

ATA DA SESSÃO PÚBLICA DE Nº 216 DE ARGUIÇÃO E DEFESA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO ACADÊMICO EM EPIDEMIOLOGIA EM SAÚDE PÚBLICA PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE "MESTRE EM CIÊNCIAS", ÁREA DE CONCENTRAÇÃO "EPIDEMIOLOGIA GERAL"

Ao 31 dia do mês de agosto de 2022, às 14h, realizou-se na sala virtual acessada pelo link <https://conferenciaweb.rnp.br/webconf/ensp4-fiocruz>, disponibilizada pela Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, a sessão pública para arguição e defesa da dissertação intitulada **"Prevalência de manifestações trombóticas nas doenças reumatológicas imunomediadas: uma revisão sistemática"**, apresentada por **Josias Sousa da Silva Marques**, sob orientação principal do Prof. Dr. Carlos Augusto Ferreira de Andrade, tendo como segunda orientadora a Prof.^a Dr.^a Danieli Castro de Oliveira Andrade. A Comissão Examinadora aprovada pela Coordenação de Pós-Graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, conforme o que estabelecem o Regulamento Geral dos Cursos de Pós-Graduação da Fiocruz e o Regulamento Específico da Pós-Graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, foi constituída pelos seguintes membros:

Prof.^a Dr.^a Carla da Fontoura Dionello (Universidade do Estado do Rio de Janeiro)
1.^a Examinadora

Prof. Dr. Daniel Savignon Marinho (Ensp/Fiocruz)
2.^o Examinador

Prof. Dr. Carlos Augusto Ferreira de Andrade (Ensp/Fiocruz)
Presidente da Comissão Examinadora (Orientador)

Atuaram como suplentes os Professores Doutores Adelzon Assis de Paula (Universidade Federal da Bahia) e Cleber Nascimento do Carmo (Ensp/Fiocruz).

Após a apresentação do candidato, a Comissão Examinadora passou à arguição pública e realizou o seu julgamento.

PARECER:

A comissão decidiu pela:

- () Aprovação
(x) Aprovação condicionada às modificações
() Reprovação

Para constar do processo respectivo, a Comissão Examinadora elaborou a presente ata, que vai assinada por todos os seus membros.

No caso de dissertações aprovadas, quanto à divulgação, a comissão examinadora é favorável:

() À divulgação da dissertação em sua forma atual.

(X) À divulgação da dissertação após às modificações sugeridas pela Comissão.

O título do trabalho sofreu alteração? Sim Não. No caso de alteração, qual o novo título?

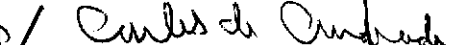
“Prevalência de manifestações trombóticas nas doenças reumatológicas imunomediadas: revisão sistemática”,

Observações da banca: (recomendações de modificações, ajustes, sugestões de publicações, outros comentários; se necessário anexar folhas adicionais com parecer detalhado)

Correções de forma com exclusão de epônimos que não são mais utilizados. Mudar a pergunta da pesquisa, colocar mais dados na tabela 1, especificando a coleta que foi realizada.


_____ 1.ª Examinadora

Prof.ª Dr.ª Carla da Fontoura Dionello


_____ 2.º Examinador

Prof. Dr. Daniel Savignon Marinho


_____ Presidente da Comissão Examinadora

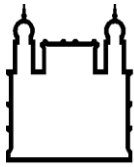
Prof. Dr. Carlos Augusto Ferreira de Andrade (**Orientador**)

Atesto que em função da pandemia decretada pela OMS (COVID-19) esta defesa foi realizada por tecnologia a distância, com a utilização da WebConferência, e com a participação remota do aluno **Josias Sousa da Silva Marques**, do orientador principal **Carlos Augusto Ferreira de Andrade** e dos Professores Doutores **Carla da Fontoura Dionello** e **Daniel Savignon Marinho**, em caráter excepcional


_____ (assinatura do Orientador principal).

OBSERVAÇÕES:

- 1) A emissão do Diploma e do Histórico Escolar está condicionada ao envio para o Serviço de Gestão Acadêmica da Ensp da versão final da (dissertação), por meio eletrônico.
- 2) Este documento não substitui o Diploma e o Histórico Escolar de conclusão do Curso.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Josias Sousa da Silva Marques

Prevalência de manifestações trombóticas nas doenças reumáticas imunomediadas:
revisão sistemática

Rio de Janeiro

2022

Josias Sousa da Silva Marques

Prevalência de manifestações trombóticas nas doenças reumáticas imunomediadas:
revisão sistemática

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências. Área de Concentração: Epidemiologia geral.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Augusto Ferreira de Andrade.

Coorientadora: Prof.^a Dra. Danieli Castro de Oliveira Andrade.

Rio de Janeiro

2022

Título do trabalho em inglês: Prevalence of thrombotic manifestations in immune-mediated rheumatic diseases: systematic review.

M357d Marques, Josias Sousa da Silva.
Prevalência de manifestações trombóticas nas doenças reumáticas imunomediadas: revisão sistemática / Josias Sousa da Silva Marques. -- 2022.
43 f.

Orientadores: Carlos Augusto Ferreira de Andrade e Carlos Augusto de Andrade.
Coorientadora: Danieli Castro de Oliveira Andrade.
Dissertação (Mestrado Acadêmico em Epidemiologia em Saúde Pública), Rio de Janeiro, 2022.
Bibliografia: f. 32-36.

1. Autoimune. 2. Trombose. 3. Síndrome Antifosfolípídica. I. Título.
CDD 616.72

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da Rede de Bibliotecas da Fiocruz com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Bibliotecário responsável pela elaboração da ficha catalográfica: Glauce de Oliveira Pereira - CRB-7-5642
Biblioteca de Saúde Pública

Josias Sousa da Silva Marques

Prevalência de manifestações trombóticas nas doenças reumáticas imunomediadas:
revisão sistemática

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências. Área de Concentração: Epidemiologia geral.

Aprovada em: 31 de agosto de 2022.

Banca Examinadora

Prof.^a Dra. Carla da Fontoura Dionello
Universidade Estadual do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Daniel Savignon Marinho
Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Prof. Dr. Carlos Augusto Ferreira de Andrade (Orientador)
Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Rio de Janeiro

2022

AGRADECIMENTOS

Tolo é quem pensa que pode chegar a algum lugar sozinho.

Em primeiro lugar agradecer ao Deus eterno e imortal, o autor e consumidor da nossa fé, sem Ele nada do que existe teria sido feito. Aceite-o como Senhor e salvador da sua vida e experimente o milagre que somente Ele pode realizar. A realização desse projeto de mestrado foi uma prova de que milagres de Deus existem. Experimente você também.

À minha esposa Priscila e ao meu filho Daniel, que me incentivaram e apoiaram em todos os momentos desta etapa acadêmica.

Aos meus pais Gedalia e Neurinam que sempre se dedicaram ao estudo e se esforçaram para que me tornasse quem sou hoje.

À minha irmã, Anne Marcelle, um exemplo de dedicação à família e estudo juntamente com Fabio, Artur, Eduardo e Amanda por todo o apoio.

À minha irmã Anne Daianne que mesmo não estando mais entre nós foi um exemplo de luta e conquista acadêmica.

À Marinha do Brasil por me conceder essa oportunidade juntamente a Fiocruz.

Aos meus orientadores Carlos Augusto e Danieli Castro pela paciência e perseverança que me fizeram chegar a esse momento.

À minha equipe, Gustavo Balbi, Daniele Masterson, Anne sem os quais eu não conseguiria completar essa tarefa.

A todos o meu muito obrigado.

Entrega o teu caminho ao Senhor, confia Nele, e o mais Ele tudo fará.

(SALMOS, 37.5)

RESUMO

O objetivo desta revisão foi avaliar a prevalência das manifestações trombóticas nos pacientes com doenças reumatológicas imunomediadas (DRIM). As DRIM em sua natureza geram uma condição inflamatória crônica recorrente que pode contribuir para a trombogênese. A síndrome do anticorpo antifosfolípideo (SAF), quando se desenvolve após uma DRIM pré estabelecida, é chamada de SAF secundária. Existem muitos estudos entre lúpus eritematoso sistêmico e a SAF, porém outras DRIM também tem a capacidade de desencadear a SAF secundária. Foram incluídos nesta revisão artigos sobre lúpus eritematoso sistêmico (LES), artrite reumatóide (AR), síndrome de Sjogren (SS), vasculites (vasc) e esclerose sistêmica (ES) e suas manifestações trombóticas. Foram excluídos os artigos relacionados à Covid-19, síndrome do anticorpo antifosfolípideo, gravidez, uso de medicações biológicas, anticoagulantes e estados peri e pós operatórios. Foram pesquisadas as Bases Pubmed (Medline), Scopus, Embase entre Fevereiro a julho de 2022 com auxílio de uma bibliotecária para confecção dos termos de busca. A seleção e extração foi realizada por três revisores independentes divididos em 2 duplas, sem recorte de tempo e sem restrição de idiomas. Após a seleção inicial e aplicação dos critérios de exclusão, foram extraídos os artigos que preenchiam os critérios para diagnóstico de SAF (Sapporo ou Sidney), descritos em literatura. Os dados foram sintetizados e avaliados com a ferramenta JBI Sumari. Nesta revisão foram incluídos 27 artigos, sendo 24 de LES, 1 de AR, 1 de SS e 1 de vasc. O intervalo da prevalência de manifestações trombóticas no LES variou de 5% a 69%, na AR foi de 3,98%, 7% na SS, e na vasculite foi de 18,8% e a prevalência de trombose no LES foi compatível com a literatura. As manifestações trombóticas nas DRIM já são bem estabelecidas na literatura mas os dados são muito focados na SAF secundária associada ao LES, enquanto que nas outras DRIM, existem poucos estudos que relacionam a trombose com a SAF secundária por não seguirem adequadamente os critérios diagnósticos definidos para SAF.

