



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE HUMANA

ANA LUISA SOUZA PEDREIRA

**TUBERCULOSE LATENTE PELO MÉTODO IGRA/QUANTIFERON EM
PACIENTES COM ARTERITE DE TAKAYASU: ESTUDO CASO CONTROLE**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**SALVADOR - BA
2019**

ANA LUISA SOUZA PEDREIRA

**TUBERCULOSE LATENTE PELO MÉTODO IGRA/QUANTIFERON EM
PACIENTES COM ARTERITE DE TAKAYASU: ESTUDO CASO CONTROLE**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação Stricto Sensu em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial à obtenção do Título de Mestre em Medicina e Saúde Humana.

Orientador: Prof. Dr. Mittermayer Barreto Santiago

**SALVADOR - BA
2019**

Ficha Catalográfica elaborada pelo Sistema Integrado de Bibliotecas

P371 Pedreira, Ana Luisa Souza

Tuberculose latente pelo método igr/quantiferon em pacientes com arterite de takayasu: estudo caso controle. / Ana Luisa Souza Pedreira. – 2018.

72f.:il. Color; 30cm.

Orientador: Prof. Dr. Mittemayer Barreto Santiago

Mestre em Medicina e Saúde Humana.

Inclui bibliografia

1. Tuberculose. 2. Testes de liberação de Interferon-gama. 3. Mycobacterium tuberculosis. 4. Arterite de Takayasu.

I. Título.

CDU: 616.24-002.5

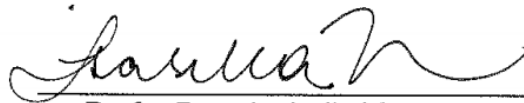
ANA LUISA SOUZA PEDREIRA

**“TUBERCULOSE LATENTE PELO MÉTODO IGRA/QUANTIFERON EM
PACIENTES COM ARTERITE DE TAKAYASU: ESTUDO CASO CONTROLE”**

Dissertação apresentada à Escola
Bahiana de Medicina e Saúde
Pública, como requisito parcial para
a obtenção do Título de Mestre em
Medicina e Saúde Humana.

Salvador, 13 de dezembro de 2018.

BANCA EXAMINADORA



Profa. Dra. Isabella Vargas de Souza Lima
Doutora em Medicina e Saúde Humana
Universidade Federal da Bahia, UFBA



Profa. Dra. Teresa Cristina Martins Vicente Robazzi
Doutora em Medicina e Saúde
Universidade Federal da Bahia, UFBA



Profa. Dra. Constança Margarida Sampaio Cruz
Doutora em Medicina e Saúde Humana
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP

Para Francisco.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por guiar meus passos no caminho da minha formação acadêmica e por me fortalecer em cada novo desafio.

Ao meu filho Francisco que chegou durante o processo do mestrado, ressignificou toda minha vida e tornou tudo mais belo.

Ao meu marido, Ricardo, por seu amor e cuidado traduzidos em palavras e gestos capazes de trazer a paz, mesmo nos dias mais difíceis dessa jornada.

Ao meu pai Célio e minha irmã Carolina por serem meus maiores exemplos da união harmônica entre ciência e humanidade e à minha mãe-anjo que é fonte de inspiração e amor infinito.

Ao meu orientador Mittermayer por despertar em mim o interesse pela pesquisa e pelo constante incentivo ao meu crescimento profissional.

Ao Laboratório DNA pela parceria e acolhimento de todos os funcionários na unidade Pituba, o que tornou essa pesquisa possível.

Por fim, agradeço a todo o corpo docente da Pós-Graduação da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, lugar onde pude conviver com pessoas admiráveis e receber ensinamentos muito além do que imaginava.

“O acaso favorece a mente preparada.”

Louis Pasteur

INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS

EBMSP – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Salvador- Bahia.

HUPES- Hospital Universitário Professor Edgard Santos. Salvador- Bahia.

Laboratório DNA. Salvador- Bahia.

EQUIPE

Ana Luisa Souza Pedreira – mestranda da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Pós-graduação em Medicina e Saúde Humana.

Prof. Dr. Mittermayer Barreto Santiago – orientador, Prof. Adjunto e da Pós-graduação da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Verônica do Nascimento Oliveira – farmacêutica bioquímica, coordenadora do setor de Imunologia 2 do Laboratório DNA – Pituba.

Josenor Filipe Pitanga - acadêmico de Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Rodrigo Pinheiro Leal Costa - acadêmico de Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Carmem dos Santos Proença – acadêmica de Farmácia da UNIME, técnica do Laboratório DNA - Pituba.

RESUMO

A Arterite de Takayasu (AT) é uma vasculite granulomatosa de grandes vasos de etiopatogenia desconhecida. A associação entre AT e tuberculose (TB) ativa ou infecção latente pela TB (ILTB) tem sido sugerida por diversos autores. QuantiFERON TB Gold Plus (QFT) é um novo ensaio de liberação de interferon-gama (IGRA) que avalia a infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis in vitro*. O objetivo deste estudo caso controle é investigar ILTB em pacientes com AT através do método IGRA/QFT. Vinte e dois indivíduos com AT (3 homens:19 mulheres) que preencheram critérios diagnósticos do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) de 1990 para AT e 22 controles sem doenças inflamatórias ou autoimunes foram incluídos. Dados epidemiológicos e de exposição a TB foram coletados. Não houve diferença no perfil sociodemográfico entre os grupos. Encontramos associação significativa na positividade de QFT no grupo AT (8/22) em comparação a apenas um caso no grupo controle ($p= 0,031$). Adicionalmente, 50% dos indivíduos do grupo AT não foram vacinados com BCG ($p= 0,010$) e o passado de TB (4 casos) ocorreu apenas no grupo AT ($p= 0,054$), em relação ao grupo controle. Apesar da associação positiva encontrada em nossa amostra não é possível afirmar relação de causalidade entre ILTB e AT.

Palavras-chave: Tuberculose. Arterite de Takayasu. *Mycobacterium tuberculosis*. Testes de liberação de Interferon-gama.

ABSTRACT

Takayasu arteritis (TA) is a granulomatous vasculitis of large vessels of unknown etiopathogenesis. An association between TA and active tuberculosis (TB) or latent TB infection (LTBI) has been suggested by several authors. Quantiferon TB Gold Plus (QFT) is a new interferon-gamma (IGRA) release assay that evaluates *Mycobacterium tuberculosis* infection *in vitro*. The aim of this case control study was to investigate LTBI in TA patients by the use of IGRA / QFT method. Twenty-two TA patients (male/female: 3/19) fulfilling the 1990 American College of Rheumatology (ACR) TA criteria and 22 control subjects without inflammatory or autoimmune diseases were included. Epidemiological and TB exposure data were collected. There was no difference in the sociodemographic profile between groups. We found a significant association in the QFT positivity in TA group (8/22) compared to only one case in the control group ($p= 0.031$). In addition, 50% of the individuals in TA group were not vaccinated with BCG ($p= 0.010$) and past pulmonary TB t (4 cases) occurred only in TA group ($p= 0.054$). Although a positive association was found in our sample, it is not possible to establish a direct cause-effect relationship between ILTB and TA.

Key words: Tuberculosis. Takayasu arteritis. *Mycobacterium tuberculosis*. IGRA. QuantiFERON.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Classificação Angiográfica de Hata, 1994.....	18
Figura 2- Manifestações vasculares na Arterite de Takayasu.....	19
Quadro 1- Critérios de classificação de Arterite de Takayasu pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR),1990.....	20
Quadro 2 - Critérios de interpretação para QuantiFERON-TB Gold Plus.....	25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Comparação entre portadores de Arterite de Takayasu e controles.....	27
Tabela 2 - Comparação entre subgrupos QuantiFERON positivo e negativo.....	28
Tabela 3 - Tuberculose latente pelo PPD em pacientes com Arterite de Takayasu..	28
Tabela 4 - Características dos pacientes com Arterite de Takayasu e QuantiFERON positivo sem passado de tuberculose ativa	29
Tabela 5 - Características dos pacientes com Arterite de Takayasu e passado de tuberculose ativa.....	30
Tabela 6 - Características da população com Arterite de Takayasu.....	31
Tabela 7 - Sintomas em pacientes com Arterite de Takayasu.....	31
Tabela 8 - Perfil de comorbidades em pacientes com Arterite de Takayasu.....	32
Tabela 9 - Tratamento medicamentoso em pacientes com Arterite de Takayasu.....	33
Tabela 10 - Topografia das lesões arteriais em pacientes com Arterite de Takayasu.....	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AT	Arterite de Takayasu
NK	Células natural killer
TB	Tuberculose
MT	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
ILTB	Infecção latente pelo bacilo da tuberculose
TT	Teste tuberculínico
IGRA	Ensaio de liberação de interferon gama
IFN- γ	Interferon gama
PPD	Derivado de proteína purificada
BCG	Bacilo de Calmette-Guérin
QFT	QuantiFERON-TB
MICA	Major Histocompatibility Class I Chain-Related A
ACR	American College of Rheumatology
MTX	Metotrexato
Anti TNF α	Anticorpo contra fator de necrose tumoral alfa
Anti IL-6	Anticorpo contra interleucina 6
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FDA	Food and Drug Administration
ESAT 6	Early Secreted Antigenic Target 6
CFP 10	Culture Filtrate Protein 10
MNT	Micobactérias não tuberculosas

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	OBJETIVOS	16
2.1	Objetivo Primário	16
2.2	Objetivo secundário	16
3	REVISÃO DE LITERATURA	17
3.1	Arterite de Takayasu	17
3.2	Relação entre Arterite de Takayasu e Tuberculose	21
3.3	Avaliação da infecção latente pela TB pelo método IGRA/ QFT	21
4	CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS	23
4.1	Desenho do estudo	23
4.2	População, Critérios de Inclusão e Exclusão	23
4.3	Procedimentos para Coleta de Dados	23
4.4	Hipóteses	25
4.5	Plano de Análise Estatística	25
4.6	Aspectos éticos	26
5	RESULTADOS	27
6	DISCUSSÃO	35
7	LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS	40
8	CONCLUSÃO	41
	REFERÊNCIAS	42
	ANEXOS	46

1 INTRODUÇÃO

A Arterite de Takayasu (AT) é uma vasculite granulomatosa de grandes vasos que acomete a aorta e seus ramos principais, com predomínio em mulheres (razão 8:1) na segunda e terceira décadas de vida. As artérias mais acometidas são a aorta ascendente e descendente, subclávias, carótidas e vertebrais. Apesar da distribuição mundial da doença, existe uma predisposição étnica em países do Leste Europeu, Índia, Japão, Coreia, Oriente Médio e América do Sul. Diferentes padrões clínicos, demográficos e angiográficos tem sido descritos em populações distintas. A incidência anual de AT nas séries mundiais é de 3 casos por um milhão de pessoas.⁽¹⁾

A doença possui curso clínico indolente e podem estar presentes sintomas gerais inespecíficos. Na avaliação clínica é comum a ocorrência de sopros arteriais, assimetria de pulsos e discordância na medida da pressão arterial entre os membros, a depender da localização e extensão do envolvimento vascular. Apesar de séries recentes terem reportado melhora dos índices prognósticos, ainda persiste importante atraso diagnóstico, com impacto na morbidade e mortalidade.⁽²⁾

