço dedicados a construção dessa tese. Sua contribuição na fundação do projeto e estatística foram vitais.

À Ana Paula Gândara da equipe do Laboratório de Investigação Médica (LIM-17) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela disponibilidade e auxílio em questões práticas e burocráticas relacionadas ao processo.

## **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 Gráficos	
	Lista de Quadros	
	Lista de Tabelas	
	Lista de Figuras	
	Resumo	
	Abstract	
<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
1.1	Síndrome antifosfolípide.....	1
1.1.1	Aspectos clínicos e diagnóstico.....	1
1.1.2	Aspectos epidemiológicos e prognóstico.....	2
1.2	Dano em síndrome antifosfolípide.....	3
1.2.1	Avaliação do dano.....	3
1.2.2	Índice de dano: DIAPS.....	6
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>14</b>
2.1	Objetivo primário.....	14
2.2	Objetivo secundário.....	14
<b>3</b>	<b>MÉTODOS.....</b>	<b>16</b>
3.1	Desenho do estudo.....	16
3.2	Seleção dos pacientes.....	16
3.3	Extração e tratamento dos dados.....	17
3.4	Cálculo do DIAPS.....	19

3.5	Análise estatística.....	20
<b>4</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>22</b>
4.1	Características demográficas, comorbidades e perfil de anticorpos antifosfolípides.....	22
4.2	Características do grupo SAF secundária.....	24
4.3	Cinética do dano.....	24
4.4	Tratamento durante o acompanhamento.....	26
4.4.1	Dose acumulada de corticoide no grupo SAF secundária.....	27
4.4.2	Hidroxicloroquina no grupo SAFP.....	28
4.5	Eventos arteriais e venosos.....	29
4.6	Domínios relacionados a dano.....	29
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>33</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>39</b>
6.1	Considerações finais.....	39
<b>7</b>	<b>ANEXOS.....</b>	<b>41</b>
<b>8</b>	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>43</b>

**LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS**

aCL	Anticardiolipina
aPL	Anticorpos antifosfolípidos
AVC	Acidente vascular cerebral
a $\beta$ 2GPI	Anti- $\beta$ 2 glicoproteína-I
CEAP	Clinical, Etiological, Anatomical and Pathophysiological
dRVVT	Teste com veneno da serpente de Russel
DIAPS	Damage Index for APS
Euro-APS	Euro-Phospholipid
EuroQol	Euro Quality of Life Instrument
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
g	Gramas
GPL	Unidade correspondente a ligação de um mg/ml do anticorpo IgG
h	Horas
HC	Hospital das Clínicas
INR	International normalized ratio
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
LA	Anticoagulante lúpico
LES	Lúpus eritematoso sistêmico
m <sup>2</sup>	Metros quadrados
min	Minutos
ml	Mililitros

---

*Lista de Abreviaturas, Símbolos e Siglas*

---

mmHg	Milímetros de mercúrio
MPL	Unidade correspondente a ligação de um mg/ml do anticorpo IgM
NYHA	New York Heart Association
p	Probabilidade de significância estatística
r	Índice de correlação de Spearman
RM	Ressonância magnética
SAF	Síndrome antifosfolípide
SAFS	Síndrome antifosfolípide secundária
SAFP	Síndrome antifosfolípide primária
SDI	Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ American College of Rheumatology Damage Index
SLICC	Systemic Lupus International Collaborating Clinics
TC	Tomografia computadorizada
TTPA	Tempo de tromboplastina parcial ativada
TVP	Trombose venosa profunda
vol	Volume

**LISTA DE GRÁFICOS**

Gráfico 1 – Incidência cumulativa de dano ao longo do acompanhamento  
no grupo SAFP e SAFS..... 26

Gráfico 2 – Correlação do DIAPS médio anual durante acompanhamento  
do grupo SAFS e média anual da dose cumulativa de  
corticoide..... 28

**LISTA DE QUADROS**

Quadro 1 – Critérios classificatórios de síndrome antifosfolípide, Sydney  
2006..... 2

Quadro 2 – Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ American  
College of Rheumatology Damage Index (SDI): domínios  
(sistemas), itens e pontuação..... 5

Quadro 3 – Damage index for APS (DIAPS): domínios (sistemas) e  
itens..... 8

Quadro 4 – Damage index for APS (DIAPS): glossário de termos  
..... 9

**LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 – Características demográficas e perfil de aPL no grupo SAFP e SAFS.....	23
Tabela 2 – Escores de dano e atraso diagnóstico no grupo SAFP e SAFS.....	25
Tabela 3 – Comparação dos domínios de dano ao final do acompanhamento de SAFP e SAFS.....	30

**LISTA DE FIGURAS**

Figura 1 – Fluxograma de seleção e acompanhamento dos pacientes  
do estudo..... 17

## RESUMO

Torricelli AK. *Índice de dano na síndrome antifosfolípide (DIAPS): cinética distinta de dano entre a síndrome antifosfolípide primária e secundária [tese]*. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

**INTRODUÇÃO:** A síndrome antifosfolípide (SAF) é uma trombofilia adquirida que afeta indivíduos jovens produtivos causando dano permanente e impacto negativo na qualidade de vida. Recentemente, foi desenvolvido um índice de dano específico para síndrome antifosfolípide trombótica (DIAPS). No entanto, não existem dados referentes à comparação do dano medido pelo DIAPS na síndrome antifosfolípide primária (SAFP) e na SAF secundária (SAFS). **OBJETIVO:** Comparar a cinética do dano medido pelo DIAPS em pacientes com essas condições. **MÉTODOS:** Trata-se de uma análise retrospectiva de uma coorte de centro terciário seguida por aproximadamente 9 anos, utilizando um banco de dados padronizado de prontuário eletrônico. Cinquenta pacientes com SAFP, pareados com cinquenta pacientes com SAF secundária ao lúpus eritematoso sistêmico (LES), foram selecionados consecutivamente para o estudo. O DIAPS foi calculado uma vez por ano durante o acompanhamento até a última avaliação. Dano durante o acompanhamento e sua cinética foram comparados em ambos os grupos. **RESULTADOS:** SAFP e SAFS apresentaram idade no momento do estudo ( $47,10 \pm 12,4$  vs.  $44,04 \pm 10,80$  anos,  $p = 0,19$ ), tempo de seguimento no serviço ( $9,40 \pm 3,60$  vs.  $10,94 \pm 4,50$  anos,  $p = 0,06$ ) e no estudo ( $8,46 \pm 0,97$  vs.  $8,72 \pm 0,75$ ,  $p=0,13$ ) comparáveis. No diagnóstico, o grupo SAFP apresentava DIAPS maior que o SAFS ( $1,72 \pm 1,17$  vs.  $0,82 \pm 0,96$ ,  $p < 0,001$ ). Ao final do acompanhamento, os dois grupos apresentaram escores médios comparáveis de dano ( $2,33 \pm 1,77$  vs.  $1,96 \pm 1,65$ ,  $p = 0,34$ ). O incremento de dano durante o período de observação para o SAFP foi de apenas 35%, enquanto para o SAFS foi gradual, persistente e atingiu 139% no final do acompanhamento, com um incremento total de dano para o SAFP menor que o grupo SAFS ( $0,5 \pm 0,86$  vs.  $0,94 \pm 1,37$ ,  $p < 0,001$ ). Ressalta-se que a frequência de indivíduos que adquiriram dano foi menor no grupo SAFP do que no grupo SAFS (32% vs. 72%,  $p < 0,001$ ). **CONCLUSÃO:** Um padrão distinto de dano entre SAFP e secundária foi identificado. O dano na SAFP é um evento precoce, enquanto o SAFS está associado a um maior dano a longo prazo, com um importante incremento de dano ao longo do acompanhamento.

**Descritores:** Avaliação de resultados em cuidados de saúde; Trombose; Síndrome antifosfolípica; Lúpus eritematoso sistêmico; Anticorpos antifosfolípeos.

---

**ABSTRACT**

Torricelli AK. *Antiphospholipid syndrome damage index (DIAPS): distinct damage kinetic between primary and secondary antiphospholipid syndrome* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2021.

**INTRODUCTION:** Antiphospholipid syndrome (APS) is an acquired thrombophilia that affects young productive individuals with permanent damage and negative impact in quality of life. Recently a damage index specific for APS (DIAPS) was developed. There are, however, no data regarding the comparison of damage measured by DIAPS in primary antiphospholipid syndrome (PAPS) and secondary APS (SAPS). **OBJECTIVE:** The primary purpose of this study was, therefore, to compare damage kinetic measured by DIAPS in patients with these conditions. **METHODS:** This is a retrospective analysis of a single tertiary center cohort followed for approximately 9 years, using a standardized prospective electronic chart database. Fifty PAPS patients age matched with fifty APS related to systemic lupus erythematosus (SLE) patients were consecutively selected for the study and DIAPS was calculated once-a-year during follow-up until final evaluation. Damage during follow-up and its kinetic in both groups were compared. **RESULTS:** PAPS and SAPS had comparable age at study moment ( $47.10 \pm 12.4$  vs.  $44.04 \pm 10.80$  years,  $p=0.19$ ), follow-up time in the department ( $9.40 \pm 3.60$  vs.  $10.94 \pm 4.50$  years,  $p=0.06$ ) and time of study follow-up ( $8.46 \pm 0.97$  vs.  $8.72 \pm 0.75$ ,  $p=0.13$ ). At diagnosis, PAPS group had higher DIAPS than SAPS ( $1.72 \pm 1.17$  vs.  $0.82 \pm 0.96$ ,  $p < 0.001$ ). At the end of follow-up both groups presented comparable mean damage scores ( $2.33 \pm 1.77$  vs.  $1.96 \pm 1.65$ ,  $p = 0.34$ ). The damage increment throughout the observation period for PAPS was solely 35% whereas for SAPS it was gradual, persistent and reached 139% at the end of follow up with a total damage increment for PAPS lower than SAPS group ( $0.5 \pm 0.86$  vs.  $0.94 \pm 1.37$ ,  $p < 0.001$ ). Of note, the frequency of individuals that acquired damage was lower in PAPS than in SAPS group (32% vs. 72%,  $p < 0.001$ ). **CONCLUSION:** A distinct pattern of damage in PAPS and SAPS was identified. Damage in PAPS is an early event, while SAPS is associated with higher long-term damage with a striking increment of damage along the follow-up.