Palavras-chave: doença reumática; autoimune; trombose; síndrome antifosfolípide secundária.

ABSTRACT

The objective of this review was to evaluate the prevalence of thrombotic manifestations in patients with immune-mediated rheumatologic diseases.(IMRD). Introduction: IMRD in its nature generates a chronic recurrent inflammatory condition that can contribute to thrombogenesis. Antiphospholipid antibody syndrome (APS), when it develops after pre-established IMRD, is called secondary APS. There are many studies between systemic lupus erythematosus and APS, but other IMRD also have the ability to trigger secondary APS. Articles on systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA), Sjogren's syndrome (SS), vasculitis and systemic sclerosis (SSc) and their thrombotic manifestations were included in this review. Articles related to Covid-19, antiphospholipid antibody syndrome, pregnancy, use of biological medications, anticoagulants and peri and postoperative conditions were excluded. Pubmed (Medline), Scopus, Embase databases were searched between February and July 2022 with the help of a librarian to prepare the search terms. The selection and extraction was performed by three independent reviewers divided into 2 pairs, without time cut and without language restrictions. After the initial selection and application of the exclusion criteria, the articles that met the criteria for the diagnosis of FAS (Sapporo or Sidney), described in the literature, were extracted. Data were synthesized and evaluated using the JBI Sumari tool. In this review, 27 articles were included, 24 on SLE, 1 on RA, 1 on SS and 1 on vasc. The overall prevalence of thrombosis in the articles was 21% and the prevalence for each subgroup was 22% for SLE, 3.98% for RA, 18.8% for vasculitis and 7% for Sjögren's Syndrome. The prevalence of thrombosis in SLE was consistent with the literature. Thrombotic manifestations in IMRD are already well established in the literature, but the data are very focused on secondary APS associated with SLE, while in other ARMDs, there are few studies that relate thrombosis with secondary APS because they do not adequately follow the diagnostic criteria. defined for SAF.

Keywords: rheumatic disease; autoimmune; thrombosis; secondary antiphospholipid syndrome.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Critérios de classificação para SAF.....	14
Figura 2 - Fluxograma das etapas da revisão.....	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Principais características e prevalências das doenças estudadas.....	27
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
DRIM	Doença reumática imunomediada
TEV	Tromboembolismo Pulmonar
TVP	Trombose venosa profunda
EP	Embolia Pulmonar
LES	Lúpus eritematoso sistêmico
AR	Artrite reumatóide
SS	Síndrome de Sjogren
VASC	Vasculite
ES	Esclerose Sistêmica

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	REVISÃO DA LITERATURA	13
	TROMBOSE	13
	SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDE.....	13
	LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO	14
	ARTRITE REUMATOIDE	15
	ESCLEROSE SISTÊMICA	15
	SÍNDROME DE SJÖGREN.....	16
	VASCULITES.	16
3	JUSTIFICATIVA	17
4	PERGUNTA DA PESQUISA	19
5	OBJETIVO	20
	OBJETIVO ESPECÍFICO	20
6	ARTIGO	21
7	INTRODUÇÃO	22
8	MATERIAIS E MÉTODOS	23
	SELEÇÃO DOS ESTUDOS E EXTRAÇÃO DOS DADOS.....	23
	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	24
	TIPOS DE ESTUDOS.....	24
	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE... ..	24
8.5	AVALIAÇÃO DA PREVALÊNCIA.....	25
9	RESULTADOS	26
10	DISCUSSÃO	30
	REFERÊNCIAS	32
	ANEXO A – Chave de busca PUBMED (MEDLINE)	37
	ANEXO B – Avaliação da qualidade dos artigos	39

1- INTRODUÇÃO

As doenças reumáticas autoimunes (DRIM) constituem um conjunto de doenças reumatológicas nas quais existe perda da tolerância no reconhecimento antigênico com desregulação no sistema imune inato e adaptativo. Os linfócitos T produzem citocinas pró-inflamatórias, entretanto os linfócitos B são estimulados a produzir anticorpos que passam a reagir com antígenos próprios, levando à apoptose celular. Proteínas como o interferon-alfa, produzidos predominantemente por células plasmocitárias dendríticas, amplificam a resposta imune. Mediadores da inflamação como as proteínas do sistema do complemento, potencializam a resposta inflamatória através da ativação de neutrófilos e da formação do complexo de agressão à membrana o que culmina com lise celular e retroalimentação da cascata inflamatória pela ativação da via alternativa do complemento. Outros importantes mediadores inflamatórios como as Neutrophil Extracellular Entrapment Traps (NETs) têm sido estudados nas doenças auto-imunes e vistos como potenciais alvos de inibição^{1,2,3}.

Existem várias doenças reumatológicas de caráter autoimune. As DRIM mais conhecidas são lúpus eritematoso sistêmico (LES), artrite reumatoide (AR), esclerose sistêmica (ES), síndrome de Sjögren (SS) e as vasculites primárias em geral. A ocorrência de trombose pode levar à obstrução ou à redução do fluxo sanguíneo em qualquer vaso, podendo afetar territórios venosos ou arteriais. Conseqüentemente, síndromes isquêmicas e infartos que podem ocorrer e comprometer a qualidade de vida do paciente ou levar ao óbito⁴.

A trombose consiste em uma doença ocasionada por um distúrbio de coagulação levando à formação de trombos em quaisquer vasos sanguíneos. Apresenta uma incidência estimada de 300.000 casos por ano nos Estados Unidos⁵. Estas coagulopatias geralmente ocorrem no contexto da tríade de Virchow, que descreve as condições nas quais as trombozes desenvolvem-se como consequência de estase, lesão endotelial e estado de hipercoagulabilidade. As doenças cardiovasculares representam as principais causas de mortes, sendo a embolia pulmonar (EP) a terceira principal causa de morte em unidades de terapia intensiva (UTI), precedido pelo infarto agudo do miocárdio e pelo acidente vascular cerebral⁵. O caráter inflamatório das DRIM propicia um desequilíbrio entre os mediadores e as propriedades pró-coagulantes e anticoagulantes e acarreta uma estimulação da cascata de coagulação favorecendo a trombose. Essa atividade caracteriza-se pelo aumento dos níveis séricos do fator de necrose tumoral alfa (TNF-Alfa) e ativação de células endoteliais que promovem agregação plaquetária, fatores importantes para a formação do trombo. Existem vários estudos que demonstram o risco mais elevado dos pacientes com doenças

reumatológicas desenvolverem trombozes.^{6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16} Os pacientes com doença reumatológica ativa possuem mais chances de apresentar trombose tanto pela atividade inflamatória aumentada da doença como pela utilização de medicamentos imunossupressores como corticosteroide, agregando um risco aumentado de trombose que pode variar de 2 a 9%¹⁷. Dentre as DRIM as mais associadas à trombose são: lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide pelo risco inerente da elevação da atividade da doença, pelo uso de corticoides e presença de anticorpos antifosfolípides. Dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, um terço apresenta anticorpos antifosfolípides¹⁸ e desses 10 a 15% tem síndrome antifosfolípide (SAF), doença autoimune cuja manifestação fenotípica é trombose e perdas gestacionais¹⁹.

A SAF constitui uma doença cuja incidência varia de uma a dois casos a cada 100.000 habitantes, com predomínio em pacientes jovens do sexo feminino: 5:1 e se caracteriza pela presença de anticorpos antifosfolípides (apL): anticardiolipina IgG, IgM \geq 40, anti- β 2GPI IgG, IgM \geq 40, anticoagulante lúpico repetidos e confirmados em um intervalo \geq 12 semanas. A presença de trombose e dos apL's devem coexistir em um prazo de até 5 anos²⁰. Pode ser classificada em SAF primária quando ocorre de forma isolada ou secundária quando é associada à outra doença já instalada²¹. Uma das principais características clínicas da SAF é a presença de trombozes em pacientes jovens e em sítios atípicos: trombose de artéria renal, trombose de artéria basilar, trombose de veia oftálmica²².

Esta revisão tem por objetivo descrever as manifestações trombóticas que podem ocorrer em pacientes com as principais DRIM, sua prevalência e os principais desfechos associados a estas manifestações. A importância de reconhecer que tais manifestações trombóticas podem ocorrer diretamente por algum desequilíbrio no sistema de coagulação, como por exemplo nas trombofilias, ou indiretamente, por exemplo, secundária à alguma DRIM, pode favorecer o tratamento precoce e reduzir a morbi-mortalidade dessa condição²³. Para a elaboração da pesquisa foi realizada uma revisão sistemática com o intuito de reunir e sintetizar achados de estudos realizados sobre a prevalência de SAF secundária, a fim de contribuir para o aprofundamento do conhecimento.

2 REVISÃO DA LITERATURA

TROMBOSE

A trombose era associada principalmente a complicações relacionadas às cirurgias. Vários estudos em pacientes que não foram submetidos a tratamentos cirúrgicos demonstraram que a incidência de trombose em pacientes clínicos é similar à de pacientes cirúrgicos²⁴. Descrita inicialmente por Rudolph Virchow em 1884, o qual propôs que a trombose resultava de pelo menos uma das três condições de risco, lesão vascular, estase venosa, estado de hipercoagulabilidade e que o risco de desenvolvimento de trombose aumenta proporcionalmente ao número de condições de risco²⁵. Os fatores de risco mais comuns para desenvolvimento de trombose, principalmente a TEV incluem idade elevada, a partir de 40 anos, obesidade, imobilidade, doenças hereditárias, cirurgias de grande porte, cirurgias ortopédicas, fraturas de pelve ou de quadril, politraumatismos, malignidade, gravidez, uso de contraceptivos orais, trombofilias familiares ou adquiridas como na síndrome antifosfolípide.^{25,26}

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDE

Além dos fenômenos trombóticos citados anteriormente, podem ocorrer associados à doença, trombocitopenia, distúrbios neurológicos, cardíacos, cutâneos, entre outros órgãos. Pode ser classificada como primária ou secundária a várias condições, inclusive doenças autoimunes. A doença mais associada à SAF é o LES, porém essa manifestação secundária já foi descrita em outras DRIM como na artrite reumatóide, esclerose sistêmica e síndrome de Sjögren²⁷. O diagnóstico da SAF é baseado nos critérios de Sapporo definidos em 1999²⁸ com atualização em Sidney no ano de 2006²⁹, que incluem critérios laboratoriais e clínicos e baseia-se na presença de pelo menos um destes para o diagnóstico.