Em relação à etiopatogenia, estudos imuno-histoquímicas sugerem que a imunidade celular desempenha papel chave, pois o infiltrado celular presente na parede dos vasos acometidos é composto principalmente por linfócitos T gama-delta, linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺, células natural killer (NK) e macrófagos. Os antígenos capazes de ativar e desencadear a geração de linfócitos T autorreativos, no entanto, permanecem desconhecidos.⁽³⁾

Há várias décadas a associação entre AT e tuberculose (TB) tem sido sugerida por diversos autores. Dois fatos relevantes nesse cenário são: a AT é mais comum em indivíduos originários de países onde a incidência da TB é elevada e ambas as doenças compartilham a patologia de lesões granulomatosas.^(4, 5)

Além disso, a constatação de que as respostas imunes humoral e celular dirigidas para um grupo de proteínas de estresse tecidual denominadas “proteínas do choque térmico” no grupo de pacientes com AT eram similares às respostas do hospedeiro à infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* (MT), gerou uma série de estudos na área.⁽⁶⁾

Além da infecção ativa, alguns autores descreveram a frequência da infecção latente pelo bacilo da TB (ILTB). A ILTB é classicamente definida como sensibilização imunológica mensurável do MT, na ausência de manifestações clínicas da doença ativa. O objetivo principal na detecção da ILTB é considerar tratamento para profilaxia de TB. Os métodos mais utilizados para o diagnóstico da ILTB são o teste tuberculínico (TT) e os ensaios de liberação de interferon gama (IGRA). O TT mede a resposta de hipersensibilidade tardia a um derivado de proteína purificada (PPD), enquanto o IGRA realiza a quantificação *in vitro* da resposta imune celular pela detecção de interferon gama (IFN- γ), uma citocina liberada pelas células T sensibilizadas pelo estímulo com antígenos específicos do MT. Esse teste parece apresentar vantagens em relação ao TT por apresentar maior sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de ILTB, além de não sofrer influência do status vacinal pelo bacilo de Calmette-Guérin (BCG).⁽⁷⁾

A possibilidade de gatilhos infecciosos para doenças autoimunes e inflamatórias vem sendo explorada nos estudos mais recentes sobre vasculites. O que torna este trabalho original é utilizar o método IGRA através da realização do teste QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT) para avaliar ILTB em pacientes com AT no contexto da população brasileira. O único estudo prévio que utilizou tal método em pacientes com AT foi realizado na Turquia.⁽⁸⁾

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primário

Comparar a prevalência de ILTB através do método IGRA/QFT em pacientes com AT e controles saudáveis.

2.2 Objetivo secundário

Descrever o perfil epidemiológico, clínico e arteriográfico de uma amostra de pacientes com AT do estado da Bahia.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Arterite de Takayasu

Relatos de pacientes com achados clínicos sugestivos de AT datam de 1830. Rokushuto Yamamoto descreveu o caso de um homem de 45 anos que apresentava quadro de febre alta e persistente que evoluiu com diminuição de pulsos dos membros superiores e carotídeos. Entretanto, a primeira descrição de AT é atribuída a Mikito Takayasu, professor de oftalmologia da Universidade de Kanaza no Japão, que em 1905 apresentou o caso de uma mulher de 21 anos de idade com anastomose arteriovenosa ao redor da papila óptica. Neste mesmo ano, Onishi e Kagoshima apresentaram casos com achados similares associados à diminuição ou ausência do pulso arterial radial.⁽⁹⁾

Apesar de ser considerada uma patologia rara que afeta principalmente jovens mulheres asiáticas, casos de AT tem sido descritos em diferentes partes do mundo. A incidência anual da doença é diferente de acordo com o país analisado, variando de 0.4 até 3 casos por milhão. Em relação à prevalência, o maior índice é descrito no Japão (40 casos/milhão), enquanto em outros países como o Reino Unido há variação de 4.7 a 7.1 casos por milhão.⁽¹⁰⁻¹²⁾

Há maior predominância de casos envolvendo sexo feminino (82.9 – 97%), entretanto essa diferença tende a diminuir em determinados grupos étnicos. Na Índia, Kuwait e Israel o número de casos em homens chegou até 1/3 do grupo avaliado.⁽²⁾

A patogênese da AT ainda não está completamente elucidada. Postula-se que um estímulo desconhecido leva à expressão de proteínas de choque térmico no tecido aórtico que, por sua vez, induz a MICA (do inglês Major Histocompatibility Class I Chain-Related A) em células vasculares. As células T gama-delta e células NK reconhecem a MICA, liberando perforina e citocinas inflamatórias. O resultado é o recrutamento e ativação de linfócitos T CD4 e CD8, que reconhecem epítomos associados aos principais alelos do complexo de histocompatibilidade específico nas células dendríticas. Esse processo leva à inflamação granulomatosa crônica em todas as camadas da parede vascular (granuloma contendo células gigantes multinucleadas). Embora controversos, há indícios de que células dendríticas podem

cooperar com linfócitos B na patogenicidade, desencadeando produção de autoanticorpos antiendoteliais, resultando em citotoxicidade dependente de complemento.⁽³⁾

As manifestações clínicas costumam ocorrer durante a segunda e terceira décadas de vida. Entretanto, geralmente há importante atraso de meses a anos para que o diagnóstico seja estabelecido, o que pode significar aumento significativo de morbidade.

Apresenta-se como doença crônica de caráter progressivo e/ou recorrente cujas manifestações variam com o grau das lesões arteriais e a extensão do envolvimento vascular, que pode ser setorizado ao utilizar a Classificação Angiográfica de Hata.⁽¹³⁾

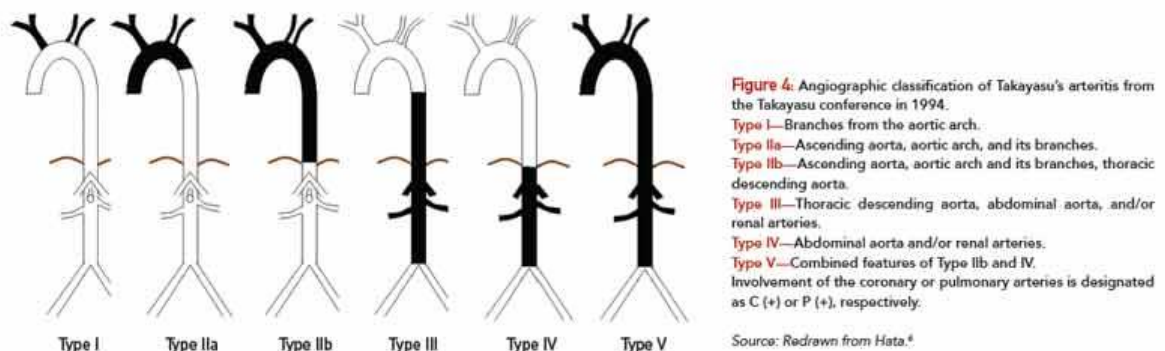


Figura 1 - Classificação Angiográfica de Hata, 1994. Tipo I: ramos do arco aórtico. Tipo IIa: aorta ascendente, arco aórtico e ramos. Tipo IIb: aorta ascendente, arco aórtico e ramos, aorta torácica descendente. Tipo III: aorta torácica descendente, aorta abdominal e/ou artérias renais. Tipo IV: aorta abdominal e/ou artérias renais. Tipo V: envolvimento combinado Tipo IIb e IV.

Embora os pacientes com AT tenham muitas características comuns em todo o mundo, as manifestações da doença podem diferir em frequência ao comparar diferentes grupos étnicos e raciais. Na Índia, por exemplo, o envolvimento da aorta abdominal e artérias renais é muito comum, enquanto no Japão, Estados Unidos e Itália, o envolvimento da aorta ascendente e seus ramos primários dos membros superiores é mais prevalente.

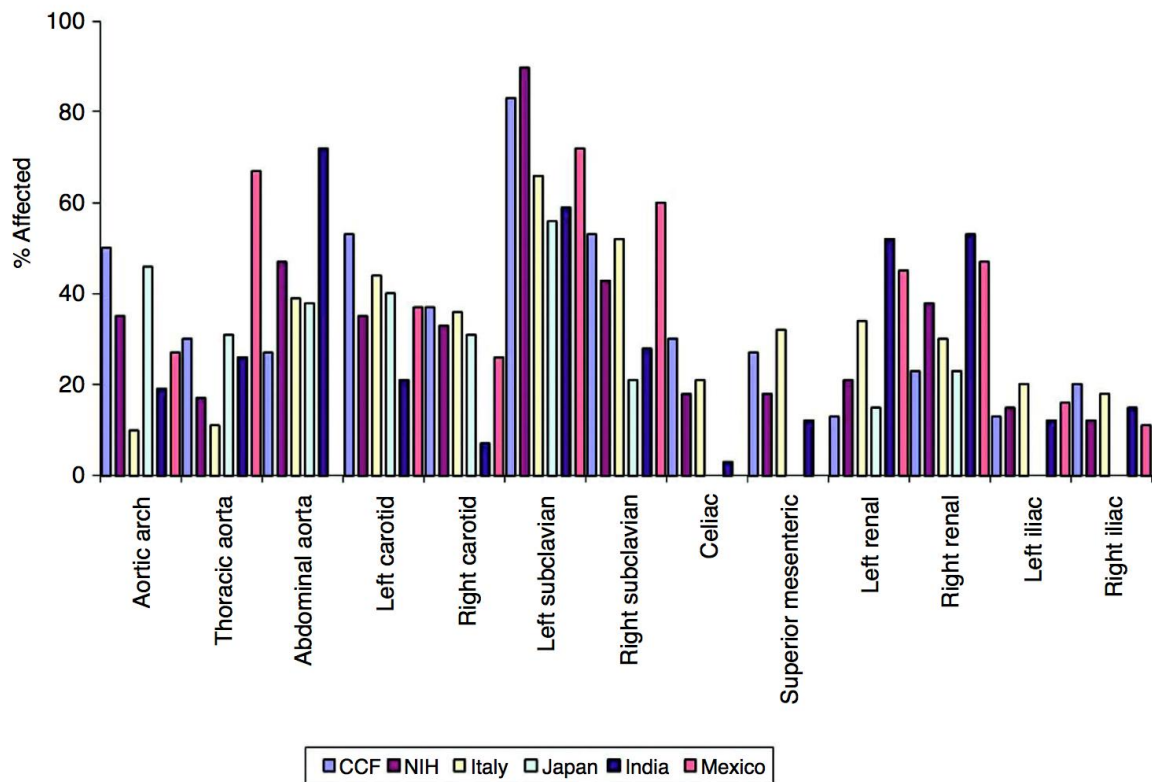


Figura 2 - Manifestações vasculares na AT. CCF: Cleveland Clinic Foundation; NIH: National Institutes of Health.⁽¹⁴⁾

Podem estar presentes sintomas constitucionais inerentes ao processo inflamatório global como febre e fadiga, dor em região carotídea (carotidínea) e achados indicativos de isquemia de membros e órgãos que incluem principalmente hipertensão arterial, claudicação de membros por diminuição ou ausência de pulsos periféricos, sopros arteriais, alterações visuais e vertigem.