**Descriptors:** Outcome assessment, health care; Thrombosis; Antiphospholipid syndrome; Lupus erythematosus, systemic; Antibodies, antiphospholipid.

---

# **1. INTRODUÇÃO**

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 Síndrome antifosfolípide

#### 1.1.1 Aspectos clínicos e diagnóstico

A síndrome antifosfolípide (SAF) é uma trombofilia adquirida caracterizada por trombose venosa ou arterial e / ou morbidade na gravidez na presença de anticorpos antifosfolípidos<sup>1</sup>(aPL). É classificada em síndrome antifosfolípide primária (SAFP) quando ocorre isolada, e síndrome antifosfolípide secundária (SAFS), quando afeta indivíduos com outros distúrbios autoimunes, mais frequentemente lúpus eritematoso sistêmico (LES)<sup>2</sup>. Também categoriza-se clinicamente como: SAF trombótica quando presente manifestações trombóticas arteriais e/ou venosas; SAF obstétrica na presença de morbidade gestacional; SAF catastrófica se trombooses orgânicas múltiplas, esta última configura uma variante rara de SAF<sup>3</sup>.

O diagnóstico, baseado nos critérios classificatórios de Sydney 2006 (**Quadro 1**), requer a presença de um evento trombótico (arterial ou venoso) e/ou obstétrico e anticorpos antifosfolípidos positivos: anticoagulante lúpico (LA), a anticardiolipina (aCL) subclasses IgG ou IgM e a anti- $\beta$ 2 glicoproteína I (a $\beta$ 2GPI) subclasses IgG ou IgM em duas medidas séricas dentro de um intervalo de 12 semanas<sup>4</sup>.

No entanto, existem manifestações clínicas que, apesar da associação com a SAF, não estão incluídas em critérios classificatórios, sendo reconhecidas

como manifestações não-critério: úlceras isquêmicas em membros inferiores, lesão valvar cardíaca, perda auditiva neurossensorial, coreia, parkinsonismo, distonia, demência vascular, microangiopatia trombótica renal, necrose avascular do osso, insuficiência adrenal e hipopituitarismo<sup>4,5</sup>.

### Quadro 1 – Critérios classificatórios de síndrome antifosfolípide, Sydney 2006

Critérios Clínicos	
<b>Evento trombótico</b>	Trombose arterial, venosa ou em pequenos vasos, em qualquer tecido, confirmada por meio de imagem ou histopatológica (trombose sem inflamação significativa).
<b>Morbidade gestacional</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 ou mais perdas com menos de 10 semanas de gestação.</li> <li>• 1 ou mais perdas com mais de 10 semanas de gestação.</li> <li>• Prematuridade &lt; 34 sem por eclâmpsia, pré-eclâmpsia ou insuficiência placentária.</li> </ul> <p>* <i>Excluir: alterações hormonais, anatômicas e cromossômicas.</i></p>
Critérios Laboratoriais	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticardiolipina IgG ou IgM em altos títulos (Elisa &gt; 40GPL/MPL ou &gt; percentil 99).</li> <li>• Anti-β2 glicoproteína I IgG ou IgM em altos títulos (Elisa &gt; percentil 99).</li> <li>• Anticoagulante lúpico (Métodos: TTPA, dRVVT, dentre outros).</li> </ul>	
<p><i>Para classificar como SAF há necessidade de preencher 2 critérios (pelo menos 1 clínico e 1 laboratorial), presentes dentro de um intervalo ≤ 5 anos. Os aPL devem estar positivos em pelo menos 2 ocasiões com intervalo ≥ 12 semanas.</i></p>	

Fonte: Miyakis et al. 2006.

#### 1.1.2 Aspectos epidemiológicos e prognóstico

A SAF é considerada uma condição rara com incidência de 5 casos para 100.000 habitantes por ano<sup>6</sup>. Afeta adultos jovens produtivos, por volta da terceira e quarta décadas de vida<sup>7,8</sup>. A predileção é pelo sexo feminino com razões (feminino/masculino) que variam de 1,4 a 7,0 a depender da categorização clínica (trombótica vs. gestacional) e associação com LES<sup>3</sup>. A

distribuição racial é desconhecida pois, apesar da existência de dados étnicos, estes possuem resultados muito amplos e heterogêneos e carecem de padronização na dosagem de antifosfolípides<sup>3</sup>.

Estima-se que um quarto dos pacientes apresentem consequências de dano permanente em 10 anos<sup>9</sup> e impacto negativo na avaliação de qualidade de vida<sup>10</sup>. **Erkan et al**<sup>11</sup> descreveram que 38% dos pacientes com SAF apresentaram redução funcional como consequência de hemiparesia, demência, quadriplegia e cardiopatia. Portanto, ressalta-se que a SAF tem o potencial de causar danos graves e irreversíveis desde o início da doença<sup>9</sup> e os pacientes desenvolvem morbimortalidade significativa durante seguimento, com taxas de mortalidade que variam 3,7 a 15%<sup>12</sup>. Pacientes com positividade para LA, aCL e a $\beta$ 2GPI (tripla positividade), chegam a apresentar incidência cumulativa para eventos tromboembólicos de 44% após 10 anos de seguimento<sup>13</sup>.

A SAF também é considerada um dos principais preditores de dano irreversível e morte em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES)<sup>14-17</sup> e, apesar do tratamento, entre 15,3% a 16,9% dos pacientes com SAF apresentam eventos trombóticos recorrentes<sup>12</sup> que influenciam no prognóstico a longo prazo<sup>18</sup>.

## **1.2 Dano em síndrome antifosfolípide**

### **1.2.1 Avaliação do dano**

Avaliar e descrever dano na SAF é uma tarefa difícil, com poucos dados na literatura e sem uma ferramenta padronizada específica para a doença<sup>19</sup>. Apesar

de existirem estudos a respeito de dano permanente, estes divergem com relação a definição de dano irreversível e metodologia de mensuração do mesmo, sendo uma ferramenta comumente utilizada o índice de dano SLICC conhecido como SDI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ American College of Rheumatology Damage Index)<sup>20</sup>.

O SDI (**Quadro 2**) é um índice de dano estabelecido para LES e usado internacionalmente<sup>20,21</sup>. Trata-se de um sistema de pontos com domínios e itens que contemplam injúria permanente associada ao LES independente da sua causa. No total são 12 domínios, cujos itens pontuam: 0 se ausente; 1 se presente; 2 se mais de 1 evento nos itens perda tecidual maior, infarto ou ressecção intestinal, necrose avascular, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral ou malignidade; e 3 (apenas para item doença renal crônica)<sup>20,21</sup>. Para configurar dano, o item deve estar presente por pelo menos 6 meses e episódios repetidos devem ocorrer em um intervalo de pelo menos 6 meses. A mesma lesão não pode pontuar 2<sup>20,21</sup>.

No entanto, o uso do SDI apresenta limitações na avaliação de dano relacionado à SAF. De fato, esse índice é incapaz de registrar dano não contemplado pelos critérios classificatórios de Sydney como úlceras isquêmicas nas pernas, perda auditiva neurossensorial, coreia, parkinsonismo, distonia, demência vascular, microangiopatia trombótica renal, insuficiência adrenal e hipopituitarismo<sup>22,23</sup> e, portanto, deve ser interpretado com cautela, pois pode superestimar os danos relacionados ao LES e subestimar os danos relacionados à SAF<sup>22</sup>.

**Quadro 2 – Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ American College of Rheumatology Damage Index (SDI): domínios (sistemas), itens e pontuação**

---

**ESCORE DEFINIÇÃO**

---

**Ocular**

1 Catarata em qualquer olho, primária ou secundária à corticoterapia, documentada por oftalmoscopia.

1 Alteração retiniana documentada por oftalmoscopia ou

1 Atrofia óptica documentada por exame oftalmoscópico.

**Neuropsiquiátrico**

1 Disfunção cognitiva (por exemplo, prejuízo de memória, dificuldade de cálculo, prejuízo da concentração, dificuldade de linguagem falada ou escrita documentada por exame clínico ou teste neurocognitivo)

1 Psicose maior definida por distúrbios graves da percepção da realidade caracterizados por delírios, alucinações auditivas ou visuais, incoerência, perda de associação de ideias, empobrecimento de ideias, pensamento ilógico, comportamento bizarro, desorganizado ou catatônico.

1 Convulsões caracterizadas por movimentos tônicos e clônicos, requerendo terapia anticonvulsivante por mais de seis meses.

1(2) Acidente vascular cerebral que resulte em achados focais como paresia e fraqueza ou ressecção cirúrgica por outras causas, exceto malignidade (escore 2 se mais de um evento).

1 Neuropatia craniana ou periférica, excluindo-se neuropatia óptica, resultando em distúrbio motor ou sensitivo.

1 Mielite transversa (fraqueza de membros inferiores ou perda sensitiva com perda do controle esfíncteriano retal e urinário).

**Renal**

1 Taxa de filtração glomerular < 50%,

1 Proteinúria ≥ 3,5 g/24 horas ou

3 Insuficiência renal terminal (mesmo em diálise ou transplante).

**Pulmonar**

1 Hipertensão pulmonar (proeminência de ventrículo direito ou ausculta em foco pulmonar).

1 Fibrose pulmonar (exame físico e radiografia).

1 Síndrome do pulmão encolhido (radiografia).

1 Fibrose pleural (radiografia).

1 Infarto pulmonar (radiografia), ressecção por outra causa que não malignidade.

**Cardiovascular**

1 Angina pectoris ou angioplastia.

1(2) Infarto agudo do miocárdio documentado por eletrocardiograma e perfil enzimático (escore 2 se mais de um evento).