Figura 1 - Critérios de classificação para SAF

Critérios de classificação (Sydney)

Critérios clínicos
<p>1- Trombose vascular</p> <ul style="list-style-type: none"> -um ou mais episódios -Arterial, venosa ou pequenos vasos -Confirmada por imagem, doppler ou histopatologia.
<p>2- Morbidade gestacional</p> <ul style="list-style-type: none"> -Ocorrência de 1 ou mais morte intrauterina (a partir da 10 semana gestacional) de feto com morfologia normal. -Nascimento de um ou mais prematuros (com menos de 34 semanas) com morfologia normal por eclâmpsia, pré-eclâmpsia ou insuficiência placentária. - Ocorrência de 3 ou mais abortamentos(a partir da 10 semana gestacional), inexplicáveis por cromossomopatia parental ou causas anatômicas/ hormonais.
Critérios laboratoriais
<p>1- aCL IgG e/ou IgM positivo em título médio-alto (acima de 40 GPL ou MPL, ou acima do percentil 99) em 2 ocasiões ou mais, com intervalo de pelo menos 12 semanas, medidos pelo teste ELISA.</p>
<p>2- IL positivo em 2 ou mais ocasiões, com intervalo de 12 semanas</p>
<p>3- Anti-β_2 GPI IgG e/ou IgM positivo em título elevado(acima do percentil 99), em 2 ocasiões ou mais, com intervalo de pelo menos 12 semanas.</p>
<p>SAF definitivo = 1 critério clínico + 1 critério laboratorial</p>

Fonte: Sociedade Brasileira de Reumatologia.

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

O LES é uma síndrome autoimune inflamatória heterogênea caracterizada pela produção de autoanticorpos contra vários constituintes celulares com mecanismos fisiopatológicos e manifestações clínicas diversas. Os estudos epidemiológicos mostram resultados variáveis de incidência e prevalência em diferentes regiões do mundo. Sua incidência é de cerca de 5 casos a cada 100.000 habitantes na França. Na Austrália a incidência relatada é de 11 casos a cada 100.000 habitantes³⁰. Apesar de não ser uma doença exclusiva do sexo feminino, acomete em sua maioria mulheres, negras e em idade fértil. A doença é mais comum em jovens adultos, mas pode ocorrer também em crianças e idosos. As manifestações do LES são variadas e podem acometer qualquer tecido, órgão ou sistema isolada ou simultaneamente, sendo mais grave se houver comprometimento renal, de sistema nervoso central e hematológico. A morbidade e mortalidade estão relacionadas ao dano a órgãos e sistemas causado pela atividade crônica ou intermitente da doença e às complicações pelo uso de medicamentos imunossupressores a longo prazo. A incidência de trombozes é maior que 10% e pode exceder 50% em pacientes de alto risco³¹.

ARTRITE REUMATOIDE

A AR é caracterizada por uma poliartrite periférica e simétrica com curso flutuante presença de anticorpos como fator reumatóide e anticorpos anti-citrulina que, a despeito da terapia, pode levar à deformidade e à destruição das articulações por erosão do osso ou da cartilagem devido ao processo inflamatório crônico e persistente da doença. A deformidade gerada pela AR pode ser incapacitante e causar grandes impactos econômicos e familiares. A AR afeta cerca de 1% da população adulta e é mais prevalente em mulheres do que em homens e sua incidência aumenta com a idade. Em geral os sintomas das manifestações mais comuns são rigidez matinal, fadiga e perda de peso. Quando envolve outros órgãos, a gravidade e a morbidade da doença aumentam podendo reduzir a expectativa de vida em 5 a 10 anos. O risco de admissão de pacientes com AR em UTI é 65% maior comparado ao risco da população em geral e a mortalidade em um ano após a admissão aumenta em 40%

comparada à mortalidade da população em geral³². Uma coorte na China demonstrou que o risco de desenvolver alguma TEV é de 3,3 vezes maior nos portadores de AR³³.

ESCLEROSE SISTÊMICA

Doença autoimune caracterizada por fenômeno de Raynaud e espessamento de pele associado à pela vasculopatia de pequenos vasos, produção de autoanticorpos e disfunção de fibroblastos levando ao aumento de deposição na matriz extracelular³⁴. O aparecimento de sintomas clínicos é consequência dessa deposição e ocorre de acordo com o órgão acometido. Pele, pulmões, rins, coração e trato gastrointestinal são os órgãos que manifestam os primeiros sintomas. Isquemia digital, insuficiência renal aguda e crônica e hipertensão pulmonar são algumas das manifestações do dano crônico causado pela ES¹⁵. A prevalência no Brasil é de 105,6 / milhão de habitantes e a incidência, em 2014, é de 11,9/ milhão de habitantes³⁵ e o risco de desenvolver TEV é 3,47 vezes maior do que na população em geral³⁶.

SÍNDROME DE SJÖGREN

A SS é caracterizada pelo infiltrado linfocítico das glândulas exócrinas resultando em sua disfunção e destruição. A disfunção leva ao ressecamento das mucosas que se expressam clinicamente desde sintomas de secura a manifestações extraglandulares. As manifestações locais podem causar comprometimento da qualidade de vida, porém as manifestações sistêmicas são marcadores de gravidade da doença. A SS está associada com um risco aumentado de malignidade linfóide, principalmente nas formas mais graves da doença. Pode ser classificada como SS primária, ou como SS secundária quando ocorre juntamente com outras doenças autoimunes sendo AR, LES e ES as mais comuns. A incidência geral de TEV em pacientes com SS é 2,9 vezes maior do que na população em geral, com uma incidência cumulativa de TVP significativamente maior³⁷.

VASCULITES

As vasculites são doenças heterogêneas que comprometem a luz dos vasos sanguíneos de quaisquer calibres, podendo assumir diferentes formas de expressão, desde processo

inflamatório autolimitado até um acometimento difuso e grave. Tem uma incidência de 25 casos por milhão de habitantes/ano e sua evolução espontânea costuma ser fatal. Com as novas estratégias terapêuticas com corticoides e imunossupressores, a sobrevida na granulomatose com poliangeíte aumentou para 75% em cinco anos³⁸. As principais causas de mortalidade estão associadas à terapia imunossupressora, à gravidade da doença no diagnóstico³⁹. A incidência de eventos trombóticos na vasculite associada ao ANCA é de 14%⁴⁰, além de associação do anticorpo anti proteinase 3 (PR3 ANCA) e hipoalbuminemia com a incidência de TEV.

3 JUSTIFICATIVA

Tromboses em geral, acarretam altas taxas de morbimortalidade mundialmente. Em 2010 foram estimados 900.000 casos anuais de tromboembolismo e um terço destes evoluiu para óbito. Dos sobreviventes, cerca de 4% apresentaram hipertensão pulmonar com significativa restrição das atividades e da qualidade de vida⁴¹. Além disso, uma parcela importante da população pode ir a óbito devido principalmente a quadros de tromboembolismo venosos⁴². No contexto das DRIM, acredita-se que as tromboses podem ser mais frequentes do que na população geral (excluindo-se pacientes acamados ou com quadros de neoplasias/infecções)¹². Por outro lado, as tromboses que ocorrem nos pacientes com DRIM, parecem estar ligadas a fatores como por exemplo, a atividade da doença, tratamento e/ou atividade inflamatória na DRIM. Doenças que predisõem a formação de trombos podem agregar maior morbidade no paciente, seja pela atividade da doença ou pela morbiletalidade da mesma. Por exemplo, o impacto na sobrevida de um paciente jovem portador de embolia pulmonar mal diagnosticada e/ou tratada, pode se refletir a longo prazo levando à hipertensão pulmonar e consequente insuficiência cardíaca precoce. Além disso, a síndrome pós trombótica, que pode ocorrer de 25 a 50% dos pacientes com TVP, também pode levar à incapacidade e limitação das atividades com consequente redução da qualidade de vida. Com isto, obviamente estes pacientes poderão necessitar de alta atenção dos serviços de saúde em todos os níveis. O entendimento de que as DRIM podem predispor doença trombótica, serve de alerta para a investigação e detecção mais precoce de quaisquer sinais de trombos, prevenindo assim, a agregação de uma doença que gera maior morbimortalidade com dano

permanente ao portador da DRIM. Neste contexto, ressaltamos que após uma breve análise da literatura, foi encontrada apenas uma revisão sobre tromboembolismo venoso (TEV) nas doenças reumatológicas, publicada em 2014¹², que apesar de abranger mais doenças restringe-se a descrever somente as manifestações de tromboembolismo pulmonar (TEP) e trombose venosa profunda (TVP). Outras manifestações trombóticas podem ocorrer em diversas localidades seja em leitos venosos (trombose renal, oftálmica, hepática) ou arteriais (trombose de artéria coronária, cerebral) e de quaisquer calibres ou localização. Considerando a importância do tema, verificamos que nos últimos oito anos ocorreram muitas publicações sobre este tema, justificando atualizar a revisão sistemática ampliando a busca para outras manifestações trombóticas, venosas e arteriais, porém incluindo a necessidade de critérios de classificação de SAF para reforçar a importância da vigilância da ocorrência de casos desta síndrome trombótica.