O diagnóstico de AT é dado de acordo com os critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia (ACR), estabelecidos em 1990 conferindo sensibilidade de 90.5% e especificidade de 97.8% quando há presença de 3 dos 6 critérios avaliados.⁽¹⁵⁾

Crítérios	Descrição
Idade de início < 40 anos	Desenvolvimento dos sintomas ou dos achados relacionados à arterite de Takayasu antes dos 40 anos de idade
Claudicação de extremidades	Aparecimento e exacerbação de fadiga e desconforto muscular de uma ou mais extremidades aos esforços, principalmente em membros superiores
Redução do pulso da artéria braquial	Redução do pulso de uma de ambas as artérias braquiais
Diferença de pressão arterial > 10mmHg	Diferença > 10mmHg na pressão arterial sistólica entre os membros superiores
Sopro em artéria subclávia ou aorta	Sopro audível à ausculta de uma ou de ambas as artérias subclávias ou da aorta abdominal
Alterações arteriográficas	Estenose ou oclusão da aorta e de seus ramos primários ou de grandes artérias proximais dos membros superiores ou inferiores que não sejam devido a aterosclerose, displasia fibromuscular ou causas semelhantes. As alterações arteriográficas são geralmente focais ou segmentares

O paciente pode ser classificado como arterite de Takayasu se apresentar 3 dos 6 critérios com sensibilidade de 90,5% e especificidade de 97,8%.

Quadro 1 - Critérios de classificação de Arterite de Takayasu pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR), 1990.⁽¹⁵⁾

Devido ao caráter raro da AT não existem muitos estudos com grande número de pacientes ou ensaios clínicos randomizados que permitam recomendar tratamento com nível de evidência A. Aproximadamente metade dos pacientes tem resposta satisfatória ao tratamento com uso de glicocorticoides. Nenhuma droga imunossupressora parece ser mais eficiente do que outra. O metotrexato (MTX), entretanto, é o mais empregado. Ainda assim, até 25% dos pacientes não respondem ao tratamento combinado. Nesses casos, o uso de imunobiológicos como anti-TNF α (anticorpo contra fator de necrose tumoral alfa), anti IL6 (anticorpo contra interleucina 6) e anti CD20 (Rituximabe) parece promissor, sendo importante considerar essa terapia mais precocemente em pacientes complicados para melhorar o prognóstico.⁽¹⁶⁾

3.2 Relação entre Arterite de Takayasu e Tuberculose

No intuito de esclarecer melhor a relação entre AT e TB produzimos um artigo de revisão sistemática, o qual foi submetido ao *Jornal BioMed Research International*. (ANEXO 1)

3.3 Avaliação da infecção latente pela TB pelo método IGRA/ QFT

A ILTB ocorre quando um indivíduo está infectado pelo MT sem manifestação da doença ativa. Em geral, as pessoas infectadas permanecem saudáveis por muitos anos, sem transmitir o bacilo, e com imunidade parcial à doença. Estima-se que um quarto da população mundial encontra-se infectada pelo MT.⁽¹⁷⁾

Antes de 2001, o TT era o único teste imunológico aprovado e comercialmente disponível para avaliação de ILTB. O reconhecimento de que o IFN- γ desempenha um papel crítico na regulação da resposta imune celular à infecção pelo MT levou ao desenvolvimento de ensaios de liberação de interferon gama (IGRAs). Em 2001, o teste QuantiFERON-TB (Cellestis Limited, Carnegie, Austrália) tornou-se o primeiro IGRA aprovado pela Food and Drug Administration (FDA).⁽⁷⁾

Em 2005 o QuantiFERON-TB Gold foi o segundo IGRA aprovado. Caracteriza-se por um teste *in vitro* que avalia a resposta imune celular a partir da estimulação das células sanguíneas por antígenos específicos do MT: ESAT-6 (Early Secreted Antigenic Target 6) e CFP-10 (Culture Filtrate Protein 10). Esses antígenos são codificados pela região de diferença 1 (RD1), que é um locus do genoma do MT ausente nos genomas das cepas da vacina BCG e na maioria das espécies de micobactérias não tuberculosas (MNT), exceto *M. kansasii*, *M. marinum* e *M. Szulgai*.^(18, 19)

As células mononucleares de pacientes infectados pelo MT (amostra de sangue total heparinizado), ao entrar em contato com os peptídeos acima são estimuladas, com consequente produção de IFN- γ . A detecção do IFN- γ liberado é feita pelo método ELISA e o indivíduo é considerado infectado pelo MT quando a concentração de IFN- γ mensurada em UI/mL dos tubos de antígeno é superior ao *cut off* do teste (tubos Nil).

Com a evolução do teste para a última versão (QuantiFERON - TB Gold Plus), existem 2 tipos distintos de tubos de antígenos. O tubo TB1 contém peptídeos de ESAT-6 e CFP-10 designados a suscitar resposta dos linfócitos T CD4+, enquanto o tubo TB2 contém variedade adicional de antígenos para induzir imunidade celular a partir da ação citotóxica dos linfócitos TCD8+. Além dos 2 tubos de antígenos, o kit contém o tubo de mitógeno, utilizado como controle positivo e o tubo nulo (Nil) como controle negativo.

As vantagens na utilização desse método em relação ao TT são: ausência de interferência pelo status de vacinação da BCG, maior sensibilidade em pacientes com doença reumática, maior especificidade gerando menor índice de resultados falso positivos, *performance* superior em pacientes em uso de terapias imunossupressoras e ausência de efeito “booster” com melhor perfil para exames em série.⁽²⁰⁻²²⁾

4 CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Estudo caso controle

4.2 População, Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos todos os pacientes com diagnóstico de AT pelos critérios ACR 1990 inscritos nos Ambulatórios de Reumatologia da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP) e do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES), que concordaram em participar após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO 2). O critério de exclusão foi presença concomitante de outras doenças autoimunes ou neoplasias malignas.

Para o grupo controle foram convidados para participação voluntária indivíduos saudáveis pareados por sexo e idade, sendo excluídos portadores de doenças crônicas em uso de medicações imunossupressoras e profissionais de saúde. O período da coleta de dados ocorreu entre os meses de janeiro a junho de 2018.

4.3 Procedimentos para Coleta de Dados

No grupo de pacientes com AT foram coletados dados epidemiológicos e clínicos, através de entrevista, exame físico e fonte secundária (prontuário físico e/ou eletrônico). No grupo controle foram coletados apenas dados sociodemográficos e relacionados ao contato prévio com tuberculose. Foi considerada vacinação pelo BCG a presença de cicatriz no exame físico.

A coleta de sangue e a execução do teste QFT foram feitas no Laboratório DNA - Pituba. A realização do teste seguiu as instruções do fabricante, com o protocolo listado abaixo:

- a. Para cada indivíduo foi coletado, através de punção venosa, 1ml de sangue total para cada um dos 4 tubos (Nil, TB1, TB2, Mitógeno).

- b. Imediatamente após a coleta, os tubos foram incubados a temperatura superior a 37° C por 16 a 24 horas.
- c. Em seguida os tubos foram centrifugados por 15 minutos e o plasma foi retirado e congelado a -20°C. Estas etapas (a, b e c) foram repetidas após a coleta de cada paciente até que fosse completada toda a amostra.
- d. No mesmo dia foi realizada a segunda etapa do teste com o material dos 44 indivíduos. 50 µl de amostra de plasma foram pipetados em cada poço da placa de ELISA seguindo a ordem: Nil, TB1, TB2, Mitógeno.
- e. A seguir, foram pipetados 50µl de conjugado recém preparado em cada um dos poços da placa.
- f. O conteúdo da placa foi homogeneizado por 1 minuto em agitador de microplacas (600 rpm) e, em seguida, o material foi coberto e incubado ao abrigo da luz e à temperatura ambiente por 2 horas.
- g. Os poços foram lavados com 400µl de tampão de lavagem 6 vezes. A seguir foram pipetados 100µl de substrato em cada poço e homogeneizado por 1 minuto em agitador de microplacas (600rpm).
- h. A placa foi coberta e incubada ao abrigo da luz à temperatura ambiente durante 30 minutos.
- i. Foram adicionados 50µl de solução de parada com posterior homogeneização.
- j. Realizou-se a leitura de Densidade Ótica (DO) em leitora de ELISA no filtro 450nm com filtro de referência de 620-650nm.
- k. Os resultados foram analisados através do QFT Analysis Software disponível no site www.quantiferon.com
- l. Os critérios de interpretação utilizados foram os seguintes:

Nil (IU/ml)	TB1 minus Nil (IU/ml)	TB2 minus Nil (IU/ml)	Mitogen minus Nil (IU/ml)*	QFT-Plus Result	Report/Interpretation
≤8.0	≥0.35 and ≥ 25% of Nil value	Any	Any	Positive [†]	<i>M. tuberculosis</i> infection likely
	Any	≥0.35 and ≥ 25% of Nil value			
	<0.35 or ≥0.35 and <25% of Nil value	<0.35 or ≥0.35 and <25% of Nil value	≥0.5	Negative	<i>M. tuberculosis</i> infection NOT likely
	<0.35 or ≥0.35 and <25% of Nil value	<0.35 or ≥0.35 and <25% of Nil value	<0.5	Indeterminate [‡]	Likelihood of <i>M. tuberculosis</i> infection cannot be determined
>8.0 [§]	Any				

* Responses to the Mitogen positive control (and occasionally TB Antigens) can be outside the range of the microplate reader. This has no impact on test results. Values >10 ml are reported by the QFT-Plus software as >10 IU/ml.

[†] Where *M. tuberculosis* infection is not suspected, initially positive results can be confirmed by retesting the original plasma samples in duplicate in the QFT-Plus ELISA. If repeat testing of one or both replicates is positive, the individual should be considered test positive.

[‡] Refer to the "Troubleshooting" section for possible causes.

[§] In clinical studies, less than 0.25% of subjects had IFN- γ levels of >8.0 IU/ml for the Nil value.

Quadro 2 - Critérios de interpretação para QuantiFERON-TB Gold Plus.

4.4 Hipóteses

Ho: Não existe diferença na prevalência de ILTB através do método IGRA/QFT em indivíduos com AT comparados ao grupo controle.

H1: Existe diferença na prevalência de ILTB através do método IGRA/QFT em indivíduos com AT comparados ao grupo controle.

4.5 Plano de Análise Estatística

Para elaboração do banco de dados e análise descritiva foi utilizado o software *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA),

versão 14.0 for Windows. Os resultados foram apresentados por meio de tabelas. As variáveis categóricas foram expressas em frequências e percentuais. As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas em média e desvio padrão; e aquelas com distribuição não-normal, em mediana e intervalo interquartil. A normalidade das variáveis numéricas foi verificada através da estatística descritiva, análise gráfica e do teste Kolmogorov- Smirnov.

O teste T de Student independente foi utilizado para comparação entre grupos da variável numérica com distribuição normal. O teste qui-quadrado foi utilizado para comparação entre os grupos das variáveis sexo, raça, renda, QFT, BCG e Contato com TB. Também foi utilizado o teste qui-quadrado para avaliar a associação entre o subgrupo QFT positivo e as variáveis: “Passado de TB”, “Contato com TB” e BCG.

Para comparação da variável “Passado de TB” entre os grupos foi utilizado o Teste Exato de Fischer. Para analisar a concordância entre QFT e PPD no grupo de pacientes AT foi utilizado o coeficiente de Kappa.

Para todas as análises univariadas foi estabelecido valor de $p \leq 0,05$.

4.6 Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (CAAE: 73383717.3.0000.5544). (ANEXO 3)

5 RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 44 indivíduos sendo 22 portadores de AT e 22 controles saudáveis. A média das idades dos pacientes com AT foi de $40,6 \pm 11,2$ anos e a proporção entre mulheres foi de 86,4%. Ao comparar o perfil sociodemográfico e de exposição à TB, não houve diferença entre os grupos nas variáveis: idade, sexo, raça, renda e contato prévio com TB.