1 Miocardiopatia (disfunção ventricular documentada clinicamente).

1 Doença valvular (murmúrio diastólico ou sistólico > 3/6).

1 Pericardite por seis meses ou pericardiectomia.

**Vascular periférico**

1 Claudicação persistente por seis meses.

1 Perda tecidual menor (perda de polpa tecidual).

*continua*

*continuação*

- 1(2) Perda tecidual significativa (por exemplo, perda digital ou de membro) (escore 2 se mais de um sítio).
- 1 Trombose venosa com edema, ulceração ou evidência clínica de estase venosa.
- Gastrointestinal**
- 1(2) Infarto ou ressecção intestinal abaixo do duodeno, baço, fígado ou vesícula biliar por qualquer causa (escore 2 se mais de um sítio).
- 1 Insuficiência mesentérica com dor abdominal difusa ao exame clínico.
- 1 Peritonite crônica com dor abdominal persistente e irritação peritoneal.
- 1 Constrição esofágica observada por endoscopia ou cirurgia de trato gastrointestinal superior como correção da constrição, cirurgia de úlcera, etc., ou por história de insuficiência pancreática requerendo reposição enzimática ou por pseudocisto.
- Musculoesquelético**
- 1 Atrofia muscular ou fraqueza muscular, demonstradas pelo exame físico.
- 1 Artrite deformante ou erosiva (incluindo-se deformidades redutíveis e excluindo-se osteonecrose) no exame físico.
- 1 Osteoporose com fratura ou colapso vertebral (excluindo-se osteonecrose) demonstrada radiograficamente.
- 1(2) Osteonecrose demonstrada por qualquer técnica de imagem (escore 2 se mais de um evento).
- 1 Osteomielite documentada clinicamente e confirmada por cultura ou ruptura tendínea.
- Dermatológico**
- 1 Alopecia cicatricial crônica documentada clinicamente.
- 1 Cicatriz extensa ou paniculite em localização diferente do couro cabeludo ou polpa tecidual, documentada clinicamente.
- 1 Ulceração cutânea (excluindo-se trombose) por mais de seis meses.
- Falência Gonadal Prematura**
- 1 Amenorreia secundária antes dos 40 anos de idade.
- Diabetes**
- 1 Requerendo tratamento e independente deste.
- Malignidade**
- 1(2) Documentada por exame patológico, excluindo displasia (escore 2 se mais de um sítio).

Fonte: Gladman et al., 1996.

### 1.2.2 Índice de dano: DIAPS

Em 2015, **Amigo et al.**<sup>24</sup> desenvolveram o *Damage Index for APS* (DIAPS), um índice de dano específico para SAF (**Quadro 3**). Inicialmente, foi validado em um estudo transversal com 156 pacientes latino-americanos (108 SAF primária e 48 SAF secundária) listados em um registro eletrônico internacional

multicêntrico que incluía México, Venezuela, El Salvador e República Dominicana. O DIAPS consiste na avaliação de 10 sistemas e 37 itens: 22 extraídos do SDI e que pontuam da mesma maneira, mas com 15 novos itens específicos de SAF e incluindo manifestações trombóticas e não trombóticas. No **Quadro 3** são descritos os itens novos e os derivados do SDI.

Para que um item receba pontuação no DIAPS, este deve configurar dano crônico, ou seja, estar presente por pelo menos 6 meses, ou causar surdez ou hemiplegia permanente<sup>24</sup>. Ressalta-se que os itens que foram extraídos do SDI pontuam da mesma maneira do índice original e, portanto, eventos passíveis de pontuação adicional na presença de novos eventos não possuem caráter progressivo (pontuação máxima de 2 eventos)<sup>24</sup>. Tais eventos são: infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico, perda tecidual maior e necrose avascular. Insuficiência renal crônica, também extraída do SDI, pontua 3 pontos<sup>24</sup>.

O DIAPS apresentou alta correlação positiva significativa com o EuroQol<sup>24</sup>, um conhecido instrumento utilizado para medir a qualidade de vida do paciente<sup>25</sup>. Trata-se de um questionário que mensura cinco dimensões com três níveis cada: ansiedade/depressão, mobilidade, autocuidado, atividades usuais e dor/desconforto<sup>25</sup>.

Após o desenvolvimento e validação inicial do DIAPS, não há informações sobre a comparação do padrão de dano medido pelo DIAPS no diagnóstico e acompanhamento da síndrome antifosfolípide primária (SAFP) e SAF secundária (SAFS).

Quadro 3 – Damage index for APS (DIAPS): domínios (sistemas) e itens

Domínio	Itens
<b>Vascular periférico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombose venosa profunda <i>b</i></li> <li>• Claudicação intermitente <i>b</i></li> <li>• Perda tecidual menor <i>b</i></li> <li>• Perda tecidual maior <i>b</i></li> <li>• Insuficiência venosa <i>b</i></li> </ul>
<b>Pulmonar</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infarto pulmonar <i>b</i></li> <li>• Hipertensão arterial pulmonar <i>b</i></li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tromboembolismo crônico/Hipertensão pulmonar <i>a</i></li> <li>• Insuficiência respiratória <i>a</i></li> </ul>
<b>Cardiovascular</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Revascularização do miocárdio <i>b</i></li> <li>• Infarto do miocárdio <i>b</i></li> <li>• Cardiomiopatia <i>b</i></li> <li>• Doença valvar aPL-associada: com ou sem substituição valvar / sintomática ou assintomática <i>b</i></li> </ul>
<b>Neuropsiquiátrico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comprometimento cognitivo <i>b</i></li> <li>• Convulsões <i>b</i></li> <li>• AVC isquêmico com hemiparesia <i>b</i></li> <li>• AVC isquêmico com hemiplegia <i>b</i></li> <li>• Envolvimento de nervo craniano <i>b</i></li> <li>• Mielite transversa <i>b</i></li> <li>• Neurite óptica <i>b</i></li> <li>• Neuropatia periférica <i>b</i></li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Distúrbios do movimento (dystonia, coreia ou parkinsonismo) <i>a</i></li> <li>• Perda auditiva neurossensorial súbita <i>a</i></li> <li>• Demência vascular <i>a</i></li> </ul>
<b>Oftalmológico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doença vaso-oclusiva da retina <i>a</i></li> <li>• Cegueira <i>a</i></li> </ul>
<b>Renal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuficiência renal crônica <i>b</i></li> <li>• Proteinúria 24h &gt;3,5 g/vol OU <i>b</i></li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Microangiopatia trombótica <i>a</i></li> </ul>
<b>Musculoesquelético</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Necrose avascular <i>b</i></li> </ul>
<b>Cutâneo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Úlceras cutâneas crônicas <i>a</i></li> </ul>
<b>Gastrointestinal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombose mesentérica <i>b</i></li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cirrose hepática <i>a</i></li> <li>• Síndrome de Budd-Chiari <i>a</i></li> </ul>
<b>Endócrino</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infertilidade <i>b</i></li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuficiência adrenal <i>a</i></li> <li>• Hipopituitarismo <i>a</i></li> </ul>
<i>a - Itens novos</i>	
<i>b- Itens derivados do SDI</i>	

Fonte: Amigo et al., 2015.

**Quadro 4 – Damage index for APS (DIAPS): glossário de termos**

<i>Itens inclusos no DIAPS</i>	<i>Definição</i>
<b>Trombose venosa profunda</b>	Trombo documentado no interior da veia profunda
<b>Claudicação</b>	Fadiga, câimbras, dor e fraqueza secundária a doença arterial periférica que começa com o caminhar e melhora com o repouso
<b>Perda de tecido menor</b>	Ausência de tecido secundária a necrose da área afetada. Menor (polpa digital)
<b>Perda de tecido maior</b>	Ausência de tecido secundária a necrose da área afetada. Maior (dedo ou membro)
<b>Insuficiência venosa vascular</b>	Anormalidades morfológicas ou funcionais (incompetência valvar venosa) de longa duração, devendo ser categorizada e tratada de acordo com a classificação CEAP <sup>1</sup>
<b>Infarto pulmonar</b>	Radiografia ou angiotomografia demonstrando opacidade pulmonar ou densidade em forma de cunha como consequência de oclusão vascular tromboembólica
<b>Hipertensão arterial pulmonar</b>	Pressão de artéria pulmonar > 25 mmHg em repouso ou > 30 mmHg ao esforço. Leve 30-49 mmHg; Moderada 50-69 mmHg; Grave > 70 mmHg
<b>Hipertensão pulmonar por tromboembolismo crônico</b>	Lesões obstrutivas lobares, segmentares ou nos ramos principais das artérias pulmonares secundárias ao tromboembolismo crônico
<b>Insuficiência respiratória</b>	Secundária a múltiplos infartos pulmonares
<b>Bypass arterial coronariano</b>	Tratamento cirúrgico de doença oclusiva de artérias coronárias que provém melhor fluxo sanguíneo nas artérias coronarianas epicárdicas levando à diminuição de sintomas anginosos, complicações do infarto do miocárdio e mortalidade
<b>Cardiomiopatia</b>	Alterações na perfusão miocárdica por obstrução da microvasculatura na presença de artérias coronarianas normais

*continua*

		<i>continuação</i>
<b>Itens inclusos no DIAPS</b>		<b>Definição</b>
<b>Infarto do miocárdio</b>		Síndrome clínica caracterizada por dano ao tecido miocárdico causado pelo desequilíbrio entre a entrada e a demanda de oxigênio
<b>Valvulopatia relacionada a aPL (assintomática ou sintomática)</b>		Detecção ecocardiográfica de lesões valvares e / ou regurgitação e / ou estenose mitral e / ou aórtica de acordo com Miyakis S et al <sup>2</sup>
<b>Valvulopatia relacionada a aPL necessitando de troca valvar</b>		Doença valvar moderada a grave progressiva e sintomática (Classe funcional III ou IV NYHA <sup>3</sup> )
<b>Déficit cognitivo</b>		Déficit de memória, dificuldade com cálculos, dificuldade de concentração, dificuldade em falar ou linguagem escrita, nível de desempenho prejudicado, documentado no exame clínico ou por teste neurocognitivo formal
<b>Convulsões</b>		Descargas elétricas paroxísticas ocorrendo no cérebro e produzindo mudanças físicas incluindo movimentos tônicos e clínicos e certos distúrbios de comportamento
<b>AVE com hemiparesia</b>		Evento trombotico cerebrovascular resultando em paresia focal
<b>AVE com hemiplegia</b>		Evento trombotico cerebrovascular resultando em hemiplegia ou afasia
<b>Demência multi-infarto</b>		Déficit cognitivo causado por ou associado com fatores vasculares confirmados por neuroimagem (RM ou TC)
<b>Neuropatia craniana</b>		Dano ao nervo craniano resultando em déficit sensitivo ou motor
<b>Surdez neurosensorial súbita</b>		Surdez aguda inexplicada sempre unilateral que ocorre em um período menor que 72 horas (demonstrada por potenciais evocados)
<b>Mielite transversa</b>		Fraqueza ou perda sensitiva de membros inferiores com perda do controle esfinteriano retal e vesical
		<b>continua</b>