4 PERGUNTA DA PESQUISA

Para a elaboração da pergunta da pesquisa, sendo a população os pacientes com doenças reumáticas imunomediadas, a exposição como a atividade inflamatória da DRIM e o desfecho sendo a formação de trombozes com a presença de marcadores laboratoriais para SAF: “Qual a prevalência de trombozes em pacientes com doenças reumatológicas imunomediadas que preenchem critérios para SAF secundária”?

5 OBJETIVO

Documentar a descrição de manifestações trombóticas em cada subgrupo das doenças reumáticas autoimunes.

OBJETIVO ESPECÍFICO

Descrever a forma como ocorre a avaliação de trombose nestes pacientes em quais estudos o anticorpo antifosfolípido (apL) foi solicitado de acordo com os critérios definidos como rastreio das manifestações trombóticas.

6 ARTIGO

O artigo: “Prevalência de manifestações trombóticas nas doenças reumáticas imunomediadas: uma revisão sistemática de autoria de Josias Sousa da Silva Marques, Carlos Augusto Ferreira de Andrade, Danieli Castro de Oliveira Andrade, Gustavo Guimarães Moreira Balbi, Daniele Masterson, Anne Claire Chennu substitui as seções de “Métodos” e “resultados” da presente dissertação de mestrado.

"Prevalência de manifestações trombóticas nas doenças reumáticas imunomediadas: revisão sistemática"

7 INTRODUÇÃO

As doenças reumatológicas imunomediadas (DRIM) são o conjunto de doenças reumatológicas, nas quais há uma desregulação do sistema imunológico levando a apoptose celular de células previamente saudáveis. Existem diversas DRIM, porém as mais comuns são o lúpus eritematoso sistêmico (LES), a artrite reumatoide (AR), as vasculites, a síndrome de Sjögren (SS) e a esclerose sistêmica (ES). Essas doenças podem gerar um potencial trombogênico a partir do processo inflamatório crônico, e uma vez gerados, esses trombos podem causar obstrução ou redução do fluxo sanguíneo em qualquer vaso. Os trombos podem ser venosos ou arteriais, gerando obstruções parciais ou completas, síndromes isquêmicas e infartos que podem ser fatais ou comprometer a qualidade de vida do paciente em vários níveis de gravidade⁴³.

Trombose é uma doença ocasionada por um distúrbio de coagulação levando à formação de trombos em quaisquer vasos sanguíneos. Estas coagulopatias geralmente ocorrem no contexto da tríade de Virchow, que descreve as condições nas quais as trombozes desenvolvem-se como consequência de estase, lesão endotelial e estado de hipercoagulabilidade. O carácter inflamatório das DRIM propicia desequilíbrio entre os mediadores imunológicos e as propriedades pró-coagulantes e anticoagulantes e leva a uma estimulação da cascata de coagulação favorecendo a trombose. Os fatores de risco mais comuns para trombose são idade, a partir de 40 anos, cirurgias de grande porte, uso de contraceptivos orais, doenças malignas, fratura de pelve ou de quadril, imobilidade⁵.

8 MATERIAIS E MÉTODOS

A revisão sistemática proposta foi conduzida de acordo com a metodologia JBI para revisões sistemáticas de prevalência⁴⁴. Para a elaboração da pesquisa foi realizada uma revisão sistemática com o intuito de reunir e sintetizar achados de estudos realizados sobre a prevalência de SAF secundária, a fim de contribuir para o aprofundamento do conhecimento. Esta revisão foi registrada no International prospective register of systematic reviews (PROSPERO) através do número CRD42022310282. Foram confeccionados, com auxílio de uma bibliotecária (DM), termos de busca (chaves) para as doenças reumatológicas autoimunes e trombozes. Os termos descritores são discriminados pelo nome, epônimo e abreviações das doenças (quando amplamente conhecidas), combinados com os descritores para trombozes e suas principais abreviações. A combinação dos descritores e das chaves para trombose e DRIM foi realizada através de operadores booleanos AND e OR. As chaves foram definidas com o intuito de agregar o maior número possível de artigos que relacionem as manifestações trombóticas de qualquer vaso em pacientes com as DRIM relacionadas acima. A chave utilizada para a base PUBMED(MEDLINE) foi adaptada para uso nas bases de dados EMBASE e SCOPUS. Estudos publicados em qualquer idioma e sem recorte temporal foram incluídos.

8. 1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS E EXTRAÇÃO DOS DADOS

Após a pesquisa, todas as citações identificadas foram agrupadas e carregadas no Zotero, versão 6.0.11. e as duplicatas foram retiradas. Após um teste piloto, os títulos e os resumos foram então lidos por três revisores independentes, divididos em duas duplas (JSSM e CAO A ; JSSM e ACC) para avaliação de acordo com os critérios de inclusão para a revisão. Os estudos potencialmente relevantes foram recuperados na íntegra e seus detalhes de citação importados para o Sistema JBI para o Unified Management, Assessment and Review of Information (JBI SUMÁRIO). O texto completo das citações selecionadas foi avaliado em detalhes de acordo com os critérios de inclusão por dois revisores independentes. Os motivos de exclusão dos artigos em texto completo que não atenderam aos critérios de inclusão foram registrados e relatados na revisão sistemática. Quaisquer divergências que surgiram entre os revisores em cada etapa do processo de seleção foram resolvidas por meio de discussão ou com um revisor externo ao par. Os resultados da busca e do processo de inclusão do estudo

foram relatados na íntegra na revisão sistemática final e apresentados em um fluxograma de Itens de Relatório Preferenciais para Revisões Sistemáticas e Meta-análises (PRISMA)⁴⁵.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram excluídos os relatos de caso, estudos com trombose relacionada com a COVID-19, gestação, estudos relacionados ao estado pós-operatório imediato (pois estas duas condições apresentam um potencial trombogênico isolado), além de artigos sobre SAF já diagnosticada (acarretaria viés de seleção na medida em que o objetivo do estudo é a avaliação de SAF secundária), estudos sobre medicamentos biológicos/ inibidores da Janus Associated Kinases (JAK) e estudos onde os pacientes façam uso de medicamentos anticoagulantes (estes medicamentos alteram o risco de trombose). Na segunda etapa da seleção, foram selecionados os artigos que preenchiam os critérios para SAF (Sapporo ou Sidney) foram incluídos. Além disso, foram incluídos aqueles que não citaram explicitamente os critérios acima, mas na metodologia descreveram e adotaram os padrões discriminados nos critérios.

TIPOS DE ESTUDOS

Estudos observacionais analíticos, incluindo estudos de coorte longitudinais e estudos transversais analíticos/descritivos, foram considerados para a inclusão. Além disso, desenhos de estudos experimentais que relatam prevalência e incidência também foram considerados. Foram excluídos os relatos de caso, publicações em forma de teses, dissertações, publicados em anais de congressos ou editoriais e artigos que não se relacionassem com o tema.

AValiação DA QUALIDADE

Os estudos elegíveis serão avaliados criticamente por dois revisores independentes, usando instrumentos de avaliação crítica padronizados do JBI para estudos de coorte, caso controle, seccionais, experimentais, quase-experimentais e observacionais. O questionário é individual para cada tipo de estudo selecionado e conta com 8 a 11 questões, de acordo com cada questionário, e as respostas podem ser "sim", "não", "não esclarecido" e "não aplicado". Estes questionários foram aplicados nos artigos selecionados na terceira etapa da seleção e extração e preenchidos por dois revisores independentes. Após a concordância entre os

revisores, os artigos selecionados foram incluídos para a análise quanto à prevalência de manifestações trombóticas. Os resultados da avaliação crítica foram relatados na forma narrativa e em uma tabela. Todos os estudos, independentemente dos resultados de sua qualidade metodológica, passaram por extração e síntese de dados.

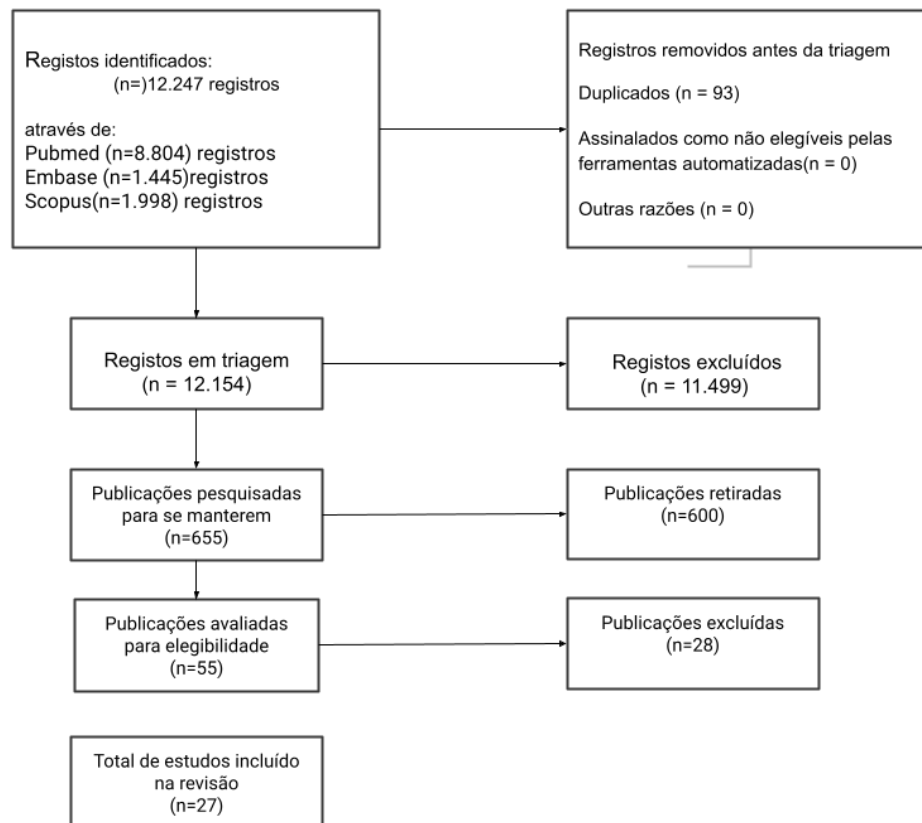
AValiação da Prevalência

Por se tratar de uma revisão sistemática, com vários tipos diferentes de estudos e com grande heterogeneidade entre eles, a prevalência relatada em cada estudo é a melhor forma de expressar o número de manifestações trombóticas. A prevalência foi definida como o número de casos relatados de trombose sobre o total da população estudada, expressa em porcentagem simples, dividida em subgrupos para cada doença. A prevalência geral foi definida como a média aritmética simples de todos os valores de prevalência definidos. A meta-análise não foi realizada devido à grande heterogeneidade entre os estudos. Os resultados foram apresentados em forma narrativa, incluindo tabelas e figuras para auxiliar na apresentação de dados.