Tabela 1 - Comparação entre portadores de Arterite de Takayasu e controles.

Variáveis	Takayasu n=22	Controle n=22	Valor de p
Idade* média±DP	40,6 ±11,2	41,2 ±11,0	0,849
Sexo** n(%)			1,000
Homem	03 (13,6)	03 (13,6)	
Mulher	19 (86,4)	19 (86,4)	
Raça**			0,427
Branco	05 (22,7)	03 (13,6)	
Negro	13 (59,1)	17 (77,3)	
Pardo	04 (18,2)	02 (9,1)	
Renda**			0,982
Até dois SM	16 (72,7)	15 (68,2)	
De dois a quatro SM	03 (13,6)	04 (18,2)	
De quatro a dez SM	02 (9,1)	02 (9,1)	
De dez a 20 SM	01 (4,5)	01 (4,5)	
QFT**			0,031
Negativo	13 (59,1)	20 (90,9)	
Positivo	08 (36,4)	01 (4,5)	
Indeterminado	01 (4,5)	01 (4,5)	
BCG**			0,010
Sim	11 (50,0)	19 (86,4)	
Não	11 (50,0)	03 (13,6)	
Contato TB**			0,118
Sim	02 (9,1)	06 (27,3)	
Não sei	20 (90,9)	16 (72,7)	
Passado TB ***			0,054
Não	18 (81,8)	22 (100,0)	
Pulmonar	04 (18,2)	00 (0,0)	

Legenda: SM: salário mínimo; QFT: QuantiFERON; BCG: Bacilo de Calmette-Guérin; TB: Tuberculose *=Teste T independente; **= Teste Qui-Quadrado; *** = Teste Exato de Fischer

Em relação ao QFT houve associação positiva no grupo AT com 8 pacientes apresentando resultado positivo em comparação a apenas 1 paciente do grupo controle ($p= 0,031$). Além disso, foi significativa a ausência de vacinação para BCG

no grupo AT com 50% dos indivíduos desse grupo não vacinados em relação aos controles ($p= 0,010$) e passado de TB em 4 pacientes do grupo AT e nenhum do grupo controle ($p= 0,054$).

A tabela 2 compara os subgrupos de indivíduos QFT positivo (9 indivíduos) e negativo (35 indivíduos) e as variáveis BCG, contato e passado de TB. Não foi encontrada nenhuma associação significativa.

Tabela 2 - Comparação entre subgrupos QuantiFERON positivo e negativo.

Variáveis	QFT Positivo (n=9)	QFT Negativo (n=35)	Valor de p
Vacinação BCG	5 (55,6)	25 (71,4)	0,362
Contato TB	2 (22,2)	6 (17,1)	0,725
Passado de TB	2 (22,2)	2 (5,7)	0,531

Legenda: QFT: QuantiFERON; BCG: Bacilo de Calmette-Guérin; TB: Tuberculose. *=Teste Qui-quadrado

Foram obtidos através de dados de prontuário os resultados do TT/PPD e considerados positivos quando $>5\text{mm}$. Dos 22 pacientes com AT, 64,7% apresentaram PPD positivo (Tabela 2). A mediana do valor do PPD foi de 12mm, com intervalo interquartil variando de 0 a 20mm. Não foi realizado PPD no grupo controle.

Tabela 3 - Tuberculose latente pelo PPD em pacientes com Arterite de Takayasu.

Variáveis	Takayasu n=22
PPD (mm) mediana (Q25 – Q75)	12 (0-20)
PPD positivo $>5\text{mm}$ n(%)	11 (64,7)

Legenda: PPD: Derivado de proteína purificada.

Não foi identificada concordância entre QFT e PPD positivo no grupo AT. O coeficiente de Kappa foi de 0,029 e valor de $p: 0,856$.

A tabela 4 descreve as características clínicas do subgrupo de pacientes com AT e QFT positivo (excluindo os 2 pacientes com QFT positivo mas com história de tuberculose ativa). Do total de 6 pacientes, 3 (50%) apresentavam também PPD positivo. Pacientes com resultado de QFT positivo ou história de PPD positivo encontrada em prontuário foram questionados acerca da presença de sintomas de

tuberculose ativa e realizaram radiografia de tórax e baciloscopia (em caso de tosse produtiva) para exclusão deste diagnóstico. Nenhum caso de tuberculose ativa foi identificado durante o estudo.

Tabela 4 - Características dos pacientes com Arterite de Takayasu e QuantifERON positivo sem passado de tuberculose ativa.

Casos AT	Perfil Clínico	Hata	Tratamento atual	Status TB
A: mulher, dx aos 22 anos.	HAS renovascular, discordância de pulsos, sopro de carótidas e subclávias	V	Sem imunossupressor	PPD:0 mm Cicatriz BCG Sem contato com TB
B: mulher, dx aos 29 anos.	AVC, discordância de pulsos, sopro de carótidas	V	MTX (15mg/sem)	PPD: 30mm Cicatriz BCG Sem contato com TB
C: mulher, dx aos 47 anos.	HAS, discordância de pulsos, sopro de subclávia direita	V	Prednisona (10mg/dia) MTX (15mg/sem)	PPD:19mm Cicatriz BCG Sem contato com TB
D: mulher, dx aos 26 anos.	HAS renovascular, discordância de pulsos	V	Já usou Ciclofosfamida e Azatioprina. No momento sem imunossupressor.	PPD:0mm Não tem cicatriz BCG Sem contato com TB
E: mulher, dx aos 34 anos.	HAS PA MMSS inaudível	I	Prednisona (5mg/dia) MTX (25mg/semana)	PPD: 0mm Cicatriz BCG Sem contato com TB
F: homem, dx aos 27 anos.	HAS renovascular Miocardite Oclusão artéria descendente anterior ICC	V	Já usou Ciclofosfamida e MTX. No momento: Azatioprina 150mg	PPD:12mm Não tem cicatriz BCG Sem contato com TB

Legenda: AT: Arterite de Takayasu; Dx:diagnóstico; TB: tuberculose; HAS: hipertensão arterial sistêmica; AVC: acidente vascular cerebral; PA: pressão arterial; MMSS: membros superiores; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; MTX: metotrexato; PPD: derivado de proteína purificada; BCG: Bacilo de Calmette-Guérin.

Tabela 5 - Características dos pacientes com Arterite de Takayasu com passado de tuberculose ativa.

Casos AT	Ano AT	Ano TB	Perfil Clínico	Hata	Tratamento	PPD	QFT
G: mulher, dx aos 23 anos	2014	2014	Discordância de pulsos Múltiplos aneurismas	IIb P+	Sem imunossupressor no momento do DX de TB	23 mm	+
H: mulher, dx aos 25 anos	2014	2014	Discordância de pulsos	V	Sem imunossupressor no momento do dx de TB	0 mm	-
I: mulher, dx aos 34 anos	2004	2008	Ausência de pulsos MMSS SAAF	I	Infliximabe	0 mm	+
J: mulher, dx aos 21 anos	1993	1990	Múltiplos aneurismas Valvulopatia aórtica	V P+	Sem imunossupressor no momento do dx de TB	17 mm	-

Legenda: AT: Arterite de Takayasu; TB: tuberculose; Dx: diagnóstico; MMSS: membros superiores; SAAF: síndrome do anticorpo antifosfolípide; P+: acometimento de artéria pulmonar.

Das 4 pacientes com AT e história de TB ativa, todos os casos foram de origem pulmonar confirmados por baciloscopia positiva. Em 1 paciente o diagnóstico de TB ocorreu 3 anos antes do diagnóstico de AT, em 2 pacientes concomitante ao diagnóstico de AT e em 1 paciente após uso de anti TNF (Infliximabe) durante seguimento do tratamento da AT. Duas pacientes com história prévia de TB ativa confirmada apresentaram QFT negativo e as outras duas QFT positivo, da mesma forma ocorreu com o PPD. A tabela 5 descreve as características desse subgrupo.

A tabela 6 lista as características gerais da população com AT analisada. A média de idade do diagnóstico foi de $31,7 \pm 10,4$ anos, com atraso de cerca de 2 anos após início dos sintomas. Os tipos angiográficos mais prevalentes pela classificação de Hata foram o tipo V (50%) e o tipo I (22,7%).

Tabela 6 - Características da população com Arterite de Takayasu.

Variáveis	Takayasu n=22
	média±DP
IMC	25,1 ±6,4
Idade do diagnóstico	31,7 ±10,4
Idade do início Sintomas	27,7 ±10,9
	n(%)
Fumante Atual	02 (9,1)
Nunca fumou	20 (90,9)
	Mediana (Q25 – Q75)
Tempo entre diagnóstico e início dos sintomas	2 (0,8-5,0)
	n(%)
Classificação Hata	
Tipo I	05 (22,7)
Tipo IIa	02 (9,1)
Tipo IIb	02 (9,1)
Tipo III	00 (0,0)
Tipo IV	02 (9,1)
Tipo V	11 (50,0)

Legenda: n: número de participantes; DP: desvio padrão; IMC: Índice de massa corpórea.

Descrevemos na Tabela 7 os principais sintomas presentes nos indivíduos com AT desde o diagnóstico até o presente momento. Os sintomas mais prevalentes foram claudicação de membros superiores (63,6%) e Fadiga (59,1%).

Tabela 7 - Sintomas em pacientes com Arterite de Takayasu.

Variáveis n(%)	Takayasu n=22
Febre	02 (9,1)
Fadiga	13 (59,1)
Perda de Peso	01 (4,5)
Artralgia	10 (45,5)
Artrite	01 (4,5)
Mialgia	09 (40,9)
Eritema nodoso	01 (4,5)
Angina	03 (13,6)
Claudicação MMSS	14 (63,6)
Claudicação MMII	09 (40,9)
Carotidinea	06 (27,3)
Vertigem	10 (45,5)
Alteração Visual	05 (22,7)

Legenda: MMSS- Membros superiores; MMII- Membros inferiores.

Em relação ao perfil de comorbidades clínicas nos portadores de AT, as principais patologias encontradas estão descritas na Tabela 8. Houve predomínio de Hipertensão Arterial Sistêmica Primária (50%) e de origem renovascular (31,8%).

Tabela 8 - Perfil de comorbidades em pacientes com Arterite de Takayasu

Variáveis n(%)	Takayasu n=22
HAS	11 (50,0)
HAS Renovascular	07 (31,8)
Valvulopatia	04 (18,2)
ICC	03 (13,6)
DAC	04 (18,2)
IAM	02 (9,1)
AVC	03 (13,6)
DAOP	02 (9,1)
IRC	01 (4,5)
TEP	02 (9,1)
DM	01 (4,5)

Legenda: HAS: hipertensão arterial sistêmica; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; DAC: doença arterial coronariana; IAM: infarto agudo do miocárdio; AVC: acidente vascular cerebral; DAOP: doença arterial obstrutiva periférica; IRC: insuficiência renal crônica; TEP: tromboembolismo pulmonar; DM: diabetes mellitus.

Descrevemos na tabela 9 a terapêutica utilizada nos pacientes com AT, considerando uso atual e passado. No momento da avaliação, 77,2% dos pacientes usavam antihipertensivos orais sendo que 13,6% necessitavam de 3 classes distintas para controle pressórico. Em relação à corticoterapia, 31,8% dos pacientes estavam utilizando prednisona no momento – a maioria (18,2%) com doses entre 10 a 20mg. O imunossupressor mais utilizado foi o Metotrexato (54,6%) seguido de Azatioprina (31,8%).