<i>continuação</i>	
<b>Itens inclusos no DIAPS</b>	<b>Definição</b>
<b>Neuropatia óptica</b>	Condição isquêmica ou inflamatória documentada por RM do crânio ou da órbita que causa déficit visual agudo
<b>Distonia</b>	Distúrbio do movimento caracterizado por contração muscular involuntária sustentada que resulta em torções e movimentos repetitivos ou posturas anormais
<b>Coreia</b>	Distúrbio do movimento caracterizado por movimentos involuntários rápidos, aleatórios e irregulares dos membros e face, emocionais ou posturas anormais
<b>Parkinsonismo</b>	Bradicinesia, tremor, rigidez sem boa resposta a terapia dopaminérgica
<b>Doença vaso-oclusiva de retina</b>	Oclusão causada por trombose venosa ou arterial levando a perda grave da acuidade visual
<b>Cegueira</b>	Perda visual total causada por qualquer das manifestações oculares acima
<b>Insuficiência renal crônica</b>	Taxa de filtração glomerular estimada ou medida menor do que 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , independente de diálise ou transplante
<b>Proteinúria</b>	Proteinúria ≥ 3,5g/24horas
<b>Microangiopatia trombótica renal</b>	Demonstrada por biópsia renal
<b>Necrose avascular</b>	Processo patológico caracterizado pelo comprometimento da vascularização óssea levando à morte do osso e das células medulares, demonstrado por técnicas de imagem
<b>Úlceras cutâneas crônicas</b>	Úlcera cutânea secundária a microangiopatia trombótica
<b>Trombose mesentérica</b>	Trombose de artérias ou veias mesentéricas, levando à isquemia e eventualmente necrose de qualquer segmento intestinal, baço, fígado ou vesícula
<i>continua</i>	

<b>Itens incluídos no DIAPS</b>	<b>Definição</b>
<b>Síndrome de Budd-Chiari</b>	Entidade clínico-patológica causada por obstrução trombótica do fluxo sanguíneo da veia hepática tanto ao nível de veias hepáticas como da veia cava inferior
<b>Cirrose hepática</b>	Doença hepática crônica caracterizada por fibrose progressiva levando a perda da função hepática. Deve ser secundária a hiperplasia nodular regenerativa
<b>Hipopituitarismo</b>	Insuficiência da hipófise causada por trombose/ isquemia
<b>Insuficiência supra-renal</b>	Déficit de produção de hormônios esteroides da glândula suprarrenal devido a trombose ou infarto hemorrágico das glândulas suprarrenais
<b>Infertilidade</b>	Falência de conceber após 12 meses de intercurso frequente sem uso de contracepção em mulheres abaixo de 35 anos e após 6 meses em mulheres acima de 35 anos.

<sup>1</sup>Eklof B, Rutherford RB, Bergan JJ et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J Vasc Surg* 2004;40:1248–52.

<sup>2</sup>Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295–306.

<sup>3</sup>The Criteria Committee of the New York Heart Association. (1994). *Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels*. (9th ed.). Boston: Little, Brown & Co. pp. 253–256.

**Fonte:** Amigo et al., 2015.

---

## **2. OBJETIVOS**

## **2 OBJETIVOS**

### **2.2 Objetivo primário**

Comparar a cinética do dano medido pelo DIAPS no momento do diagnóstico e acompanhamento de pacientes com SAF primária e secundária.

### **2.3 Objetivo secundário**

Avaliar quais fatores e domínios do DIAPS contribuíram para dano nos dois grupos.

---

## **3. MÉTODOS**

### **3 MÉTODOS**

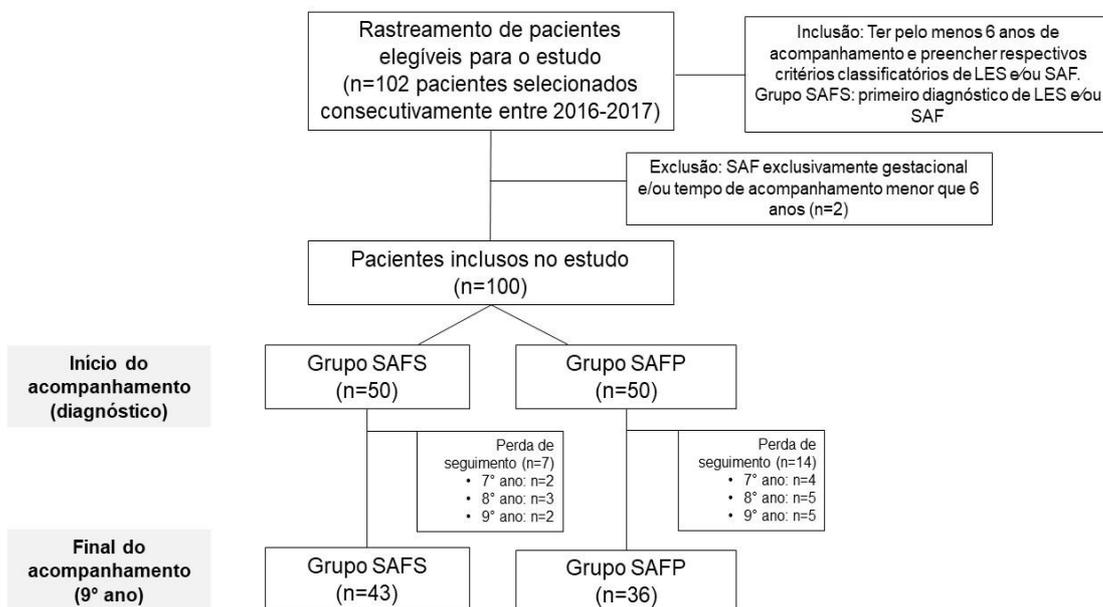
#### **3.1 Desenho do estudo**

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo de pacientes com SAF que foram acompanhados por aproximadamente 9 anos no ambulatório do Departamento de Reumatologia do HC - FMUSP.

#### **3.2 Seleção dos pacientes**

A seleção de pacientes ocorreu a partir de prontuário eletrônico com banco padronizado entre 2016 e 2017. Foram selecionados 50 pacientes com SAFP trombótica e 50 SAF relacionado ao LES (SAFS), pareados de acordo com idade no momento do estudo e sexo, que preencheram seus respectivos critérios (Sydney para SAF e American College of Rheumatology 1997 para LES)<sup>4,26</sup> e que tinham pelo menos 6 anos de acompanhamento. A seleção dos pacientes foi feita consecutivamente e pacientes portadores de SAF gestacional isolada e/ou tempo de acompanhamento menor que 6 anos foram excluídos.

**Figura 1.** Fluxograma de seleção e acompanhamento dos pacientes do estudo.



Legenda: LES: lúpus eritematoso sistêmico; SAF: síndrome antifosfolípide; SAFP: síndrome antifosfolípide primária; SAFS: síndrome antifosfolípide secundária; n: número de indivíduos.

### 3.3 Extração e tratamento dos dados

Todos os dados relevantes para este estudo foram obtidos de prontuário eletrônico. Foram extraídos dados demográficos (idade no momento do estudo e ao diagnóstico de SAF e/ou LES; gênero; etnia); tempo de seguimento no serviço (intervalo entre início do seguimento no serviço até 2016-2017) e tempo de seguimento no estudo (intervalo entre o diagnóstico de SAF e/ou LES e última avaliação no estudo); atraso no diagnóstico (intervalo entre o primeiro sintoma e o diagnóstico de SAF e/ou LES); tempo de doença (tempo entre o primeiros sintomas de LES e/ou SAF e início do acompanhamento no serviço); ítems para cálculo de índice de dano ; achados clínicos (comorbidades; eventos

arteriais/venosos; manifestações de LES e/ou SAF; eventos hemorrágicos); tratamento (uso de imunossuppressores; uso de corticoide e dose acumulada em mg de prednisona; uso de hidroxicloroquina, dose acumulada e dose por kg/dia; uso de anticoagulação) e laboratoriais (presença de LA, aCL e a $\beta$ 2GPI). Foi realizada equivalência da dose de difosfato de cloroquina para hidroxicloroquina quando necessário (comprimido de 250 mg de difosfato de cloroquina equivalente a 200 mg de hidroxicloroquina), assim como a equivalência de dexametasona e metilprednisolona para prednisona (0,75 mg de dexametasona equivalente a 5 mg de prednisona e 1 mg de metilprednisolona a 1 mg de prednisona).

O SDI do grupo SAFS foi calculado ao diagnóstico de LES, na parcela de pacientes que antecederam este diagnóstico ao de SAF. As manifestações de LES apresentadas pelos pacientes do grupo SAFS também foram avaliadas com relação a frequência e categorizadas de acordo com o acometimento: renal, neuropsiquiátrico, mucocutâneo, musculoesquelético, hematológico, vasculite, serosas e miocardite.

Foram considerados como eventos arteriais: acidente vascular cerebral isquêmico ou ataque isquêmico transitório; infarto agudo do miocárdio, oclusões arteriais periféricas (isquemia e gangrena), oclusão arterial retiniana, trombose de artéria renal, microangiopatia trombótica. Foram considerados eventos venosos: trombose venosa profunda, trombose de veia renal, oclusão venosa de retina, tromboembolismo pulmonar, trombose de seio sagital e síndrome de Budd-Chiari.