9 RESULTADOS

A amostra para a revisão foi composta por 27 artigos. Na base de dados PUBMED(MEDLINE) com a respectiva chave, foram encontrados 8.804 artigos relacionados com o tema. No EMBASE foram encontrados 1.445 artigos e na Scopus 1.998 artigos totalizando 12.247 artigos. Após a primeira etapa da seleção e extração foram selecionados respectivamente 405 artigos na base PUBMED(Medline), 205 na EMBASE e 45 na SCOPUS. Dos 655 artigos restantes foram excluídos 628 artigos, incluindo os duplicados. A figura 1 mostra o fluxograma das etapas da revisão.

Figura 2 - Fluxograma das etapas da seleção dos artigos



Fonte: Autoria própria.

O intervalo da prevalência de manifestações trombóticas no LES variou de 5% a 69%, na AR foi de 3,98%, na SS de 7%, e na vasculite de 18,8%. A tabela 1 mostra as características gerais de cada estudo e a prevalência relatada.

Tabela 1 - Principais características e prevalências das doenças estudadas

Nome do Artigo	Autor /Ano	N	Tromboses(%)	Doença	País	Anticorpo
Antiphospholipid antibodies in children with systemic lupus erythematosus: a long-term clinical and laboratory follow-up status study from northwest India	Ahluwalia /2014	27	69	LES	India	AL ACL (IgM e IgG)
Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA L II): relationship between vascular events and the use of hormone replacement therapy in postmenopausal women	Fernández /2007	72	10	LES	EUA	ACL (IgM e IgG)
Increased mortality in patients with the lupus anticoagulant: the Vienna Lupus Anticoagulant and Thrombosis Study (LATS)	Gebhart / 2015	151	20	LES	Austria	AL ACL (IgM e IgG) Anti-beta 2
Risk factors for thrombosis in lupus patients	Hasselaar /1989	74	42	LES	Países baixos	ACL (IgM e IgG)
Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort (LUMINA): XXVIII. Factors predictive of thrombotic events	Ho / 2005	442	10,4	LES	EUA	AL ACL (IgM e IgG)
Clinical importance of persistence of anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus	Ishii /1990	155	15,5	LES	Japão	ACL (IgG)
Clinical significance of phospholipid-dependent anti-beta 2-glycoprotein I (beta 2-GPI) antibodies in systemic lupus erythematosus	Kaburaki /1995	140	28,6	LES	Japão	Anti beta 2
Association between antiphospholipid antibodies and arterial thrombosis in patients with rheumatoid arthritis	Kim/2017	376	3,98	AR	Coreia	AL ACL (IgM e IgG) Anti-beta 2
Clinical significance of lupus anticoagulants in children	Male /1999	95	5	LES	Austria	AL

Effect of ethnicity on clinical presentation and risk of antiphospholipid syndrome in Roma and Caucasian patients with systemic lupus erythematosus: a multicenter cross-sectional study	Manzano-Gamero/2018	150	12,6	LES	España	AL ACL (IgM e IgG) Anti-beta 2
Transiently positive anticardiolipin antibodies and risk of thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus	Martinez-Berriotxo/2007	237	20,2	LES	España	AL ACL (IgM e IgG) Anti-beta 2
Prevalence of the antiphospholipid syndrome and its effect on survival in 679 Chinese patients with systemic lupus erythematosus: a cohort study	Mok / 2013	679	6,33	LES	China	AL ACL (IgM e IgG) Anti-beta 2
Lupus anticoagulant: a marker for stroke and venous thrombosis in primary Sjögren's syndrome	Pasoto /2012	100	7	SS	Brasil	AL ACL (IgM e IgG) Anti-beta 2
Procoagulant microparticles are associated with arterial disease in patients with systemic lupus erythematosus	Plasín /2021	87	24,1	LES	España	AL ACL (IgM e IgG) Anti-beta 2
Opposite Profiles of Complement in Antiphospholipid Syndrome (APS) and Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Among Patients With Antiphospholipid Antibodies (aPL)	Savelli/2019	237	45	LES	EUA	AL ACL (IgM e IgG)
Clinical accuracy for diagnosis of antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus: evaluation of 23 possible combinations of antiphospholipid antibody specificities	Sciascia/2012	230	37	LES	Reino Unido	AL ACL (IgM e IgG)
Thrombotic risk assessment in systemic lupus erythematosus: validation of the global antiphospholipid syndrome score in a prospective cohort	Sciascia/2014	51	8	LES	Reino Unido	AL ACL (IgM e IgG)
Prevalence and clinical associations of anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus: a prospective study	Sebastiani / 1991	64	12,5	LES	Italia	ACL(IgM e IgG)

Prevalence and pattern of antiphospholipid antibody syndrome in a hospital based longitudinal study of 193 patients of systemic lupus erythematosus	Singh / 2013	193	16,32	LES	India	AL ACL (IgM e IgG)
The role of clinically significant antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus	Taraborelli / 2016	377	9	LES	Italia	AL ACL (IgM e IgG) Anti-beta 2
Chronic high-dose glucocorticoid therapy triggers the development of chronic organ damage and worsens disease outcome in systemic lupus erythematosus	Tarr / 2017	357	16	LES	Hungria	AL ACL (IgM e IgG) Anti-beta 2
Clinical thrombotic manifestations in SLE patients with and without antiphospholipid antibodies: a 5-year follow-up	Tarr/2007	272	32	LES	Hungria	AL ACL (IgM e IgG) Anti-beta 2
Reassessing the status of antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus	Vianna / 1992	95	19	LES	Reino Unido	ACL (IgM e IgG)
Lupus patients with peripheral vascular thrombosis: the significance of measuring anticardiolipin antibody	Wang / 1993	252	4	LES	Taiwan	ACL (IgM e IgG)
Antiphospholipid antibodies in patients with lupus nephritis: clinical correlations and associations with long-term outcomes	Yap/2019	149	48,8	LES	China	AL ACL (IgM e IgG) Anti-beta 2
Persistent antiphospholipid antibodies are associated with thrombotic events in ANCA-associated vasculitis: A retrospective monocentric study	Yoo/2019	138	18,80	Vasc	Coréia do Sul	AL ACL (IgM e IgG) Anti-beta 2
[Risk factors for the development of thrombotic complication in patients with lupus erythematosus and lupus nephropatic]	Zaldívar/2013	200	12,50	LES	Espanha	AL ACL (IgM e IgG) Anti-beta 2

10 DISCUSSÃO

Pacientes com DRIM tem risco aumentado de desenvolverem trombozes. Esta revisão abrangeu três bases de dados com mais de 12.000 artigos revistos, dos quais 27 foram selecionados. Destes, 24 eram sobre LES, um sobre AR, um sobre SS e um sobre vasculite. Além disso, abordou informações referentes à prevalência de SAF secundária em 5600 pacientes com diagnósticos de DRIM, mostrando resultados semelhantes aos encontrados na literatura^{31,46,47,48}. Um dos pontos fortes desta revisão foi o método na confecção dos termos de busca, que tornou a chave mais completa e abrangente em todas as bases. Apesar de terem sido pesquisadas poucas bases e não consultada a literatura cinzenta, (Open Grey, banco de teses e dissertações) as prevalências de manifestações trombóticas encontradas nesta revisão, são compatíveis com a literatura,^{31,43} principalmente no LES onde a amostra é mais robusta. De acordo com os critérios de Sapporo²⁸ ou Sidney²⁹, o diagnóstico para SAF deve ser realizado com parâmetros clínicos e laboratoriais, com persistência da positividade em pelo menos 12 semanas de intervalo entre os exames.

Um segundo ponto forte consiste no fato da adoção da exigência dos critérios de classificação de SAF como critério de inclusão na revisão. Na prática desta RS, a maioria dos estudos analisados na segunda etapa foi excluída por não respeitar o intervalo mínimo de 12 semanas definido para confirmação da positividade laboratorial para SAF. Outros artigos foram excluídos por realizarem apenas uma coleta. Estudos anteriores a 1999 foram incluídos caso discriminassem os exames realizados, pois não existiam critérios definidos. Mesmo após a atualização dos critérios de Sydney em 2006, muitos artigos mantiveram avaliações parciais para SAF (ou seja, ausência da exigência da repetição dos testes laboratoriais) o que dificulta o diagnóstico de forma precisa. À exemplo do LES, quando ocorre uma manifestação trombótica, é investigada a SAF secundária a partir dos exames laboratoriais para então se ter um diagnóstico preciso e confiável. A importância de seguir os critérios definidos para SAF, leva à padronização do diagnóstico da SAF secundária nas mais diversas DRIM. Assim, através de um resultado baseado no padrão de diagnóstico, é possível ter melhores comparações entre as diversas doenças. De acordo com esta RS, baseado nos critérios para diagnóstico de SAF, não é possível afirmar qual a prevalência de SAF secundária na AR ou na ES ou na SS, pois foram encontrados pouquíssimos estudos^{46,47,48} que adotaram como critério de inclusão os critérios para classificação.