Através dos dados de exames de imagem obtidos no prontuário (duplex scan arterial, angiografia, angiotomografia ou angioressonância magnética) foi possível catalogar as artérias mais acometidas em nossa amostra. Na tabela 10 observa-se o predomínio de lesões em subclávias (esquerda com 40,9% e bilateral com o mesmo percentual) e carótidas, especialmente ambas as carótidas comuns (31,8%). Dentre os tipos de lesões arteriais encontramos estenose em 81,8%, oclusão total em 59,1%, dilatação em 54,5% e aneurismas em 27,3%. É importante salientar que o mesmo paciente pode ter lesões arteriais distintas.

Tabela 9 - Tratamento medicamentoso em pacientes com Arterite de Takayasu.

Variáveis n(%)	Takayasu n =22
AAS	14 (63,6)
AHO	
1	07 (31,8)
2	07 (31,8)
>3	03 (13,6)
Estatina	11 (50,0)
MTX	
10-15mg	04 (18,2)
15-20mg	06 (27,3)
20-25mg	02 (9,1)
Usou no passado	06 (27,3)
Ciclofosfamida	
Usou no passado	03 (13,6)
MFM	01 (4,8)
AZA	
100mg	06 (27,3)
150 mg	01 (4,5)
IFX	
Usou no passado	02 (9,1)
Prednisona	
<10mg	03 (13,6)
10-20mg	04 (18,2)
Usou no passado	15 (68,1)

Legenda: AAS:Ácido acetilsalicílico; AHO:Anti-hipertensivos orais; MTX:Metotrexato; MFM: Micofenolato mofetil; AZA: Azatioprina; IFX: Infliximabe.

Tabela 10 - Topografia das lesões arteriais em pacientes com Arterite de Takayasu.

Variáveis n(%)	Takayasu n=22
Subclávia	
Esquerda	09 (40,9)
Direita	02 (9,1)
Ambas	09 (40,9)
Carótida	
Comum Esquerda	03 (13,6)
Comum Direita	01 (4,5)
Ambas Comuns	07 (31,8)
Interna Esquerda	03 (13,6)
Ambas Internas	02 (9,1)
Externa Esquerda	01 (4,5)
Ambas Externas	02 (9,1)
Aorta Torácica Ascendente	08 (36,4)
Aorta Torácica Descendente	07 (31,8)
Arco da Aorta	05(22,8)
Pulmonar	02 (9,1)
Aorta abdominal	09 (40,9)
Axilar	
Esquerda	01 (4,5)
Direita	01 (4,5)
Vertebral	
Esquerda	01 (4,5)
Direita	01 (4,5)
Ambas	03 (13,6)
Renal	
Esquerda	01 (4,5)
Direita	02 (9,1)
Ambas	03 (13,6)
Ileofemoral	
Esquerda	03 (13,6)
Direita	01 (4,5)
Ambas	03 (13,6)
Mesentérica	05 (22,8)

6 DISCUSSÃO

Em nossa amostra de pacientes com AT o diagnóstico de ILTB através do método IGRA/QFT ocorreu em 36,4% dos indivíduos, sendo superior ao grupo controle com significância estatística ($p=0,031$). Na população geral brasileira, a incidência estimada da ILTB é de 46 casos por 100.000 pessoas ao ano.⁽²³⁾ Não encontramos dados de prevalência da ILTB no Brasil e na Bahia o que dificulta nossa análise, pois apesar da associação positiva de ILTB em AT em relação aos controles saudáveis, este resultado pode ser fruto de um viés de seleção.

O único estudo na literatura, previamente ao nosso, que utilizou IGRA/QFT para avaliar ILTB em pacientes com AT foi realizado na Turquia em 2010. Os autores utilizaram o Quantiferon-TB Gold In-Tube (QFT-IT) que contém apenas um tubo de antígeno TB e, portanto, não avalia satisfatoriamente a resposta dos linfócitos TCD8+, sendo uma versão anterior ao kit que utilizamos nessa pesquisa (QuantIFERON TB Gold Plus). Ao avaliar 94 pacientes com AT e 107 controles, Karadag e colaboradores encontraram positividade de 22,3% no grupo AT e 22,4% no grupo controle, sem significância estatística ($p >0,05$).⁽⁸⁾

A diferença dos resultados do estudo turco para nossa amostra pode ter influência das diferenças étnicas e background genético de nossa população. Interrogamos também se a mudança do kit de QFT para uma versão mais atual com maior sensibilidade e especificidade pode ter refletido melhor acurácia do teste, apesar do nosso número amostral ser menor.

A positividade de QFT em nossa amostra de pacientes com AT também foi superior ao descrito por Matullis e colaboradores que encontraram 12,1% de positividade de QFT em 142 pacientes com doenças autoimunes em uso de imunossupressores.

Nossa revisão sistemática mostrou que todos os estudos que avaliaram ILTB na população com AT através do método TT/PPD mostraram maior prevalência dessa condição em relação à população geral, no entanto, o ponto de corte para positividade do PPD foi variável.⁽²⁴⁻²⁶⁾

No Brasil, o estudo com maior número de casos de AT (61 casos) revelou uma prevalência de PPD positivo de 41%, mas reuniu pacientes de centros situados em regiões distintas do país e analisou um perfil predominante de crianças e

adolescentes. Tais fatos podem justificar a diferença do que foi encontrado em nossa amostra (PPD positivo em 64,7% dos casos de AT) ⁽²⁷⁾.

Na população mundial, os índices mais elevados de ILTB pelo método TT/PPD foram encontrados nos estudos mexicanos, sendo que no trabalho de Soto *et al.* a prevalência de PPD >10mm em 61 casos de AT foi de 82%⁽²⁸⁾.

Não houve concordância entre PPD e QFT em nossa amostra utilizando o ponto de corte de 5mm para o PPD (Kappa = 0,029). Na literatura, assim como em nosso estudo, existe baixa concordância entre os testes em pacientes com doenças reumatológicas como artrite reumatoide e espondilite anquilosante. Em um estudo sobre concordância dos métodos em 757 pacientes reumatológicos, o valor de Kappa entre os testes foi de 0,285. Sexo feminino foi um fator associado em pacientes QFT negativo e PPD positivo e o uso de corticoide foi associado em pacientes QFT positivo e PPD negativo.⁽²⁹⁾

É importante ressaltar que os resultados do QFT têm menor interferência de terapias imunossupressoras, com sensibilidade e especificidade superiores para diagnóstico de ILTB em pacientes com doenças reumatológicas quando comparado ao TT/PPD.⁽³⁰⁾

As principais limitações do QFT são não fazer distinção entre infecção pelo MT e TB ativa assim como não distinguir infecção pelo MT recente ou crônica. Outro ponto importante é que o QFT não deve ser utilizado para determinar a eficácia do tratamento para tuberculose, pois pode permanecer positivo.

A análise do perfil dos nossos 6 pacientes AT com QFT positivo (sem história de tuberculose prévia) mostra que nenhum paciente sabia ter tido contato prévio com indivíduos com tuberculose e a maioria tinha cicatriz comprovando a vacinação prévia por BCG, o que contrasta com a ausência de vacinação para BCG nos pacientes com AT (independente do QFT) ter tido diferença estatística em relação ao grupo controle. (p= 0,01).

Em 2016, foram registrados no Brasil 69.509 casos novos de tuberculose ativa. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o Brasil ocupa a 20ª posição na lista de países de alta carga de tuberculose. Na Bahia, a incidência de TB foi de 27,5 casos novos por 100.000 habitantes e a mortalidade 2,7 por 100.000 habitantes em 2016.⁽³¹⁾

Em nosso estudo a história de tuberculose pulmonar ativa esteve presente em 4 pacientes (18%) com AT, todos os casos de origem pulmonar. Na revisão sistemática que realizamos, foi encontrada grande variabilidade na prevalência de TB ativa em pacientes com AT com mínimo de 6,3% na Turquia e máximo de 20% na África do Sul. O estudo com maior número de pacientes (267 casos) foi oriundo da Coreia do Sul e mostrou prevalência de 17,7% de TB ativa, enquanto na população geral daquele país é descrita história de TB em 5,8%. Neste estudo coreano, dos 47 pacientes com história de tuberculose, em 34 a TB ocorreu previamente ao diagnóstico de AT; em 10 concomitante ao diagnóstico de AT; e em 3 após o diagnóstico de AT.^(8, 32, 33)

Apesar da proporção de TB ativa em AT ser superior a da população geral, índices similares são encontrados em outras doenças crônicas autoimunes, logo, não é possível estabelecer a causalidade.⁽³⁴⁾

O fato que chama atenção no caso da AT é que nas séries de casos da literatura é mais comum a infecção pelo MT ser prévia ao desenvolvimento da AT e não durante o tratamento com medicações imunossupressoras como ocorre nas demais condições autoimunes.

Autores que conseguiram demonstrar sequências de genes do MT no tecido aórtico de pacientes com AT, propõe que o MT pode se alojar no tecido aórtico altamente oxigenado para se adaptar ao estresse gerado pela resposta imune do hospedeiro e que o posterior surgimento da arterite pode resultar dessa infecção latente no tecido arterial.⁽³⁵⁾

Além disso, é fato conhecido que a TB por si só é capaz de se manifestar com aortite, inclusive com formação de aneurismas ou pseudoaneurismas saculares. A presença de múltiplas lesões em diferentes territórios arteriais não é esperada no caso de aortite por TB, apesar de já ter sido relatada.^(36, 37)

Duas pacientes com passado de TB pulmonar da nossa amostra (pacientes G e J) apresentam topografia de lesões arteriais muito semelhantes com aneurismas e pseudoaneurismas em aorta ascendente, descendente, subclávias e, o mais intrigante, ambas com acometimento da artéria pulmonar. No caso da paciente G, publicado como relato de caso, o achado de impactação mucoide bronquiolar no segmento apicoposterior pulmonar se estendendo ao arco aórtico indica a provável

rota de disseminação e ilustra a dificuldade em distinguir precisamente o diagnóstico entre AT e aortite tuberculosa.⁽³⁸⁾

No tocante ao objetivo secundário, discutiremos a seguir os aspectos epidemiológicos e clínicos gerais da população com AT estudada independente da relação com ILTB. A prevalência em pacientes do sexo feminino (86,4%) foi discretamente superior ao encontrado em estudos prévios realizados no Brasil (71-84%) e similar ao encontrado nas populações japonesa e coreana (87-97%).^(27, 33, 39-41)

O tempo entre início dos sintomas e diagnóstico com mediana de 2 anos ressalta que ainda existe baixo nível de suspeição da doença que causa atraso diagnóstico.

Diferente de trabalhos prévios realizados na população brasileira, nosso estudo demonstrou predomínio de indivíduos autodenominados negros, o que pode ser reflexo da composição étnica geral do estado da Bahia. Outro ponto a ser enfatizado é a predominância de indivíduos com renda de até 2 salários mínimos, achado que pode ser um viés de seleção, já que a população analisada no estudo foi proveniente de ambulatórios do sistema público de saúde.