Os pacientes eram acompanhados regularmente a cada dois meses devido à anticoagulação e frequentemente checados para qualquer novo evento e adesão. O tratamento de dados faltantes utilizado foi a exclusão casewise, que exclui casos com dados faltantes e analisa o excedente. O número de casos restantes durante o acompanhamento foi expresso anualmente como “número em risco”. Os pacientes foram considerados como acompanhamento perdido se ausentes do ambulatório por mais de um ano. O tempo mínimo de acompanhamento no estudo foi de 6 anos e máximo de 9 anos.

### **3.4 Cálculo do DIAPS**

O DIAPS foi calculado desde o primeiro diagnóstico definido em prontuário de SAF e/ou LES (inicial), e registrado anualmente durante todo o acompanhamento até a última avaliação (final).

Uma curva de incidência cumulativa foi plotada para cada grupo e o delta dano foi definido como a diferença entre o DIAPS final e o inicial. Ao final do acompanhamento, as frequências dos domínios de dano foram avaliadas. Agrupamos os domínios de dano, contemplados no DIAPS, nos seguintes grupos: vascular periférico (trombose venosa profunda, claudicação intermitente, perda tecidual menor e maior, insuficiência venosa), pulmonar (infarto pulmonar, hipertensão pulmonar e tromboembolismo pulmonar crônico, hipertensão arterial pulmonar, insuficiência respiratória), cardiovascular (revascularização do miocárdio, infarto agudo do miocárdio, miocardiopatia, doença valvar associada a aPL assintomática ou sintomática, doença valvar aPL-associada com necessidade de substituição valvar), neuropsiquiátrico

(acidente vascular cerebral isquêmico com hemiplegia ou hemiparesia, demência vascular, distúrbios do movimento como distonia, coreia, parkinsonismo, comprometimento cognitivo, convulsões, neuropatia periférica, mielite transversa, neurite óptica, perda auditiva neurossensorial súbita, envolvimento de nervo craniano), úlceras cutâneas (úlceras crônicas), gastrointestinais (trombose mesentérica, síndrome de Budd Chiari e cirrose hepática), renais (doença renal crônica, proteinúria 24 horas maior ou igual a 3,5 g, microangiopatia trombótica), musculoesquelética (necrose avascular), endócrina (insuficiência adrenal, infertilidade, hipopituitarismo), oftalmológica (doença vaso-oclusiva da retina e cegueira).

### **3.5 Análise estatística**

Kaplan Meier foi utilizado para desenho da curva de incidência acumulada. Os testes T-student, qui-quadrado, Kruskal Wallis, Fisher e Mann Whitney foram utilizados para comparações e os teste de Spearman e Pearson para correlações. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado significativo.

---

---

## **4. RESULTADOS**

---

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Características demográficas, comorbidades e perfil de anticorpos antifosfolípides

Ambos os grupos, SAFP e SAFS, apresentaram idades médias no momento do estudo ( $47,10 \pm 12,4$  vs.  $44,04 \pm 10,80$  anos,  $p = 0,19$ ), frequência do sexo feminino (83% vs. 88%,  $p = 0,57$ ), tempo de acompanhamento no serviço ( $9,40 \pm 3,60$  vs.  $10,94 \pm 4,50$  anos,  $p = 0,06$ ) e no estudo ( $8,46 \pm 0,97$  vs.  $8,72 \pm 0,75$ ,  $p=0,13$ ) comparáveis (**Tabela 1**). O grupo SAFS era mais jovem ao início do acompanhamento que SAFP ( $28,6 \pm 10,64$  vs.  $38,02 \pm 12,06$ ,  $p < 0,001$ ).

A frequência de indivíduos com comorbidades também foi comparável entre os grupos, SAFP e SAFS (70% vs. 84%,  $p=0,15$ ) assim como a presença de comorbidades associadas a evento cardiovascular e trombose: hipertensão arterial sistêmica (24% vs. 24%,  $p=1,0$ ), diabetes mellitus (8% vs. 4%,  $p=0,67$ ), obesidade (10% vs. 16%,  $p=0,55$ ), tabagismo (14% vs. 2%  $p=0,059$ ), doença renal crônica (4% vs. 6%,  $p=1,0$ ) e dislipidemia (16% vs. 8%,  $p=0,35$ ).

O perfil de anticorpos antifosfolípides (aPL) mostrou que SAFP e SAFS apresentaram frequências comparáveis de anticardiolipina (72% vs. 82%,  $p = 0,34$ ) e anticoagulante lúpico (90% vs. 80%,  $p = 0,26$ ). Os pacientes com SAFP apresentaram frequências mais altas de anti- $\beta 2$ -glicoproteína I (40% vs. 14%,  $p$

= 0,0063) e maior frequência de perfil triplo positivo (36% vs. 8%,  $p = 0,0013$ )

**(Tabela 1).**

Ao analisar toda a coorte (pacientes com SAF primária e secundária), a tripla positividade de aPL teve uma fraca correlação com maior escore inicial de DIAPS ( $r = 0,2$  e  $p = 0,03$ ), mas não com o escore final de DIAPS ( $r = 0,002$  e  $p = 0,5$ ). Além disso, analisando cada um dos grupos da SAF separadamente, a tripla positividade não foi associada significativamente nem ao DIAPS inicial nem ao final.

**Tabela 1 – Características demográficas e perfil de aPL no grupo SAFP e SAFS**

	<b>SAFP</b>	<b>SAFS</b>	<b>P</b>
	<b>(N=50)</b>	<b>(N=50)</b>	
<b>Idade no momento do estudo (anos)</b> média ± DP	47,10±12,4	44,04±10,8	0,19
<b>Idade no início do acompanhamento</b> (anos) média ± DP	38,02±12,06	28,6±10,64	<b>&lt;0,001</b>
<b>Sexo feminino N (%)</b>	41 (83%)	44 (88%)	0,57
<b>Comorbidades N (%)</b>	35 (70%)	42 (84%)	0,15
<b>Tempo de acompanhamento no estudo</b> (anos) média ± DP	8,46±0,97	8,72±0,75	0,13
<b>Tempo de acompanhamento no serviço</b> (anos) média ± DP	9,40 ± 3,60	10,94 ± 4,50	0,06
<b>Anticardiolipina N (%)</b>	36 (72%)	41 (82%)	0,34
<b>Anticoagulante lúpico N (%)</b>	45 (90%)	40 (80%)	0,26
<b>Anti-β2-glicoproteína I N (%)</b>	20 (40%)	7 (14%)	<b>0,0063</b>
<b>Tripla positividade N (%)</b>	18 (36%)	4 (8%)	<b>0,0013</b>

Legenda: DIAPS: Damage Index for APS; SAFP: síndrome antifosfolípide primária; SAFS: síndrome antifosfolípide secundária; DP: desvio padrão; N: número de indivíduos; consideramos estatisticamente significante valores de  $p < 0,05$ .

## 4.2 Características do grupo SAF secundária

O grupo SAFS apresentou em sua maioria diagnóstico inicial de LES (70%) e posteriormente SAF, o SDI médio ao diagnóstico de LES dessa parcela populacional foi de  $0,54 \pm 0,85$ . O intervalo médio entre diagnóstico de LES e SAF foi de  $7,21 \pm 6,43$  anos.

Quanto a frequência das manifestações do LES no grupo SAFS em ordem decrescente: envolvimento musculoesquelético (92%), mucocutâneo (76%), hematológico (56%), renal (40%), neuropsiquiátrico (36%), vasculítico (32%), serosites (24%) e miocardite (2%).

## 4.3 Cinética do dano

No diagnóstico, os pacientes com SAFP apresentaram escores médios de dano mais altos que o SAFS ( $1,72 \pm 1,17$  vs.  $0,82 \pm 0,96$ ,  $p < 0,001$ ), tempo de doença ( $4,00 \pm 4,20$  vs.  $1,42 \pm 2,96$ ,  $p < 0,001$ ) e maior atraso no diagnóstico de SAF ( $4,00 \pm 4,20$  vs.  $2,54 \pm 3,05$  anos,  $p = 0,04$ ) (**Tabela 2**). O atraso no diagnóstico e o tempo de doença se correlacionaram positivamente com maiores escores de dano no diagnóstico em todos os grupos de pacientes ( $r = 0,36$  e  $0,39$ ,  $p < 0,001$ ). O dano no grupo SAFP foi inicial e em SAFS apresentou o maior incremento de dano ao longo do acompanhamento (**Figura 1**). O dano médio aferido pelo DIAPS permaneceu maior no SAFP do que no SAFS durante o acompanhamento. De fato, o incremento de dano ao longo do período de observação para SAFP foi de 35%, enquanto para o SAFS houve aumento