Muitos artigos avaliados nesta RS não se propuseram a diagnosticar SAF, logo não se preocuparam em seguir os critérios de diagnóstico definidos, porém descreveram a trombose

como uma complicação da doença de base ou como um dos desfechos do estudo. porém, a partir do momento em que se descreve a trombose consequente a uma DRIM, essa manifestação deveria ser investigada para então, se preenchidos os critérios para SAF, classificada como SAF secundária.

A trombose é uma manifestação reconhecida de SAF principalmente entre as especialidades médicas vasculares e obstétricas, entretanto todo o profissional da assistência deveria reconhecer essa doença. Para o correto reconhecimento desta doença, é necessária a solicitação e interpretação correta dos exames⁴⁹. Para os portadores de alguma DRIM que apresentam uma primeira manifestação de trombose, deve-se investigar a presença de apL, de acordo com os padrões previamente estabelecidos nos critérios de classificação. Da mesma forma, a manifestação trombótica em um paciente previamente sem doenças associadas pode ser um indicativo de alguma doença ainda não diagnosticada, e nesse sentido as DRIM devem ser levadas em consideração no diagnóstico.

Esta RS também apresentou algumas limitações. Apesar de termos excluído algumas situações específicas (como COVID-19, medicamentos anticoagulantes, biológicos e inibidores da JAK, além da imobilidade), muitas vezes algumas condições que podem afetar o risco de trombose (redução ou favorecimento), como por exemplo o uso da hidroxicloroquina, que pode reduzir o risco de incidência de trombozes, nos pacientes com diagnóstico de LES⁵⁰.

Um dos pilares da saúde pública é a prevenção, que se estabelece em todos os níveis de atenção em saúde. A atenção secundária visa o diagnóstico e tratamento precoce em pacientes com doenças já pré estabelecidas visando evitar as complicações destas doenças. Um paciente portador de alguma DRIM com exacerbação da doença tem maior chance de desenvolver trombose, principalmente se necessitar de cuidados intensivos. Esta mentalidade preventiva deve ser implementada nos profissionais clínicos que prestam assistência ao doente, seja na enfermaria ou na UTI, afim de instituir o diagnóstico correto e tratamento assertivo ao portador de DRIM.

REFERÊNCIAS

- AL-HOMOOD, I. A. *Thrombosis in Systemic Lupus Erythematosus: A Review Article* | EndNote Click.
<https://click.endnote.com/viewer?doi=10.5402%2F2012%2F428269&token=WzM3MzQ0NDMsIjEwLjU0MDIvMjAxMi80MjgyNjkiXQ.RUv-651ylFpXFzU2H63p92oMO3k> (accessed 2022-08-18).
- AJILI, F.; Laanani, A.; Sassi, W.; Sayhi, S.; Boussetta, N.; Laabidi, J.; Louzir, B.; Ben Abdelhafidh, N.; Othmani, S. *Deep Vein Thrombosis (DVT): Epidemiological, Etiological and Topographical Characteristics of 100 Cases*. *Thromb. Res.* 2014, 133 ((Ajili F.; Laanani A.; Sassi W.; Sayhi S.; Boussetta N.; Laabidi J.; Louzir B.; Ben Abdelhafidh N.; Othmani S.) Military Hospital of Tunis, Internal Medicine, Tunis, Tunisia), S68–S69. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(14\)50224-1](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(14)50224-1).
- ANTHONY, N. D. and J. A. S. and M. S. *Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden* | EndNote Click.
<https://click.endnote.com/viewer?doi=10.1191%2F0961203306lu2305xx&token=WzM3MzQ0NDMsIjEwLjExOTEvMDk2MTIwMzMwNmMjMjMwNXh4II0.Lqb-nIFeZAqAq6bZ1Apf13Y1yY8> (accessed 2022-08-19).
- ASANO, Y.; Sato, S. *Vasculopathy in Scleroderma*. *Semin. Immunopathol.* 2015, 37 (5), 489–500.
<https://doi.org/10.1007/s00281-015-0505-5>.
- ASHERSON, R. A.; Morgan, S. H.; Harris, E. N. *Arterial Occlusion Causing Large Bowel Infarction - a Reflection of Clotting Diathesis in SLE*. *Clin. Rheumatol.* 1986, 5 (1), 102–106.
<https://doi.org/10.1007/BF02030977>.
- ASHERSON, R. A.; Merry, P.; Acheson, J. F.; Harris, E. N.; Hughes, G. R. *Antiphospholipid Antibodies: A Risk Factor for Occlusive Ocular Vascular Disease in Systemic Lupus Erythematosus and the “primary” Antiphospholipid Syndrome*. *Ann. Rheum. Dis.* 1989, 48 (5), 358–361.
<https://doi.org/10.1136/ard.48.5.358>.
- AVIÑA-ZUBIETA, J. A.; Jansz, M.; Sayre, E. C.; Choi, H. K. *The Risk of Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism in Primary Sjögren Syndrome: A General Population-Based Study*. *J. Rheumatol.* 2017, 44 (8), 1184–1189. <https://doi.org/10.3899/jrheum.160185>.
- BERTI, A.; Matteson, E. L.; Crowson, C. S.; Specks, U.; Cornec, D. *Risk of Cardiovascular and Thrombotic Disease among Patients with Incident ANCA-Associated Vasculitis: A 20 Year Population Based Cohort Study*. *Arthritis Rheumatol.* 2017, 69 ((Berti A.) Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Mayo Clinic, College of Medicine and Science, Rochester, MN, United States).
- BOEY, M. L.; Colaco, C. B.; Gharavi, A. E.; Elkon, K. B.; Loizou, S.; Hughes, G. R. *Thrombosis in Systemic Lupus Erythematosus: Striking Association with the Presence of Circulating Lupus Anticoagulant*. *Br. Med. J. Clin. Res. Ed* 1983, 287 (6398), 1021–1023.
<https://doi.org/10.1136/bmj.287.6398.1021>.
- CAPRINI, J. A. *Risk Assessment as a Guide for the Prevention of the Many Faces of Venous Thromboembolism*. *Am. J. Surg.* 2010, 199 (1 Suppl), S3-10.
<https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2009.10.006>.
- CHUNG, W.-S.; Lin, C.-L.; Sung, F.-C.; Hsu, W.-H.; Chen, Y.-F.; Kao, C.-H. *Increased Risks of Deep*

Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in Sjögren Syndrome: A Nationwide Cohort Study. J. Rheumatol. 2014, 41 (5), 909–915. <https://doi.org/10.3899/jrheum.131345>.

CIEPIELA, O.; Małecka-Gieldowska, M.; Czyżewska, E. *Neutrophil Extracellular Traps (NETs) and Hypercoagulability in Plasma Cell Dyscrasias—Is This Phenomenon Worthy of Exploration?* J. Clin. Med. 2021, 10 (22). <https://doi.org/10.3390/jcm10225243>.

DUARTE-GARCÍA, A.; Pham, M. M.; Crowson, C. S.; Amin, S.; Moder, K. G.; Pruthi, R. K.; Warrington, K. J.; Matteson, E. L. *The Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome: A Population-Based Study.* Arthritis Rheumatol. Hoboken NJ 2019, 71 (9), 1545–1552. <https://doi.org/10.1002/art.40901>.

ERKAN, D.; Yazici, Y.; Peterson, M. G.; Sammaritano, L.; Lockshin, M. D. *A Cross-Sectional Study of Clinical Thrombotic Risk Factors and Preventive Treatments in Antiphospholipid Syndrome.* Rheumatol. Oxf. Engl. 2002, 41 (8), 924–929. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/41.8.924>.

FUNKE, A.; Danowski, A.; Andrade, D. C. O. de; Rêgo, J.; Levy, R. A. *A importância de reconhecer a síndrome antifosfolípide na medicina vascular.* J. Vasc. Bras. 2017, 16 (2), 140–149. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.011416>.

GEBHART, J.; Posch, F.; Koder, S.; Perkmann, T.; Quehenberger, P.; Zoghalmi, C.; Ay, C.; Pabinger, I. *Increased Mortality in Patients with the Lupus Anticoagulant: The Vienna Lupus Anticoagulant and Thrombosis Study (LATS).* Blood 2015, 125 (22), 3477–3483. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-11-611129>.

GRANT, K. D.; Kant, K. S.; Pollak, V. E.; Weiss, M. A.; Hess, E. V. *Thrombosis in the Lupus Kidney.* Arthritis Rheum. 1982, 25 (1), 117. <https://doi.org/10.1002/art.1780250121>.

HART, F. D. *Complicated Rheumatoid Disease.* Br. Med. J. 1966, 2 (5506), 131–135. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5506.131>.

HOLGUIN, F.; Ramadan, B.; Gal, A. A.; Roman, J. *Prognostic Factors for Hospital Mortality and ICU Admission in Patients with ANCA-Related Pulmonary Vasculitis.* Am. J. Med. Sci. 2008, 336 (4), 321–326. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31816805fa>.

HORIMOTO, A. M. C.; Matos, E. N. N.; Costa, M. R. da; Takahashi, F.; Rezende, M. C.; Kanomata, L. B.; Locatelli, E. P. P.; Finotti, L. T.; Maegawa, F. K. M.; Rondon, R. M. R.; Machado, N. P.; COUTO, F. M. A. A. T. do; Figueiredo, T. P. A. de; Ovidio, R. A.; Costa, I. P. da. *Incidence and Prevalence of Systemic Sclerosis in Campo Grande, State of Mato Grosso Do Sul, Brazil.* Rev. Bras. Reumatol. 2017, 57 (2), 107–114. <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2016.09.005>.

ISAACS, B.; Gapud, E. J.; Antiochos, B.; Seo, P.; Geetha, D. *Venous Thrombotic Events in ANCA-Associated Vasculitis: Incidence and Risk Factors.* Kidney360 2020, 1 (4), 258–262. <https://doi.org/10.34067/KID.0000572019>.