Sobre o perfil clínico, além das manifestações clássicas de claudicação de membros, salientam-se índices elevados de fadiga e manifestações musculoesqueléticas próximos ao encontrado no México.⁽⁴²⁾

As prevalências elevadas de Hipertensão Arterial primária (50%) e renovascular (31,8%) similares ao encontrado em coorte chinesa com 530 casos, salienta a importância da pesquisa de AT em mulheres jovens com níveis pressóricos elevados.⁽⁴³⁾

Ao analisar a terapia medicamentosa em nossa amostra, percebemos que a maioria encontra-se com doença parcialmente controlada sem necessidade de corticoide, porém 18% estão em uso de doses >10mg de prednisona. Sabe-se que a corticoterapia continua sendo a base da terapia para AT ativa e os principais agentes imunossupressores para terapia de manutenção são metotrexato e azatioprina, o que foi condizente com a nossa casuística.⁽⁴⁴⁾ O uso precoce de biológicos ainda não é uma realidade no nosso cenário, principalmente devido a dificuldade no acesso. A terapia com AAS e estatina na maioria dos pacientes,

apesar da ausência de evidência robusta, é amplamente empregada inclusive em pacientes sem eventos prévios isquêmicos ou trombóticos.⁽⁴⁵⁾

A predominância do padrão de acometimento vascular Tipo V é condizente com os dados obtidos em estudos asiáticos mas também na população brasileira, como os produzidos por Sato e colaboradores que utilizaram como população de base indivíduos atendidos em centros universitários do estado de São Paulo.⁽⁴⁰⁾

No que diz respeito ao tipo de lesão vascular, assim como ocorre nas maiores coortes, foi observada maior prevalência de lesões estenóticas/oclusivas, seguidas de dilatações e aneurismas.^(46, 47)

7 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS

As maiores limitações do nosso estudo foram o número amostral pequeno em relação ao único estudo prévio que utilizou o IGRA/QFT em pacientes com AT e impossibilidade de realizar o TT no grupo controle.

Além disso, o fato dos pacientes com AT usarem medicações que atuam no sistema imune representa um viés de confusão na análise da relação entre ILTB e AT, pois o efeito da exposição prévia ao MT se confunde com o efeito do surgimento da infecção após a imunossupressão.

Pela relevância do tema, salienta-se a possibilidade de estabelecer um protocolo clínico para triagem de ILTB e TB ativa em todos os pacientes com diagnóstico de AT para que seja realizado tratamento profilático antes do uso de medicações imunossupressoras, a exemplo do que já ocorre em pacientes reumatológicos que utilizam imunobiológicos.

8 CONCLUSÃO

A prevalência de ILTB pelo método IGRA/QFT em nossa amostra de pacientes com AT foi superior ao encontrado no grupo controle. Porém, apesar da associação positiva encontrada em nossa amostra não é possível afirmar relação de causalidade entre ILTB e AT.

As características epidemiológicas e clínicas da nossa amostra foram condizentes com os achados da maioria dos estudos descritivos em AT, inclusive os realizados na região sudeste do Brasil. No entanto, ressaltamos a maior prevalência de indivíduos autodenominados negros em nossa amostra e índices elevados de fadiga e manifestações musculoesqueléticas.

REFERÊNCIAS

1. Johnston SL, Lock RJ, Gompels MM. Takayasu arteritis: a review. *Journal of clinical pathology*. 2002;55(7):481-6.
2. Aydin SZ, Merkel PA, Direskeneli H. Outcome measures for Takayasu's arteritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27(1):32-7.
3. Arnaud L, Haroche J, Mathian A, Gorochov G, Amoura Z. Pathogenesis of Takayasu's arteritis: a 2011 update. *Autoimmun Rev*. 2011;11(1):61-7.
4. Van Timmeren MM, Heeringa P, Kallenberg CG. Infectious triggers for vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26(4):416-23.
5. Mwipatayi BP, Jeffery PC, Beningfield SJ, Matley PJ, Naidoo NG, Kalla AA, et al. Takayasu arteritis: clinical features and management: report of 272 cases. *ANZ journal of surgery*. 2005;75(3):110-7.
6. Kumar Chauhan S, Kumar Tripathy N, Sinha N, Singh M, Nityanand S. Cellular and humoral immune responses to mycobacterial heat shock protein-65 and its human homologue in Takayasu's arteritis. *Clin Exp Immunol*. 2004;138(3):547-53.
7. Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, LoBue P, Goldberg S, Castro K, et al. Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection - United States, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59(RR-5):1-25.
8. Karadag O, Aksu K, Sahin A, Zihni FY, Sener B, Inanc N, et al. Assessment of latent tuberculosis infection in Takayasu arteritis with tuberculin skin test and Quantiferon-TB Gold test. *Rheumatol Int*. 2010;30(11):1483-7.
9. Numano F. The story of Takayasu arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(1):103-6.
10. de Souza AW, de Carvalho JF. Diagnostic and classification criteria of Takayasu arteritis. *J Autoimmun*. 2014;48-49:79-83.
11. Dreyer L, Faurschou M, Baslund B. A population-based study of Takayasu s arteritis in eastern Denmark. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(1 Suppl 64):S40-2.
12. Watts R, Al-Taiar A, Mooney J, Scott D, Macgregor A. The epidemiology of Takayasu arteritis in the UK. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(8):1008-11.
13. Hata A, Noda M, Moriwaki R, Numano F. Angiographic findings of Takayasu arteritis: new classification. *Int J Cardiol*. 1996;54 Suppl:S155-63.

14. Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Hoffman GS. Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu arteritis patients. *Arthritis Rheum.* 2007;56(3):1000-9.
15. Arend WP MB, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM, Fauci AS, Leavitt RY, Lie JT, Lightfoot RW Jr. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.* 33(8):1129-34.
16. Alibaz-Oner F, Aydin SZ, Direskeneli H. Advances in the diagnosis, assessment and outcome of Takayasu's arteritis. *Clin Rheumatol.* 2013;32(5):541-6.
17. Houben RM, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLoS Med.* 2016;13(10):e1002152.
18. Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet.* 2000;356(9235):1099-104.
19. Matulis G, Juni P, Villiger PM, Gadola SD. Detection of latent tuberculosis in immunosuppressed patients with autoimmune diseases: performance of a Mycobacterium tuberculosis antigen-specific interferon gamma assay. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(1):84-90.
20. Kwakernaak AJ, Houtman PM, Weel JF, Spoorenberg JP, Jansen TL. A comparison of an interferon-gamma release assay and tuberculin skin test in refractory inflammatory disease patients screened for latent tuberculosis prior to the initiation of a first tumor necrosis factor alpha inhibitor. *Clin Rheumatol.* 2011;30(4):505-10.
21. Pratt A, Nicholl K, Kay L. Use of the QuantiFERON TB Gold test as part of a screening programme in patients with RA under consideration for treatment with anti-TNF-alpha agents: the Newcastle (UK) experience. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(6):1035-6.
22. Inanc N, Aydin SZ, Karakurt S, Atagunduz P, Yavuz S, Direskeneli H. Agreement between Quantiferon-TB gold test and tuberculin skin test in the identification of latent tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2009;36(12):2675-81.
23. Junior JCL, Ramos RTT, Robazzi T. Treatment of latent tuberculosis in patients with juvenile rheumatic diseases: a systematic review. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2017;57(3):245-53.
24. Carvalho ES, de Souza AW, Leao SC, Levy-Neto M, de Oliveira RS, Drake W, et al. Absence of mycobacterial DNA in peripheral blood and artery specimens in patients with Takayasu arteritis. *Clin Rheumatol.* 2017;36(1):205-8.
25. Nooshin D NP, Shahdokht S, Ali J. Ten-year Investigation of Clinical, Laboratory and Radiologic Manifestations and Complications in Patients with Takayasu's Arteritis in Three University Hospitals. *Malays J Med Sci.* 2013 May;20(3):44-50.


26. Robles M RP. Takayasu's arteritis in Mexico: a clinical review of 44 consecutive cases. *Clin Exp Rheumatol*. 1994;12(4):381-8.
27. Clemente G HM, Lederman H, Silva CA, Sallum AM, Campos LM, Sacchetti S, dos Santos MC, Ferriani VP, Sztajnbok F, Gasparello R, Knupp Oliveira S, Lessa M, Bica B, Cavalcanti A, Robazzi T, Bandeira M, Terreri MT. . Takayasu arteritis in a Brazilian multicenter study: children with a longer diagnosis delay than adolescents. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(3 Suppl 82):128-33.
28. Soto ME, Vargas-Alarcon G, Cicero-Sabido R, Ramirez E, Alvarez-Leon E, Reyes PA. Comparison distribution of HLA-B alleles in mexican patients with takayasu arteritis and tuberculosis. *Hum Immunol*. 2007;68(5):449-53.
29. Kim JH, Cho SK, Han M, Choi CB, Kim TH, Jun JB, et al. Factors influencing discrepancies between the QuantiFERON-TB gold in tube test and the tuberculin skin test in Korean patients with rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;42(4):424-32.
30. Ponce de Leon D, Acevedo-Vasquez E, Alvizuri S, Gutierrez C, Cucho M, Alfaro J, et al. Comparison of an interferon-gamma assay with tuberculin skin testing for detection of tuberculosis (TB) infection in patients with rheumatoid arthritis in a TB-endemic population. *J Rheumatol*. 2008;35(5):776-81.
31. Panorama da tuberculose no Brasil: diagnóstico situacional a partir de indicadores epidemiológicos e operacionais [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília : Ministério da Saúde, 2018. Modo de acesso: World Wide Web: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/tuberculose_brasil_indicadores_epidemiologicos_operacionais.pdf>).
32. Mwapatayi B JP, Beningfield S, Matley P, Naidoo N, Kalla A. Takayasu arteritis: clinical features and management: report of 272 cases. *ANZ J Surg*. 2005;75(3):110-7.
33. Lim AY, Lee GY, Jang SY, Gwag HB, Choi SH, Jeon ES, et al. Comparison of clinical characteristics in patients with Takayasu arteritis with and without concomitant tuberculosis. *Heart Vessels*. 2016;31(8):1277-84.
34. Villiger PM, Zellweger JP, Moller B. Novel screening tools for latent tuberculosis: time to leave an old friend? *Curr Opin Rheumatol*. 2009;21(3):238-43.
35. Soto ME DC, Avila-Casado M, Huesca-Gomez C, et al. Detection of IS6110 and HupB gene sequences of Mycobacterium tuberculosis and bovis in the aortic tissue of patients with Takayasu's arteritis. *BMC Infect Dis*. 2012;12:194.
36. Gornik HL, Creager MA. Aortitis. *Circulation*. 2008;117(23):3039-51.