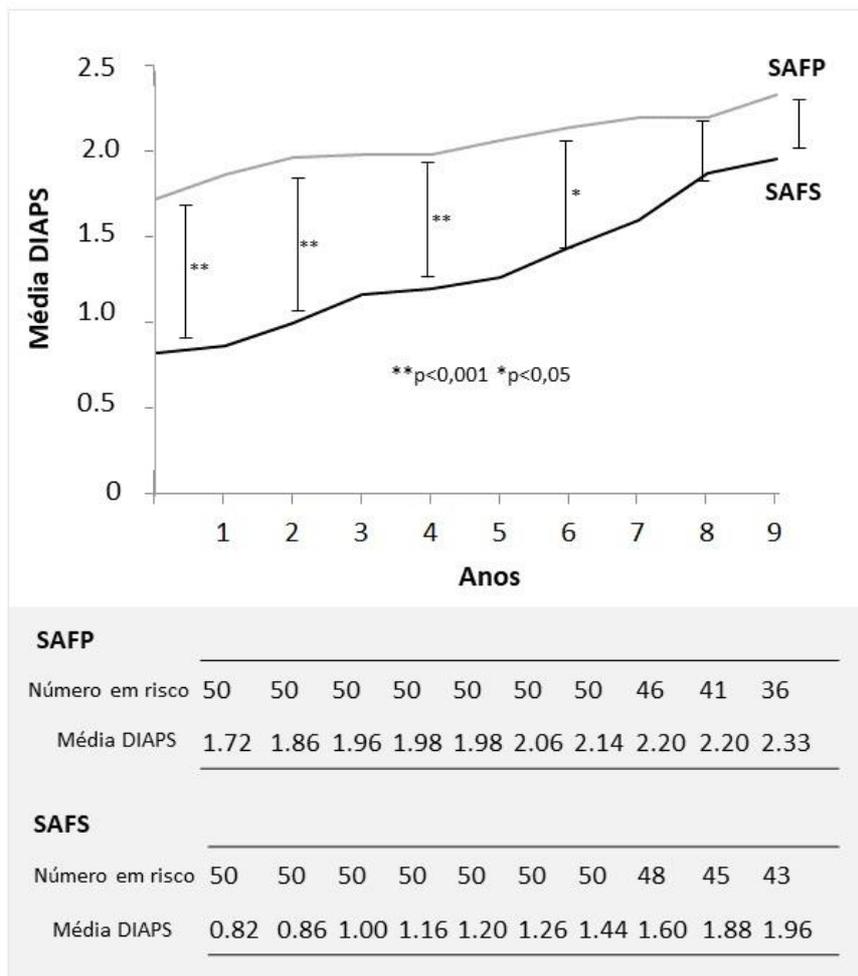
gradual e persistente que chegou a 139% no final do acompanhamento, com um dano acumulado total (delta DIAPS) para o SAFP menor que o grupo SAFS ( $0,5 \pm 0,86$  vs.  $0,94 \pm 1,37$ ,  $p < 0,001$ ). Importante ressaltar que a frequência de indivíduos que adquiriram dano foi menor no grupo SAFP do que no grupo SAFS (32% vs. 72%,  $p < 0,001$ ). No final do período de observação (9 anos), ambos os grupos apresentaram escores médios comparáveis de dano ( $2,33 \pm 1,77$  vs.  $1,96 \pm 1,65$ ,  $p = 0,34$ ) (Tabela 2).

**Tabela 2** – Escores de dano e atraso diagnóstico no grupo SAFP e SAFS

	<b>SAFP</b> <b>(N=50)</b>	<b>SAFS</b> <b>(N=50)</b>	<b>P</b>
<b>Atraso diagnóstico (anos) média ± DP</b>	4,00±4,20	2,54±3,05	<b>0,04</b>
<b>Tempo de doença (anos) média ± DP</b>	4,00±4,20	1,42±2,96	<b>&lt;0,001</b>
<b>DIAPS ao diagnóstico média ± DP</b>	1,72±1,17	0,82±0,96	<b>&lt;0,001</b>
<b>DIAPS final média ± DP</b>	2,33±1,77	1,96±1,65	0,34
<b>Pacientes livres de dano N (%)</b>	2 (4%)	4 (16%)	0,67
<b>Pacientes com dano adquirido N (%)</b>	16 (32%)	36 (72%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Delta DIAPS média ± DP</b>	0,5±0,86	0,94±1,37	<b>&lt;0,001</b>

Legenda: DIAPS: Damage Index for APS; SAFP: síndrome antifosfolípide primária; SAFS: síndrome antifosfolípide secundária; DP: desvio padrão; N: número de indivíduos; consideramos estatisticamente significante valores de  $p < 0,05$ .

**Gráfico 1** – Incidência cumulativa de dano ao longo do acompanhamento no grupo SAFP e SAFS



Legenda: DIAPS: Damage Index for APS; SAFP: síndrome antifosfolípide primária; SAFS: síndrome antifosfolípide secundária; \* valores de  $p < 0,05$ ; \*\* valores de  $p < 0,001$ .

#### 4.4 Tratamento durante o acompanhamento

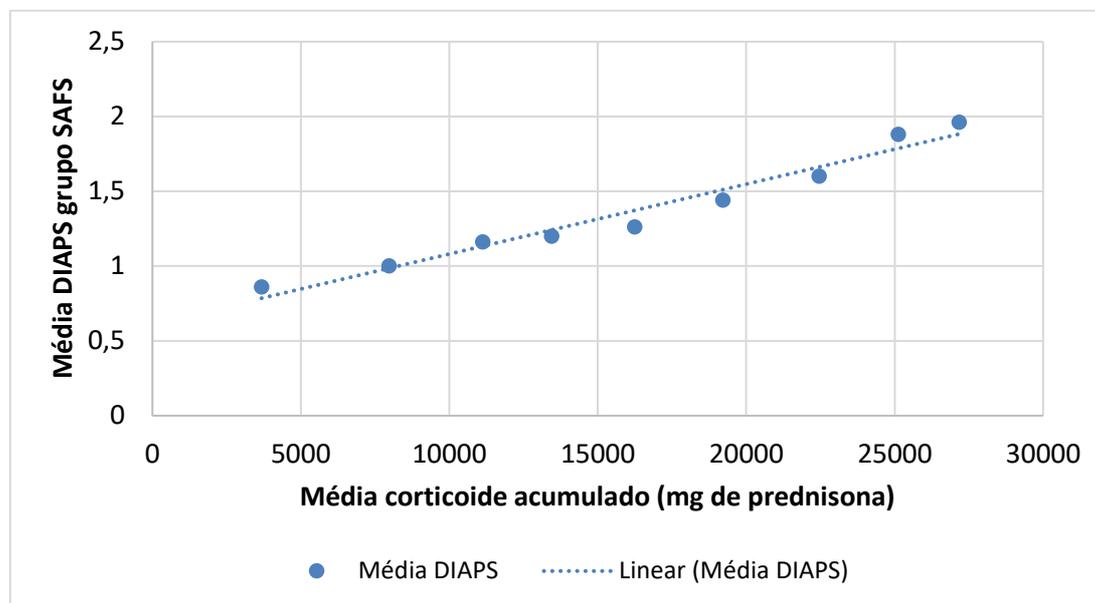
A frequência do uso de anticoagulante foi comparável entre os pacientes com SAFP e SAFS (90% vs. 94%,  $p = 0,71$ ), bem como sangramento devido à anticoagulação nos dois grupos (14% vs. 18%,  $p = 0,78$ ). O ácido acetilsalicílico foi menos utilizado pelo grupo SAFP do que SAFS (12% vs. 30%,  $p = 0,047$ ). Em

relação aos medicamentos imunossupressores, observou-se menor frequência de imunossupressores nos pacientes com SAFP do que no SAFS: ciclofosfamida (2% vs. 44%,  $p < 0,0001$ ), azatioprina (4% vs. 64%,  $p < 0,0001$ ) e quaisquer agentes imunossupressores, incluindo ciclofosfamida e azatioprina (6% vs. 96%,  $p < 0,0001$ ). A ingestão de hidroxiclороquina (64% vs. 100%,  $p < 0,0001$ ) e prednisona (8% vs. 100%,  $p < 0,0001$ ) foi menos frequente na SAFP do que no grupo SAF + LES.

#### **4.4.1 Dose acumulada de corticoide no grupo SAF secundária**

As doses acumuladas de corticoide por paciente ao final do acompanhamento não se correlacionaram com maiores DIAPS finais ( $r=0,01$  e  $p=0,94$ ) ou delta DIAPS ( $r=0,26$  e  $p=0,064$ ). Já ao analisar anualmente a dose média de corticoide acumulado pelo grupo SAFS e a média do DIAPS anual, uma forte correlação foi encontrada ( $r=0,98$  e  $p < 0,001$ ) (**Gráfico 2**).

**Gráfico 2** – Correlação do DIAPS médio anual durante acompanhamento do grupo SAFS e média anual da dose cumulativa de corticoide



Legenda: DIAPS: Damage Index for APS; SAFS: síndrome antifosfolípide secundária; mg: miligrama.

#### 4.4.2 Hidroxicloroquina no grupo SAFP

O tempo médio de uso de antimaláricos foi de 3,53 anos  $\pm$  2,46. 46% dos pacientes com SAFP que fizeram uso de hidroxicloroquina, usaram em algum momento difosfato de cloroquina. A média da dose acumulada de hidroxicloroquina e a média da dose por mg por kilo por dia ao final do acompanhamento no grupo SAFP foi de 490,43 g  $\pm$  351,21 e 5,53 mg/kg/dia  $\pm$  1,5, respectivamente. Não houve correlação entre: dose acumulada final por paciente e delta DIAPS ( $r=0,1$ ,  $p=0,55$ ); dose acumulada final por paciente e DIAPS final ( $r=0,09$ ,  $p=0,6$ ); dose/kg/dia e DIAPS final ( $r= -0,03$ ,  $p=0,83$ ); dose/kg/dia e delta DIAPS ( $r=0,17$ ,  $p=0,34$ ).

Não houve relevância estatística ao comparar o subgrupo SAFP que fez uso de hidroxicloroquina e o que não fez uso da droga com relação a média de variação de dano (delta DIAPS) (  $0,54 \pm 0,92$  vs.  $0,21 \pm 0,53$   $p = 0,23$ ) e DIAPS final médio (  $2,35 \pm 1,72$  vs.  $1,89 \pm 1,37$   $p = 0,46$ ).

#### **4.5 Frequência de eventos arteriais e venosos**

A frequência de indivíduos com eventos arteriais foi comparável no grupo SAFP e SAFS (44% vs. 34%  $p = 0,41$ ), assim como eventos venosos (66% vs. 74%  $p = 0,51$ ) e ambos (14% vs. 10%  $p = 0,75$ ).

#### **4.6 Domínios relacionados a dano**

O único domínio que diferiu entre os grupos foi a insuficiência venosa vascular, com menor frequência em SAFP que SAFS (8% vs. 26%,  $p = 0,03$ ). O domínio vascular periférico foi o mais frequente nos dois grupos (62% vs. 64%  $p = 1,00$ ), seguido pelos domínios neuropsiquiátrico (50% vs. 58%  $p = 0,54$ ) e pulmonar (18% vs. 30%  $p = 0,24$ ) (**Tabela 3**).