JBIC Manual for Evidence Synthesis - JBI Global Wiki. <https://jbi-global-wiki.refined.site/space/MANUAL> (accessed 2022-08-27).

KETFI, C.; Boutigny, A.; Mohamedi, N.; Bouajil, S.; Magnan, B.; Amah, G.; Dillinger, J.-G. *Risk of Venous Thromboembolism in Rheumatoid Arthritis.* Joint Bone Spine 2021, 88 (3), 105122. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2020.105122>.

KIM, K.-J.; Baek, I.-W.; Park, K.-S.; Kim, W.-U.; Cho, C.-S. *Association between Antiphospholipid Antibodies and Arterial Thrombosis in Patients with Rheumatoid Arthritis.* Lupus 2017, 26 (1), 88–94. <https://doi.org/10.1177/0961203316658557>.

KIMBALL, A. S.; Obi, A. T.; Diaz, J. A.; Henke, P. K. *The Emerging Role of NETs in Venousthrombosis and Immunothrombosis*. *Front. Immunol.* 2016, 7 (JUN).
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00236>.

KLUMB, E. M.; Silva, C. A. A.; Lanna, C. C. D.; Sato, E. I.; Borba, E. F.; Brenol, J. C. T.; de Albuquerque, E. M. das N.; Monticielo, O. A.; Costallat, L. T. L.; Latorre, L. C.; Sauma, M. de F. L. da C.; Bonfá, E. S. D. de O.; Ribeiro, F. M. [*Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for the diagnosis, management and treatment of lupus nephritis*]. *Rev. Bras. Reumatol.* 2015, 55 (1), 1–21.
<https://doi.org/10.1016/j.rbr.2014.09.008>.

KNIFFIN, W. D.; Baron, J. A.; Barrett, J.; Birkmeyer, J. D.; Anderson, F. A. *The Epidemiology of Diagnosed Pulmonary Embolism and Deep Venous Thrombosis in the Elderly*. *Arch. Intern. Med.* 1994, 154 (8), 861–866.

KRASSELT, M.; Baerwald, C.; Petros, S.; Seifert, O. *Mortality of Sepsis in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Single-Center Retrospective Analysis and Comparison With a Control Group*. *J. Intensive Care Med.* 2021, 36 (7), 766–774. <https://doi.org/10.1177/0885066620917588>.

LEE, J.; Pope, J. *Thromboembolism in Rheumatology: Investigation of the Risks of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in Inflammatory Arthritis, Connective Tissue Diseases, Vasculitis and Myositis*. *J. Rheumatol.* 2014, 41 (7), 1532. <https://doi.org/10.3899/jrheum.140420>.

LEE, J. J.; Pope, J. E. *A Meta-Analysis of the Risk of Venous Thromboembolism in Inflammatory Rheumatic Diseases*. *Arthritis Res. Ther.* 2014, 16 (1). <https://doi.org/10.1186/s13075-014-0435-y>.

LEIZOROVICZ, A.; Cohen, A. T.; Turpie, A. G. G.; Olsson, C.-G.; Vaitkus, P. T.; Goldhaber, S. Z.; PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group. *Randomized, Placebo-Controlled Trial of Dalteparin for the Prevention of Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients*. *Circulation* 2004, 110 (7), 874–879. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000138928.83266.24>.

LIBERATI, A.; Altman, D.; Tetzlaff, J.; Mulrow, C.; Gøtzsche, P.; Ioannidis, J.; Clarke, M.; Devereaux, P.; Kleijnen, J.; Moher, D. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D *The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Healthcare Interventions: Explanation and Elaboration*. *BMJ* 339:B2700. *BMJ* 2009, 339, b2700.
<https://doi.org/10.1136/bmj.b2700>.

STAKOS, D.; Skendros, P.; Konstantinides, S.; Ritis, K. *Traps N' Clots: NET-Mediated Thrombosis and Related Diseases*. *Thromb. Haemost.* 2020, 120 (3), 373–383.
<https://doi.org/10.1055/s-0039-3402731>.

MANSOUR, R.; Azrielant, S.; Watad, A.; Tiosano, S.; Yavne, Y.; Comaneshter, D.; Cohen, A. D.; Amital, H. *Venous Thromboembolism Events among RA Patients*. *Mediterr. J. Rheumatol.* 2019, 30 (1), 38–43. <https://doi.org/10.31138/mjr.30.1.38>.

MERASHLI, M.; Alves, J.; Ames, P. R. J. *Clinical Relevance of Antiphospholipid Antibodies in Systemic Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Semin. Arthritis Rheum.* 2017, 46 (5), 615–624. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.10.004>.

MIYAKIS, S.; Lockshin, M. D.; Atsumi, T.; Branch, D. W.; Brey, R. L.; Cervera, R.; Derksen, R. H. W. M.; DE Groot, P. G.; Koike, T.; Meroni, P. L.; Reber, G.; Shoenfeld, Y.; Tincani, A.; Vlachoyiannopoulos, P. G.; Krilis, S. A. *International Consensus Statement on an Update of the Classification Criteria for Definite Antiphospholipid Syndrome (APS)*. *J. Thromb. Haemost. JTH* 2006, 4 (2), 295–306. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x>.

ÖZİŞLER, C. *Systemic Lupus Erythematosus and Secondary Antiphospholipid Syndrome Diagnosed*

After Pulmonary Thromboembolism in a Male Patient | EndNote Click.

https://click.endnote.com/viewer?doi=10.5336%2Fcardiosci.2017-59238&token=WzM3MzQ0NDMsIjEwLjUzMzYvY2FyZGlvc2NpLjIwMTctNTkyMzgiXQ.kgI6wMYhIeSC-3vj_qmh63v4AIg (accessed 2022-09-15).

PASOTO, S. G.; Chakkour, H. P.; Natalino, R. R.; Viana, V. S. T.; Bueno, C.; Lianza, A. C.; de Andrade, J. L.; Neto, M. L.; Fuller, R.; Bonfa, E. *Lupus Anticoagulant: A Marker for Stroke and Venous Thrombosis in Primary Sjögren's Syndrome*. Clin. Rheumatol. 2012, 31 (9), 1331–1338. <https://doi.org/10.1007/s10067-012-2019-z>.

PHILLIP, R.; Luqmani, R. *Mortality in Systemic Vasculitis: A Systematic Review*. Clin. Exp. Rheumatol. 2008, 26 (5 Suppl 51), S94-104.

SAVELLI, S. L.; Roubey, R. A. S.; Kitzmiller, K. J.; Zhou, D.; Nagaraja, H. N.; Mulvihill, E.; Barbar-Smiley, F.; Ardoin, S. P.; Wu, Y. L.; Yu, C.-Y. *Opposite Profiles of Complement in Antiphospholipid Syndrome (APS) and Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Among Patients With Antiphospholipid Antibodies (APL)*. Front. Immunol. 2019, 10, 885. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00885>.

SCHOENFELD, S. R.; Choi, H. K.; Sayre, E. C.; Aviña-Zubieta, J. A. *Risk of Pulmonary Embolism and Deep Venous Thrombosis in Systemic Sclerosis: A General Population-Based Study*. Arthritis Care Res. 2016, 68 (2), 246–253. <https://doi.org/10.1002/acr.22673>.

SHERER, Y.; Gerli, R.; Vaudo, G.; Schillaci, G.; Gilburd, B.; Giordano, A.; Bocci, E. B.; Allegrucci, R.; Marchesi, S.; Mannarino, E.; Shoenfeld, Y. *Prevalence of Antiphospholipid and Antioxidized Low-Density Lipoprotein Antibodies in Rheumatoid Arthritis*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2005, 1051, 299–303. <https://doi.org/10.1196/annals.1361.071>.

SPENCER, F. A. A. and F. A. *Risk Factors for Venous Thromboembolism* | EndNote Click.

https://click.endnote.com/viewer?doi=10.1161%2F01.cir.0000078469.07362.e6&token=WzM3MzQ0NDMsIjEwLjExNjEvMDEuY2lyLjAwMDAwNzg0NjkuMDczNjIuZTYiXQ.Bj9S5TFRkMtN0tMO_XyOI0AqpVg (accessed 2022-06-02).

TAMAKI, H.; Khasnis, A. *Venous Thromboembolism in Systemic Autoimmune Diseases: A Narrative Review with Emphasis on Primary Systemic Vasculitides*. Vasc. Med. Lond. Engl. 2015, 20 (4), 369–376. <https://doi.org/10.1177/1358863X15573838>.

ÜNLÜ, O.; Zuily, S.; Erkan, D. *The Clinical Significance of Antiphospholipid Antibodies in Systemic Lupus Erythematosus*. Eur. J. Rheumatol. 2016, 3 (2), 75–84. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2015.0085>.

VAN DEN HOOGEN, F.; Khanna, D.; Fransen, J.; Johnson, S. R.; Baron, M.; Tyndall, A.; Matucci-Cerinic, M.; Naden, R. P.; Medsger, T. A.; Carreira, P. E.; Riemekasten, G.; Clements, P. J.; Denton, C. P.; Distler, O.; Allanore, Y.; Furst, D. E.; Gabrielli, A.; Mayes, M. D.; van Laar, J. M.; Seibold, J. R.; Czirjak, L.; Steen, V. D.; Inanc, M.; Kowal-Bielecka, O.; Müller-Ladner, U.; Valentini, G.; Veale, D. J.; Vonk, M. C.; Walker, U. A.; Chung, L.; Collier, D. H.; Csuka, M. E.; Fessler, B. J.; Guiducci, S.; Herrick, A.; Hsu, V. M.; Jimenez, S.; Kahaleh, B.; Merkel, P. A.; Sierakowski, S.; Silver, R. M.; Simms, R. W.; Varga, J.; Pope, J. E. 2013 *Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative: ACR/EULAR Classification Criteria for SSc*. Arthritis Rheum. 2013, 65 (11), 2737–2747. <https://doi.org/10.1002/art.38098>.