37. Loureiro R, Bezerra HG, Sarwar A, Pale R, Houser S, Cury RC. Tuberculous pseudoaneurysms of the thoracic aorta: comprehensive evaluation by cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*. 2009;120(24):e285-7.
38. Moura C, Aquino MA, Rocha Filho J, Santiago M. Takayasu's or tuberculous arteritis? *BMJ Case Reports*. 2015;2015.
39. Sato EI, Hatta FS, Levy-Neto M, Fernandes S. Demographic, clinical, and angiographic data of patients with Takayasu arteritis in Brazil. *Int J Cardiol*. 1998;66 Suppl 1:S67-70; discussion S1.
40. Sato EI, Lima DN, Espirito Santo B, Hata F. Takayasu arteritis. Treatment and prognosis in a university center in Brazil. *Int J Cardiol*. 2000;75 Suppl 1:S163-6.
41. Moriwaki R NM, Yajima M. . Clinical manifestations of Takayasu arteritis in India and Japan—new classification of angiographic findings. . *Angiology* 1997;48:369-79.
42. Lupi-Herrera E, Sanchez-Torres G, Marcushamer J, Mispireta J, Horwitz S, Vela JE. Takayasu's arteritis. Clinical study of 107 cases. *Am Heart J*. 1977;93(1):94-103.
43. Zheng D, Fan D, Liu L. Takayasu arteritis in China: a report of 530 cases. *Heart Vessels Suppl*. 1992;7:32-6.
44. Valsakumar AK, Valappil UC, Jorapur V, Garg N, Nityanand S, Sinha N. Role of immunosuppressive therapy on clinical, immunological, and angiographic outcome in active Takayasu's arteritis. *J Rheumatol*. 2003;30(8):1793-8.
45. de Souza AW, Machado NP, Pereira VM, Arraes AE, Reis Neto ET, Mariz HA, et al. Antiplatelet therapy for the prevention of arterial ischemic events in takayasu arteritis. *Circ J*. 2010;74(6):1236-41.
46. Lim AY, Lee GY, Jang SY, Gwag HB, Choi SH, Jeon ES, et al. Gender differences in clinical and angiographic findings of patients with Takayasu arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(2 Suppl 89):S-132-7.
47. Li J, Sun F, Chen Z, Yang Y, Zhao J, Li M, et al. The clinical characteristics of Chinese Takayasu's arteritis patients: a retrospective study of 411 patients over 24 years. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):107.

ANEXOS

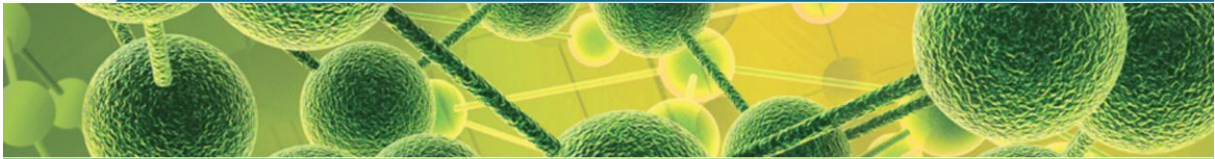
Anexo 1 - Submissão do Artigo de Revisão

By using this website, you consent to the use of cookies as described in our [Privacy Policy](#) ×






Manuscript Tracking System

Hindawi Ana Luisa Pedreira [Update Account](#) [Logout](#)



[Submit a Manuscript](#) [Author Activities](#)

9342842.v1 (Review Article)

Title	 Association between Takayasu arteritis and latent or active Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review.
Journal	BioMed Research International
Subject Area	Rheumatology
Issue	Regular
Manuscript Number	9342842 (Review Article)
Submitted On	2018-10-31
Author(s)	 Ana Luisa Pedreira ,  Mittermayer Barreto Santiago
Editor	
Status	Under Review

Title: Association between Takayasu arteritis and latent or active *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review.

Authors: Ana Luisa Pedreira MD^{1,2}, Mittermayer B. Santiago MD^{1,2}

¹Bahiana School of Medicine and Public Health, Av. Dom João VI, 275, Brotas, Postal Code 40290-000, Salvador, Bahia, Brazil.

²Serviços Especializados em Reumatologia da Bahia, Rua Conde Filho, 117, Graça, Postal Code 40150-150, Salvador, Bahia, Brazil.

Corresponding author: Mittermayer B. Santiago, Serviços Especializados em Reumatologia da Bahia, Rua Conde Filho 117, Graça. 40150-150 Salvador, Bahia, Brazil. Telephone (fax): +55(71)30229886
E-mail address: mbsantiago2014@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: Takayasu arteritis (TA) is a granulomatous vasculitis of large vessels with unknown etiopathogenesis. An association between TA and tuberculosis (TB) has been suggested by several authors. The objective of this study was to perform a systematic review of the literature on the association of *Mycobacterium tuberculosis* (MT) infection in patients with TA. **Methods:** The research was conducted using the databases PUBMED/Medline, LILACS and SCielo for studies published between 1990 and 2017, using the descriptors "takayasu arteritis", "tuberculosis", "mycobacterium tuberculosis", "purified protein derivate" (PPD), "mantoux test", "quantiferon tb gold" and "interferon gamma release assay" (IGRA). **Results:** A total

of 80 publications were found but only 25 were included after the pre-established criteria were applied. We found 7 cases of active TB in adolescents with TA and 115 in adults (with a prevalence ranging from 6.3% to 20%). In regard to latent TB in TA patients the most widely used method was PPD and only one study compared PPD with IGRA. The prevalence ranged from 20% to 82%. Findings that indicate TB in arterial biopsy or autopsies were described in 4 studies, with different results, from an absence of MT DNA in the aortic tissue up to 70% of positivity. **Conclusion:** Although most of the studies show a high prevalence of TB, it is not possible to establish a causal relationship. Immunological and genetic studies seem promising, but they are still scarce.

Key words: Tuberculosis, Takayasu arteritis, *Mycobacterium tuberculosis*, systematic review.

INTRODUCTION

Takayasu arteritis (TA) is a granulomatous vasculitis of large vessels that affects the aorta and its main branches. It predominates in women (ratio 8: 1) in the second and third decades of life. The most affected vessels are the ascending and descending aorta, subclavian, carotid and vertebral arteries. Despite the worldwide distribution of the disease, there is an ethnic predisposition in populations from Eastern European countries, India, Japan, Korea, the Middle East and South America [1].

For several decades, an association between TA and tuberculosis (TB) has been suggested by multiple authors. Two relevant facts in this scenario are: TA is more common in individuals from countries where the incidence of TB is high and

both diseases share the pathology of granulomatous lesions [2, 3]. Furthermore, the finding that the humoral and cellular immune responses directed to a group of tissue stress proteins termed "heat shock proteins" in the group of TA patients were similar to host responses to *Mycobacterium tuberculosis* (MT) infection generated a series of studies in the area [4].

In addition to active infection, some authors sought to describe the frequency of latent bacillary TB infection (LTBI) in TA patients, using standardized methods such as the tuberculin test (TT) or the *purified protein derivative* (PPD), and the interferon gamma release assay (IGRA), also called Quantiferon-TB (QFT) [5].

The objective of this study is to conduct a systematic review of the literature on the association of latent or active infection by MT in patients with TA.

METHODS

This study followed the PRISMA guidelines for systematic reviews [6]. An extensive search was conducted using the databases PUBMED/Medline, LILACS and SCielo, using the following search terms: "takayasu arteritis", "tuberculosis", "mycobacterium tuberculosis", "purified protein derivate", "mantoux test", "quantiferon tb gold", "interferon gamma release assay" and the corresponding terms in Portuguese and Spanish.

The inclusion criteria were: publications in English, Portuguese or Spanish from January 1990 to December 2017; adults and adolescents infected with TA according to the classification criteria of the American College of Rheumatology (ACR) of 1990 [7]. Adolescents were defined according to the World Health Organization (WHO) definition (10-19 years old). The LTBI diagnosis was determined by a positive TT or IGRA, and the diagnosis of active TB was determined by a

positive culture of the acid alcohol resistant bacillus (BAAR), or a positive polymerase chain reaction (PCR) test, or a positive culture for *M. tuberculosis* in tissues or body fluids, or histopathological findings compatible with caseous granuloma.

In cases of high clinical suspicion of pulmonary TB, the diagnosis was confirmed if there was a combination of PPD > 10mm with diagnostic pulmonary imaging and a positive treatment response, even if direct BAAR, PCR or cultures were negative. Autopsy studies using DNA amplification tests for MT proteins, and articles obtained through secondary references that met the above inclusion criteria were included.

The exclusion criteria were: review articles, studies that included patients aged less than 10 years of age and studies that included patients diagnosed with TB in prior or current use of biological drugs against tumour necrosis factor (anti-TNF) or against interleukin-6 (anti-IL-6). We also excluded immunological studies that only evaluated the presence of antimycobacterial antibodies and heat shock proteins in TA patients, since this is an indirect evidence of a MT infection.

RESULTS

A total of 80 articles were analyzed, 70 of which were from PUBMED/ Medline, 3 from LILACS database and 7 from secondary references. We excluded 55 articles because they did not meet the pre-established criteria: 22 due to lack of proven infection, 12 for being published in other languages, 7 were review studies, 6 due to age group mismatch, 4 for lack of diagnostic criteria ACR 1990, 3 for including patients using anti-TNF and 1 was a duplicate article. Thus, 25 articles were included and the results found are illustrated in tables 1 to 4 and divided into: active TB in

adolescents with TA (Table 1), active TB in adult patients with TA (Table 2), latent TB in TA patients (Table 3) and arterial biopsy findings or autopsies (Table 4).

In the group of adolescents with TA, 7 cases of active tuberculosis were described, with only 1 case in a male patient. There was a predominance of pulmonary and lymph node types and the mean age of the diagnosis of active tuberculosis was 13.2 years (Table 1).

In total, 115 cases of active tuberculosis in adult patients with TA were described (Table 2). It concerns pulmonary TB in 94 cases, lymph node in 16, cutaneous in 4, and a combination of pulmonary and renal in 1 case.

The prevalence of active TB in TA patients ranged from 6.3% in Turkey to 20% in South Africa. The study with the highest number of TA patients (267 cases) came from South Korea and showed a prevalence of 17.7% of active TB, while in the general population of that country, a history of TB is described in 5.8%. In the same study, lymph node TB accounted for 25.5% of the cases of active TB. In contrast, in the general population of South Korea, it represents 4.4% of all TB cases [8].

Regarding the arteriographic classification of TA [9], since the largest study was Korean, where this subtype predominates, there was a predominance of type V, regardless of the presence of TB.

Studies that assessed LTBI in the TA population (Table 3) showed a higher prevalence of this condition as compared to the general population. The most commonly used method was PPD, however, the cut-off point for positivity was variable. In the Indian study (25 cases of TA), the prevalence of positive PPD was 20%. In all others studies, however, it was significantly higher [10]. In Brazil, the study with a greater number of TA cases (n=61) revealed a prevalence of positive

PPD of 41% [11]. The highest indexes were found in Mexican studies, and in the Soto et al. study the prevalence of PPD > 10mm in 61 cases of TA was 82% [12].

A study done in Turkey used PPD and IGRA / QFT methods to investigate LTBI in patients with TA and in a control group. In the TA population, the prevalence of positive PPD was 64%, compared to 42% in the control group ($p = 0.008$), but when using the QFT method, the positivity was 22.3% in the TA group and 22.4% in the control group, without statistical significance ($p > 0.05$) [5].

Finally, 4 studies with arterial biopsy findings or autopsies were found (Table 4), with divergent results. A recent Brazilian study carried out DNA research for MT through the IS6110 gene sequence, with a negative result in aortic tissue samples from 10 TA patients [13]. A similar result was found in a French study, using Lowenstein-Jensen medium culture and direct DNA amplification test as diagnostic methods [14]. On the other hand, a Mexican group obtained 70% positivity in DNA analysis for MT through the same IS6110 gene sequence in 33 aortic tissue samples analyzed from TA patients [15]. Expressive index was also found in an Indian study that performed autopsies in 10 patients with TA, 4 of them (40%) presented histopathology compatible with TB in samples of lung, lymph nodes and renal tissue [16].