Quanto ao DIAPS, que aumenta rapidamente no grupo SAFS, a análise estatística de incremento do delta dano entre os grupos não mostrou relevância estatística ao comparar um domínio de item isolado. Mas o domínio de dano neuropsiquiátrico como um todo (derrame com hemiplegia ou hemiparesia, demência vascular, distúrbios do movimento como distonia, coreia, parkinsonismo, comprometimento cognitivo, convulsões, neuropatia periférica, mielite transversa, neurite óptica, perda auditiva neurossensorial súbita,

envolvimento de nervo craniano), foi mais frequente no grupo SAFP que o SAFS (50% vs. 26%  $p = 0,02$ ).

**Tabela 3** – Comparação dos domínios de dano do DIAPS ao final do acompanhamento de SAFP e SAFS

Domínio (total) e itens	SAFP N (%)	SAFS N (%)	P
<b>Vascular periférico</b>	31 (62)	32 (64)	1,00
<i>Trombose venosa profunda</i>	28 (56)	29 (58)	1,00
<i>Claudicação intermitente</i>	0 (0)	0 (0)	1,00
<i>Perda tecidual menor</i>	2 (4)	0 (0)	0,49
<i>Perda tecidual maior</i>	1 (2)	3 (6)	0,61
<i>Insuficiência venosa</i>	4 (8)	13 (26)	<b>0,03</b>
<b>Pulmonar</b>	9 (18)	15 (30)	0,24
<i>Infarto pulmonar</i>	7 (14)	12 (24)	0,30
<i>Hipertensão arterial pulmonar</i>	0 (0)	1 (2)	1,00
<i>Tromboembolismo crônico/Hipertensão pulmonar</i>	2 (4)	2 (4)	1,00
<i>Insuficiência respiratória</i>	1 (2)	3 (6)	0,61
<b>Cardiovascular</b>	4 (8)	8 (16)	0,35
<i>Revascularização do miocárdio</i>	0 (0)	0 (0)	1,00
<i>Infarto do miocárdio</i>	3 (6)	4 (8)	1,00
<i>Cardiomiopatia</i>	0 (0)	3 (6)	0,24
<i>Doença valvar aPL-associada (com ou sem substituição valvar)</i>	1 (2)	1 (2)	1,00
<b>Neuropsiquiátrico</b>	25 (50)	29 (58)	0,54
<i>Comprometimento cognitivo</i>	6 (12)	2 (4)	0,26
<i>Convulsões</i>	2 (4)	5 (10)	0,43
<i>AVC isquêmico com hemiparesia</i>	7 (14)	10 (20)	0,59
<i>AVC isquêmico com hemiplegia</i>	3 (6)	4 (8)	1,00
<i>Demência vascular</i>	1 (2)	0 (0)	1,00
<i>Envolvimento de nervo craniano</i>	1 (2)	0 (0)	1,00
<i>Perda auditiva neurosensorial súbita</i>	0 (0)	1 (2)	1,00
<i>Mielite transversa</i>	1 (2)	1 (2)	1,00
<i>Neurite óptica</i>	0 (0)	0 (0)	1,00

**Resultados**

<i>Neuropatia periférica</i>	3 (6)	5 (10)	0,71
<i>Distúrbios do movimento</i>	1 (2)	1 (2)	1,00
			<b>continua</b>
			<b>continuação</b>
<b>Domínio (total) e itens</b>	<b>SAFP N (%)</b>	<b>SAFS N (%)</b>	<b>P</b>
<b>Oftalmológico</b>	1 (2)	3 (6)	0,61
<i>Doença vaso-oclusiva da retina</i>	0 (0)	2 (4)	0,49
<i>Cegueira</i>	1 (2)	1 (2)	1,00
<b>Renal</b>	7 (14)	5 (10)	0,75
<i>Insuficiência renal crônica</i>	5 (10)	3 (6)	0,71
<i>Proteinúria 24h &gt;3,5 g/vol ou microangiopatia trombótica</i>	2 (4)	2 (4)	1,00
<b>Musculoesquelético</b>	1 (2)	4 (8)	0,36
<i>– necrose avascular</i>			
<b>Cutâneo- úlceras cutâneas crônicas</b>	2 (4)	7 (14)	0,15
<b>Gastrointestinal</b>	1 (2)	2 (4)	1,00
<i>Trombose mesentérica</i>	1 (2)	1 (2)	1,00
<i>Síndrome de Budd-Chiari</i>	0 (0)	0 (0)	1,00
<i>Cirrose hepática</i>	0 (0)	1 (2)	1,00
<b>Endócrino</b>	1 (2)	1 (2)	1,00
<i>Insuficiência adrenal</i>	0 (0)	0 (0)	1,00
<i>Hipopituitarismo</i>	1 (2)	0 (0)	1,00
<i>Infertilidade</i>	0 (0)	1 (2)	1,00

**conclusão**

Legenda: DIAPS: Damage Index for APS; SAFP: síndrome antifosfolípide primária; SAFS: síndrome antifosfolípide secundária; aPL: anticorpos antifosfolípidos; AVC: acidente vascular cerebral; N: número de indivíduos; consideramos estatisticamente significante valores de  $p < 0,05$ .

---

# **5 DISCUSSÃO**

---

## 5 DISCUSSÃO

Este estudo é o primeiro a demonstrar uma cinética distinta de dano para pacientes com SAF primária e secundária. Para a SAFP, a lesão irreversível ocorreu no início da doença, enquanto na SAFS o dano foi acumulado durante o acompanhamento da doença.

Uma das vantagens do presente estudo é o uso do DIAPS, um instrumento validado na população latino-americana, para avaliar dano em SAF. É importante ressaltar que essa metodologia foi projetada para levar em conta manifestações relacionadas a trombose com uma taxa muito alta de confiabilidade<sup>24</sup> e metodologia robusta<sup>27</sup>, enquanto o SDI foi considerado insuficiente para registrar danos não relacionados à SAF e seu uso em SAF deve ser interpretado com cautela<sup>22</sup>. As vantagens adicionais do presente estudo são a idade no momento do estudo, gênero e tempo de acompanhamento comparáveis dos grupos, além de idade mais jovem inicial do grupo SAFS, o que minimiza variáveis de confusão que podem contribuir para dano, como sexo masculino e idade avançada, uma vez que ambos foram previamente associados ao aumento precoce de dano no lúpus<sup>28,29</sup>.

O dano acumulado aqui relatado para a SAFP (35%) é concordante com estudos anteriores que variam de 20% a 38%<sup>9,11,30-32</sup>. Os pacientes apresentaram precocemente um alto escore de dano, sugerindo atraso no diagnóstico e apoiado na correlação positiva observada em nosso estudo entre maiores DIAPS no diagnóstico e tempo de atraso diagnóstico. Reforçando essa possibilidade, relatamos um pequeno incremento de dano durante o curso da

doença em pacientes com SAFP. De fato, foi relatado que o diagnóstico imediato e o melhor manejo têm um poderoso impacto na prevenção de danos irreversíveis<sup>33</sup>. Na direção oposta, os pacientes com SAFS acumularam mais dano posteriormente, durante o curso da doença, com 72% dos indivíduos desenvolvendo dano durante seguimento do estudo.

O item de dano agudo mais frequente que pontuou em ambos os grupos foi a trombose venosa profunda (TVP), achado comparável a relatos anteriores na literatura<sup>9,12,13,32,34,35,36</sup>. A Euro-APS, uma coorte europeia longitudinal com 1000 pacientes, observou uma prevalência de 38,9% de TVP durante o curso da doença, manifestação clínica mais comum<sup>35</sup>. Já os domínios geralmente associados a dano crônico eram mais frequentemente neurológicos, seguidos por hipertensão pulmonar e insuficiência renal<sup>11,30,31,37</sup>. Recentemente, o DIAPS foi aplicado em uma coorte retrospectiva latino-americana de 67 pacientes com SAFP, e os danos relacionados à doença foram principalmente no domínio neuropsiquiátrico e vascular periférico<sup>36</sup>. Da mesma forma, encontramos uma alta frequência de dano vascular periférico e neuropsiquiátrico no presente estudo, este último foi o segundo domínio mais frequente e o acidente vascular cerebral sua principal manifestação. A falta de uma definição uniforme de dano neurológico entre relatos anteriores<sup>9,11,30</sup> pode explicar a frequência discrepante desse domínio nas coortes da SAF.

Estudos anteriores com amostras menores de pacientes usaram o DIAPS na avaliação de dano em SAF<sup>38,39</sup> porém não encontraram diferença do DIAPS entre SAF primária e secundária<sup>38</sup> ou associação do DIAPS com perfil de autoanticorpos<sup>39</sup>.

O padrão de dano distinto observado neste estudo entre SAFP e SAFS não pode ser explicado pelo uso de diferentes protocolos de anticoagulação, uma vez que os dois grupos foram seguidos no mesmo centro e foram tratados de acordo com as diretrizes atuais, com anticoagulação oral mais agressiva e de longo prazo para aqueles com eventos arteriais<sup>40</sup>. Também não evidenciamos no grupo SAFS uma maior frequência de comorbidades associadas a evento cardiovascular e/ou trombose, que poderiam contribuir acúmulo de dano<sup>41,42</sup>. Referente a contribuição do LES na cinética do DIAPS, o SDI médio ao diagnóstico foi menor do que 1, traduzindo baixo dano inicial atribuído ao LES<sup>20,21</sup>. Apesar de acreditarmos que o uso crônico de corticoides tenha contribuído para maior dano acumulado neste grupo, como observado pela forte correlação entre DIAPS médio anual e dose acumulada de corticoide, não podemos afirmar, já que o DIAPS não foi desenhado para mensurar dano específico relacionado ao corticoide<sup>24</sup>. Além disso, o perfil de anticorpos antifosfolípidos não pode ser responsável pela diferença de incremento de dano entre os grupos, uma vez que os pacientes com SAFP foram mais triplos positivos que SAFS, um conhecido marcador de risco de gravidade na SAF<sup>13,43</sup>. Por outro lado, reforçando os dados encontrados, a influência de outros medicamentos que interferem no INR<sup>44</sup> foi mais frequente em pacientes com SAFS do que na SAFP e pode ter contribuído para uma anticoagulação a longo prazo menos estável.