WAHL, D. G.; De Maistre, E.; Guillemin, F.; Regnault, V.; Perret-Guillaume, C.; Lecompte, T. *Antibodies against Phospholipids and B2-Glycoprotein I Increase the Risk of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients without Systemic Lupus Erythematosus*. QJM - Mon. J. Assoc.

Physicians 1998, 91 (2), 125–130.

WHITE, D.; Moore, G. W.; Besser, M.; MacDonald, S.; Thomas, W. *Direct Oral Anticoagulants-Remove versus Taipan Snake Venom Time for Detection of a Lupus Anticoagulant in Patients Taking Oral Direct Factor Xa Inhibitors*. Res. Pract. Thromb. Haemost. 2022, 6 (1). <https://doi.org/10.1002/rth2.12648>.

WILSON, W. A.; Gharavi, A. E.; Koike, T.; Lockshin, M. D.; Branch, D. W.; Piette, J. C.; Brey, R.; Derksen, R.; Harris, E. N.; Hughes, G. R.; Triplett, D. A.; Khamashta, M. A. *International Consensus Statement on Preliminary Classification Criteria for Definite Antiphospholipid Syndrome: Report of an International Workshop*. Arthritis Rheum. 1999, 42 (7), 1309–1311. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199907\)42:7<1309::AID-ANR1>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199907)42:7<1309::AID-ANR1>3.0.CO;2-F).

YOO, J.; Ahn, S. S.; Jung, S. M.; Song, J. J.; Park, Y.-B.; Lee, S.-W. *Persistent Antiphospholipid Antibodies Are Associated with Thrombotic Events in ANCA-Associated Vasculitis: A Retrospective Monocentric Study*. Nefrologia 2019, 39 (4), 395–401. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.10.014>.

ANEXO A - Chave De busca PUBMED (MEDLINE)

((Systemic Vasculitis [Mesh] OR Systemic Vasculit* OR Vasculitis [Mesh] OR Vasculitis [TIAB] OR Vasculitides [TIAB] OR Angiitis [TIAB] OR Angiitides [TIAB] OR Arthritis, Rheumatoid [MeSH] OR Arthritis Rheumatoid [TIAB] OR Rheumatoid Arthritis [TIAB] OR Lupus Erythematosus, Systemic[MeSH] OR Lupus Erythematosus Systemic[TIAB] OR Systemic Lupus Erythematosus[TIAB] OR Lupus Erythematosus Disseminatus[TIAB] OR Libman-Sacks Disease[TIAB] OR Disease Libman-Sacks[TIAB] OR Sclerosis Disseminated[TIAB] OR Disseminated Sclerosis[TIAB] OR Scleroderma, Systemic[MeSH] OR Scleroderma Systemic[TIAB] OR Systemic Sclerosis[TIAB] OR Sclerosis Systemic[TIAB] OR Systemic Scleroderma [TIAB] OR Systemic Sclerosis [TIAB] OR Sclerosis Systemic [TIAB] OR Systemic Scleroderma [TIAB] OR Dermatomyositis[MeSH] OR Dermatomyositis[TIAB] OR Dermatopolymyositis[TIAB] OR Sjogren's Syndrome[MeSH] OR Sjogren's Syndrome[TIAB] OR Sjogren's Syndrome[TIAB] OR Sjogren Syndrome[TIAB] OR Sicca Syndrome[TIAB] OR Syndrome myositis[TIAB] OR Juvenile Myositis[TIAB] OR Polymyositis[MESH] OR Polymyositis[TIAB] OR Polymyositides[tiab] OR Myositis Multiple[TIAB] OR Multiple Myositis[TIAB] OR Myositides Multiple[TIAB] OR Churg–Strauss Syndrome [Mesh] OR Churg–Strauss Syndrome [TIAB] OR Churg Strauss Syndrome[TIAB] OR Syndrome Churg-Strauss[TIAB] OR Allergic Granulomatous Angiitis[TIAB] OR Allergic Granulomatous Angiitides[TIAB] OR Angiitides Allergic Granulomatous[TIAB] OR Angiitis Allergic Granulomatous[TIAB] OR Vasculitis Churg-Strauss[TIAB] OR Churg-Strauss Vasculitis[TIAB] OR Vasculitis Churg Strauss[TIAB] OR Allergic Granulomatosis[TIAB] OR Allergic Granulomatoses[TIAB] OR Granulomatoses Allergic[TIAB] OR Granulomatosis Allergic[TIAB] OR Eosinophilic Granulomatous Vasculitis[TIAB] OR Eosinophilic Granulomatous Vasculitides[TIAB] OR Granulomatous Vasculitides Eosinophilic[TIAB] OR Granulomatous Vasculitis Eosinophilic[TIAB] OR Vasculitides Eosinophilic Granulomatous[TIAB] OR Vasculitis Eosinophilic Granulomatous[TIAB] OR Allergic Angiitis[TIAB] OR Allergic Angiitides[TIAB] OR Angiitides Allergic[TIAB] OR Angiitis Allergic[TIAB] OR Granulomatous Allergic Angiitis[TIAB] OR Allergic Angiitides Granulomatous[TIAB] OR Allergic Angiitis Granulomatous[TIAB] OR Angiitides Granulomatous Allergic[TIAB] OR Angiitis Granulomatous Allergic[TIAB] OR Granulomatous Allergic Angiitides[TIAB] OR Giant Cell Arteritis[MESH] OR Giant Cell Arteritis[TIAB] OR Arteritides Giant Cell[TIAB] OR Arteritis Giant Cell[TIAB] OR Giant Cell Arteritides[TIAB] OR Arteritis Giant Cell Horton's[TIAB] OR Horton's Giant Cell Arteritis[TIAB] OR Horton Disease[TIAB] OR Horton Giant Cell Arteritis[TIAB] OR Horton's Disease[TIAB] OR Hortons Disease[TIAB] OR Arteritis Giant Cell Horton[TIAB] OR Giant Cell Arteritis Horton[TIAB] OR Temporal Arteritis[TIAB] OR Arteritides Temporal[TIAB] OR Temporal Arteritides[TIAB] OR Arteritis Tempo[TIAB] OR Aortic Arteritis Giant Cell[TIAB] OR Giant Cell Aortitis Horton's[TIAB] OR Giant Cell Aortitis[TIAB] OR Aortitis Giant Cell[TIAB] OR Aortitides Giant Cell[TIAB] OR

Giant Cell Aortitides[TIAB] OR Giant Cell Aortic Arteritis[TIAB] OR Cranial Arteritis[TIAB] OR
 Arteritides Cranial[TIAB] OR Arteritis Cranial[TIAB] OR Cranial Arteritides[TIAB] OR Microscopic
 Polyangiitis[MESH] OR Microscopic Polyangiitis[TIAB] OR Cryoglobulinemia[MESH] OR
 Cryoglobulinemia[TIAB] OR Cryoglobulinemias[TIAB] OR Polyarteritis Nodosa[MESH] OR
 Polyarteritis Nodosa[TIAB] OR Periarteritis Nodosa[TIAB] OR Necrotizing Arteritis[TIAB] OR
 Arteritides Necrotizing[TIAB] OR Arteritis Necrotizing[TIAB] OR Necrotizing Arteritides[TIAB] OR
 Essential Polyarteritis[TIAB] OR Polyarteritis Essential[TIAB] OR Granulomatosis with
 Polyangiitis[MESH] OR Granulomatosis with Polyangiitis[TIAB] OR Granulomatosis with
 Polyangiitides[TIAB] OR Polyangiitides Granulomatosis with[TIAB] OR Polyangiitis Granulomatosis
 with[TIAB] OR Wegener Granulomatosis[TIAB] OR Granulomatosis Wegener[TIAB] OR Wegener's
 Granulomatosis[TIAB] OR Granulomatosis Wegener's[TIAB] OR Polychondritis, Relapsing[MESH]
 OR Polychondritis Relapsing[TIAB] OR Relapsing Polychondritis[TIAB] OR Polychondritis Chronic
 Atrophic[TIAB] OR Atrophic Polychondritis Chronic[TIAB] OR Chronic Atrophic
 Polychondritis[TIAB] OR Mixed Connective Tissue Disease[MESH] OR Connective Tissue Disease
 Mixed[TIAB] OR Sharp Syndrome[TIAB] OR Syndrome Sharp[TIAB] OR MCTD[TIAB] OR
 Autoimmune Diseases[MESH] OR Autoimmune Diseases[TIAB] OR Disease Autoimmune[TIAB]
 OR Diseases Autoimmune[TIAB] OR Autoimmune Disease[TIAB]) AND (thrombosis[Title/Abstract]
 OR thrombosis[MeSH Terms] OR Thrombose*[TiAb] OR Thrombus[TiAb] OR Blood Clot*[TiAb]
 OR Phlebothrombosis[TiAb] OR Thrombose* Venous[TiAb] OR Deep Vein Thrombosis[TiAb]))

ANEXO B - Questionários avaliação da qualidade dos artigos

Citation	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9
Ahluwalia J, Singh S, Naseem S, Suri D, Rawat A, Gupta A, et al. 2014.	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Fernández M, Calvo-Alén J, Bertoli AM, Bastian HM, Fessler BJ, McGwin G, et al. 2007.	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Gebhart J, Posch F, Koder S, Perkmann T, Quehenberger P, Zoghlami C, et al. 2015.	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Hasselaar P, Derksen RH, Blokzijl L, Hessing M, Nieuwenhuis HK, Bouma BN, et al. 1989.	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Ho KT, Ahn CW, Alarcón GS, Baethge BA, Tan FK, Roseman J, et al. 2005.	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Ishii Y, Nagasawa K, Mayumi T, Niho Y. 1990.	U	U	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y

Kwon HS, Kim YS, Lee J-M, Koh S-H, Kim HY, Kim C, et al. 2020.	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N
%	83.33	86.66	90.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	96.66