A possibilidade de observar manifestações mais graves em pacientes com SAFS que em SAFP9 não foi confirmada em nossa observação, uma vez que não foi evidenciado frequência maior de eventos arteriais e apenas a insuficiência venosa vascular foi mais frequente no primeiro grupo de pacientes. Também, não observamos frequências elevadas de manifestações que

pu dessem se relacionar com maiores escores de dano nos portadores de LES como envolvimento renal, neuropsiquiátrico ou vasculítico. Além disso, ao analisar o dano delta por domínios, não encontramos diferenças entre os domínios que pudessem explicar o rápido aumento na curva SAFS em comparação a SAFP, uma vez que apenas o domínio neuropsiquiátrico foi diferente entre os grupos e mais frequente na SAFP.

Por outro lado, o desenho retrospectivo e os possíveis dados ausentes são limitações relevantes do presente estudo e podem ser minimizados pela coleta de dados ter sido obtida por meio de uma coorte prospectiva de prontuário eletrônico padronizado, que incluiu todos os dados relevantes para a presente análise. Apesar da diminuição de poder estatístico relacionada a perda de pacientes durante o acompanhamento, esta foi minimizada pela interrupção do estudo no nono ano. A impossibilidade na vida real de avaliação contínua do INR de pacientes anticoagulados e conhecimento do tempo de anticoagulação também valem ser mencionados. Também estamos cientes das limitações do DIAPS, uma vez que muitas causas importantes de dano não estão incluídas, como esclerose múltipla e hemorragia pulmonar difusa<sup>45</sup>. Eventos adversos severos relacionados à anticoagulação<sup>46</sup> também não são avaliados, os quais foram reportados por Dall'Ara et al em 8% dos pacientes com SAFP<sup>30</sup> e como uma das causas de morte mais comuns com SAF<sup>47</sup>. Além disso, a recorrência trombótica pontua no máximo dois eventos, o que impede uma análise precisa da progressão de dano adicional em eventos recorrentes<sup>24</sup>. Outro ponto de discussão do DIAPS é a de eventos com pior prognóstico como hipertensão pulmonar secundária a tromboembolismo crônico, pontuarem da mesma

maneira que insuficiência adrenal, que é facilmente tratada com terapia de reposição de esteróides<sup>19</sup>.

---

## **6 CONCLUSÃO**

## **6 CONCLUSÃO**

Este estudo identificou um padrão distinto de dano entre SAFP e SAFS. O dano na SAFP é precoce, enquanto SAFS existe uma alta frequência de dano adquirido com incremento significativo durante o seguimento.

### **6.1 Considerações finais**

A vigilância do dano requer abordagens diferentes para essas duas condições.

---

# **7 ANEXOS**

## 7 ANEXOS

**Anexo A** – Parte da tese foi publicada na revista Lupus (Sage Journals), link <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0961203320901598#articleShare>

Container

---

## **8 REFERÊNCIAS**

---

**8 REFERÊNCIAS**

1. Sangle NA, Smock KJ. Antiphospholipid Antibody Syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135: 1092–1096.
2. Espinosa G, Cervera R. Current treatment of antiphospholipid syndrome: Lights and shadows. *Nature Reviews Rheumatology* 2015; 11: 586–596.
3. Unlu O, Domingues V, de Jesús GR, et al. Definition and Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome. In: *Antiphospholipid Syndrome*. Springer International Publishing, 2017, pp. 147–169.
4. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295–306.
5. Petri M. Antiphospholipid syndrome. *Translational Research*; 0. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.04.006.
6. Lopes MRU, Danowski A, Funke A, et al. Update on antiphospholipid antibody syndrome. *Revista da Associação Médica Brasileira* 2017; 63: 994–999.
7. Cervera R, Boffa MC, Khamashta MA, et al. The Euro-Phospholipid project: Epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus* 2009; 18: 889–893.
8. Cervera R, Piette J-C, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1019–1027.
9. Grika EP, Ziakas PD, Zintzaras E, et al. Morbidity, mortality, and organ

- damage in patients with antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 2012; 39: 516–23.
10. Desnoyers M, Dufrost V, Wahl D, et al. Health-Related Quality of Life in Antiphospholipid Syndrome: Current Knowledge and Future Perspectives. *Current Rheumatology Reports* 2020; 22: 1–6.
  11. Erkan D, Yazici Y, Sobel R, et al. Primary antiphospholipid syndrome: functional outcome after 10 years. *J Rheumatol* 2000; 27: 2817–21.
  12. Serrano R, Pons-Estel GJ, Espinosa G, et al. Long-term follow-up of antiphospholipid syndrome: real-life experience from a single center. *Lupus*. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.1177/0961203320933009.
  13. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 237–42.
  14. Ruiz-Irastorza G, Egurbide M-V, Ugalde J, et al. High impact of antiphospholipid syndrome on irreversible organ damage and survival of patients with systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 2004; 164: 77–82.
  15. Amigo MC, Alba P. Damage index in lupus: the role of antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2020; 29: 3–5.
  16. Riancho-zarrabeitia L, Martinez-taboada VM, Figueroa IR, et al. Antiphospholipid Syndrome ( APS ) in Systemic Lupus Erythematosus ( SLE ) Leads to a More Severe Disease.
  17. Gonçalves MJ, Sousa S, Inês LS, et al. Characterization of damage in Portuguese lupus patients: analysis of a national lupus registry. *Lupus* 2015; 24: 256–62.

18. Amigo M-C, Oku K, Sciascia S, et al. Disease and Risk Measurement Criteria in Antiphospholipid Syndrome. In: *Antiphospholipid Syndrome*. Springer International Publishing, 2017, pp. 189–199.
19. Gaspar P, Cohen H, Isenberg DA. The assessment of patients with the antiphospholipid antibody syndrome: where are we now? *Rheumatology*. Epub ahead of print 1 May 2020. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa172.
20. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 363–369.
21. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, et al. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for systemic lupus erythematosus international comparison. *J Rheumatol* 2000; 27: 373–376.
22. Barbhaiya M, Erkan D. The optimal tool for assessment of organ damage in antiphospholipid syndrome. *Journal of Rheumatology* 2013; 40: 89.
23. Vlachoyiannopoulos PG. Dr. Vlachoyiannopoulos replies. *J Rheumatol* 2013; 40: 90.
24. Amigo M-C, Goycochea-Robles M V, Espinosa-Cuervo G, et al. Development and initial validation of a damage index (DIAPS) in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome (APS). *Lupus* 2015; 24: 927–34.
25. EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy (New York)*. Epub ahead of print 1990. DOI: 10.1016/0168-8510(90)90421-9.

26. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism* 1997; 40: 1725.
27. Clinimetrics. By A. R. Feinstein. (Pp. 272; illustrated; £25.00.) Yale University Press: London. 1987. *Psychol Med* 1988; 18: 248–248.
28. Legge A, Doucette S, Hanly JG. Predictors of Organ Damage Progression and Effect on Health-related Quality of Life in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 2016; 43: 1050–6.
29. Bruce IN, O’Keeffe AG, Farewell V, et al. Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Inception Cohort. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1706–13.
30. Dall’ara F, Reggia R, Taraborelli M, et al. Patients with longstanding primary antiphospholipid syndrome: Retrospective analysis of organ damage and mortality. In: *Lupus*. SAGE Publications Ltd, 2014, pp. 1255–1258.
31. Taraborelli M, Reggia R, Dall’Ara F, et al. Longterm Outcome of Patients with Primary Antiphospholipid Syndrome: A Retrospective Multicenter Study. *J Rheumatol* 2017; 44: 1165–1172.
32. Shah NM, Khamashta MA, Atsumi T HG. Outcome of patients with anticardiolipin antibodies: a 10 years follow-up of 52 patients. *Lupus* 1998; 7: 3–6.
33. Gergianaki I, Bertsias G. Systemic Lupus Erythematosus in Primary Care: An Update and Practical Messages for the General Practitioner. *Front Med* 2018; 5: 161.

34. Zuily S, Rat A-C, Regnault V, et al. Impairment of quality of life in patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2015; 24: 1161–8.
35. Cervera R, Boffa M-C, Khamashta MA, et al. The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus* 2009; 18: 889–93.
36. Medina G, Cimé Aké EA, Vera-Lastra O, et al. Damage index for antiphospholipid syndrome during long term follow-up: Correlation between organ damage accrual and quality of life. *Lupus*. 2021;30(1):96-102.
37. Alba P, Gómez-Puerta JA, Goycochea-Robles M V, et al. Organ Damage and Quality of Life in Antiphospholipid Syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2016; 18: 7.
38. Martinez-Martinez LA, Chacon-Perez MJNN, Amigo MC. AB0466 Damage Index in Patients with Thrombotic Antiphospholipid Syndrome: Retrospective Cohort Study. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1065.3-1065.
39. Bermudez BPE, Rodriguez AS, Carriles AT AM. Evaluación del daño crónico en pacientes con síndrome antifosfolípidos con el instrumento Damage Index in Antiphospholipid Syndrome (DIAPS). *An Medicos* 2016; 61: 177–181.
40. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 1296–1304.
41. Martinelli I, Bucciarelli P, Mannucci PM. Thrombotic risk factors: basic pathophysiology. *Crit Care Med*. 2010;38(2 Suppl):S3-S9.
42. Ogata Y, Fujieda Y, Sugawara M, et al. Morbidity and mortality in antiphospholipid syndrome based on cluster analysis: a 10-year

- longitudinal cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(3):1331-1337.
43. Sciascia S, Murru V, Sanna G, et al. Clinical accuracy for diagnosis of antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus: evaluation of 23 possible combinations of antiphospholipid antibody specificities. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 2512–8.
44. Ansell J, Hirsh J, Poller L, et al. The Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy The Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolyt. *Chest* 2006; 126: 204S–33S.
45. Abreu MM, Danowski A, Wahl DG, 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.
46. Amezcua-Guerra LM. Improving definitions for an index of cumulative organ damage in patients with the antiphospholipid syndrome (DIAPS). *Lupus* 2016; 25: 671–672.
47. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: A multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1011–1018.