DISCUSSION

Of the 25 articles selected for this review, excluding case reports, 4 studies showed a higher prevalence of active TB in the population with TA than expected for the general population (110 TB cases out of 669 cases of TA, mean prevalence of 16%) and 7 studies showed high LTBI indices, using positive PPD (185 out of 310

cases of TA, an estimated prevalence of 59%), which is higher than expected for the normal population of any country.

Additionally, although not included in this review, two immunological studies of Indian researchers are relevant. The first study found positivity for T cell reactivity against 65kDa heat shock protein in 33 of the 36 cases with TA (IgA) and in 7 of 36 cases (IgM), with a statistically significant difference when compared to the control group without TA ($p < 0,0000001$ and $p < 0.001$, respectively) [4]. The second study also confirmed a higher T-cell reactivity against 60kDa heat shock protein in 11 of the 12 TA cases analyzed. In 10 healthy controls and 10 controls with systemic lupus erythematosus, no positive case was found ($p < 0.001$) [17].

It should be emphasized that the 1990 ACR classification criteria, despite having a sensitivity of 90.5% and specificity of 97.98%, are criticized because other inflammatory or infectious conditions of the aorta can easily be classified as TA when such criteria are used, so the definition of TA cited in some reports may not be reliable.

Another important limitation of the reports of association between TA and active TB is the acknowledged fact that TB alone is capable of manifesting aortitis, including the formation of single or multiple saccular aneurysms or pseudoaneurysms [18]. For that reason, before initiating immunosuppressive TA treatment, it is necessary that MT infections are discarded appropriately, especially in countries where the prevalence of this infection is high.

The data observed in the present review regarding the relation between TA and the presence of LTBI should also be interpreted with caution. First of all, there was no standard method in the various studies on the cut-off point of the PPD value, ranging from 5 to 10mm. Secondly, the history of prior vaccination for TB has not

always been described, which may be responsible for a false-positive reaction to PPD. Thirdly, in the case of studies that used IGRA, which requires a greater methodological rigor to be performed, the possibility of errors may have led to misleading results. Additionally, in patients with TA, the use of corticosteroids and other immunosuppressive drugs is a constant and this may have a direct influence on the prevalence of positivity of PPD and IGRA tests.

Also relevant in the relation between TA and TB is the fact that anti-TNF treatment has become an important alternative for patients with refractory TA. In this context, it is necessary to deepen the discussion on how to perform LTBI screening in these patients and to know the limitations of each method. Although they were excluded from this review, there are 3 articles reporting cases of TA patients that developed TB during anti-TNF treatment [19 - 21].

The autopsy studies showed a discrepancy between the findings observed by the Mexican group and the French group, suggesting the influence of the epidemiology of TB in these countries [14, 15]. However, the absence of MT *genome sequence* (IS6110) in aortic tissue samples from 10 Brazilian patients with TB, in a country with a high prevalence of TB, raised questions about the real significance of this finding [13].

More recently, a genetic study with a significant number of participants with TA (n = 218) aimed to investigate the relation of certain single polymorphism nucleotides (SNPs) with the susceptibility to develop TA in the Indian population, apart from the correlation with clinical phenotypes. A total of 29 TB cases were described in 218 patients with TA (prevalence of 13.3%). Such cases were not included in this review because the article did not present sufficient information about the method for diagnosis and confirmation of infection. The main conclusions in the genetic field

were: SNP rs763780 (IL-17 gene) was associated with syncope and occurrence of TB in patients with TA ($p = 0.003$) and the G allele of rs1800795 (IL-6 gene) was associated with a higher TB frequency during the course of TA ($p = 0.001$). The authors suggest that raising the IL-6 levels would increase susceptibility to MT infection by blocking the response of macrophages to interferon [22].

In conclusion, although the association between TA and TB has been suggested for decades, and most of the studies presented in this review showed strong signs of a positive association between the two conditions, up to the present moment it is not possible to affirm a causal relationship. Immunological and genetic studies seem promising in determining such an association between TB and TA, but they are still scarce.

Table 1: Cases of active tuberculosis in adolescents with TA (10-19 years of age)

Author	Country	Year	N	Gender	Age (years)	TA Classification (23)	TB type	PPD (mm)	QFT	Definition of tuberculosis
Khemir <i>et al.</i> (24)	Tunisia	2016	1	F	12	I	Pulm.	+ 20	+	Compatible pulmonary imaging
Walters <i>et al.</i> (25)	USA	2013	1	F	16	V	Pulm.	+	+	Compatible pulmonary imaging
Mukherjee <i>et al.</i> (26)	India	2013	1	F	14	IV	Pulm.	+ 32	NE	Pulmonary imaging BAAR+

Al-Aghbari <i>et al.</i> (27)	Yemen	2010	1	F	18	V	Lymph	+	NE	Histopathology
								25		
Almohammadi <i>et al.</i> (28)	Canada	2007	2	F	16 17	IV V	Lymph Pulm + Lymph	+	NE	Culture + BAAR + MT DNA+
Duzova <i>et al.</i> (29)	Turkey	2000	1	M	12	IV	Renal	+	NE	BAAR+ Urine and renal tissue
								27		

N: Number of cases; F: female sex; M: male sex; PPD: Purified protein derivate; QFT: Quantiferon-TB; BAAR: acid alcohol resistant bacillus; TA: Takayasu Arteritis; TB: Tuberculosis; Pulm: Pulmonary Tuberculosis; Lymph: Lymph node tuberculosis; NE: Not evaluated; MT: *Mycobacterium tuberculosis*

Table 2: Cases of active tuberculosis in adults with TA

Author	Country	Year	N	Gender	Age (years)	TA type	TB type	PPD (mm)	QFT	Definition of tuberculosis
Lim <i>et al.</i> (8)	South Korea	2016	47/267 (17.7%)	F:40 M:7	37±11.3	I:2 IIa:4 IIb:9 III:1 IV:1 V:30	Pulm:33 Gang Lymph:12 Cut:1 Intes:1	NE	NE	BAAR + Culture of MT+ Suggestive pulmonary imaging
Moura <i>et al.</i> (18)	Brazil	2015	1	F	23	IIaP	Pulm.	23mm	NE	Compatible pulmonary imaging + response to treatment
Vista <i>et al.</i> (30)	Philippines	2010	1	F	27	V	Pulm.	NE	NE	BAAR +
Karadag <i>et al.</i> (5)	Turkey	2010	6/94 (6,3%)	NE	NE	NE	Pulm:4 Pulm + renal:1 Gang: Lymph:1	NE	NE	Culture of MT+
Panico <i>et al.</i> (31)	Brazil	2008	3/36 (8,3%)	F	31±13.7	NE	Gang Lymph:2 Cut:1	+	NE	Culture of MT+
Mwipatayi <i>et al.</i> (3)	South Africa	2005	54/272 (20%)	NE	25 (mean)	NE	Pulm:54	NE	NE	BAAR + or PPD + ulcer or Suggestive pulmonary imaging

Modi <i>et al. (32)</i>	South Africa	2000	1	F	22	I	Cut.	NE	NE	BAAR+
Jordaan <i>et al. (33)</i>	South Africa	1994	1	F	19	NE	Cut.	8mm	NE	Histopathology
Francès <i>et al. (34)</i>	República do Mali	1990	1/10 (10%)	F	27	III	Gang Lymph.	+	NE	Histopathology

N: Number of cases; F: feminin sex; M: male sex; PPD: Purified protein derivate; QFT: Quantiferon-TB; BAAR: acid alcohol resistant bacillus; TA: Takayasu arteritis; TB: Tuberculosis; Pulm: Pulmonary Tuberculosis; Lymph: Lymph node tuberculosis; Cut: Cutaneous Tuberculosis; Intes: Intestinal Tuberculosis; NE: Not Evaluated; MT: *Mycobacterium tuberculosis*

Table 3 - Cases of latent tuberculosis in patients with TA

Author	Country	Year	Cases TA	PPD + TA	PPD+ Cont.	QFT+ TA	QFT Cont.
Carvalho <i>et al.</i> (13)	Brazil	2017	10	6/10 (60%) * >15mm	NE	NE	NE
Benjaminson <i>et al.</i> (35)	Somalia	2016	1	1	NE	1	NE
Clemente <i>et al.</i> (11)	Brazil	2014	61	25 (41%)	NE	NE	NE
Nooshin <i>et al.</i> (36)	Iran	2013	15	6/15 (40%) * >10mm	NE	NE	NE
Karadag <i>et al.</i> (5)	Turkey	2010	94	55/86 (64%) 9,8 ± 7,4mm	24/57 (42%) p:0,008 10,3 ± 6,7mm	21 (22,3%)	24 (22,4%) p:>0.05
Soto <i>et al.</i> (12)	Mexico	2007	61	53/61 (82%) * >10mm	NE	NE	NE
Yadav. (10)	India	2007	25	5/25 (20%)	NE	NE	NE
Robles <i>et al.</i> (37)	Mexico	1994	44	35/44 (81%)	NE	NE	NE

N: Number of cases; Cont: controls; PPD: Purified protein derivate; QTF: Quantiferon-TB; BAAR: acid alcohol resistant bacillus; TA: Takayasu arteritis; TB: Tuberculosis; Pulm: Pulmonary Tuberculosis; Lymph: Lymph node tuberculosis; Cut: Cutaneous Tuberculosis; Intes: Intestinal Tuberculosis; NE: Not Evaluated; MT: *Mycobacterium tuberculosis*

Table 4 - Findings of arterial biopsy or autopsies in TA patients.

Author	Country	Year	TA cases	Evaluated tissue	Positivity for MT (TA)	Positivity for MT (Cont.)	Method
Carvalho <i>et al.</i> (13)	Brasil Brazil	2017	10 32	Aortic tissue Peripheral blood (polymorph nuclear)	0/10 0/32	TB arterial: 1/1 Pulmonary TB: 22/28 (78,5%) Healthy: 0/24	* Search DNA Sequence of the IS6110 gene *
Soto <i>et al.</i> (15)	Mexico	2012	33	Aortic tissue	23/33 (70%)	TB: 27 (82%) Ater:17 (32%) p:0,0001	Search DNA Sequence of the IS6110 gene + Hup(TB)
Arnaud <i>et al.</i> (14)	France	2009	10	Aortic tissue	0/10	NE	Cultures of Lowenstein-Jensen Direct amplification test (DNA)
Sharma <i>et al.</i> (16)	India	1998	10	Several	4/10 (40%) 1: miliary (lung, lymph node, liver) 1: mediastinal	NE	Histopathology

					lymph node		
					1:		
					retroperitoneal		
					lymph node		
					1: rim		

Cont: controls; TA: Takayasu arteritis; TB: Tuberculosis; NE: Not Evaluated; MT: Mycobacterium tuberculosis.

* In this study, the amplification of the sequences for heat shock protein (HSP65) and for mycobacterial antigen (16S rRNA) were also negative in polymorphonuclear (peripheral blood).

Acknowledgements

M.S. is currently receiving a scholarship from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Conflict of interest Disclosure

The authors declare no conflict of interest.

References

1. Johnston SL, Lock RJ, Gompels MM. Takayasu arteritis: a review. *Journal of clinical pathology*. 2002;55(7):481-6.
2. van Timmeren MM, Heeringa P, Kallenberg CG. Infectious triggers for vasculitis. *Current opinion in rheumatology*. 2014;26(4):416-23.
3. Mwipatayi BP, Jeffery PC, Beningfield SJ, Matley PJ, Naidoo NG, Kalla AA, et al. Takayasu arteritis: clinical features and management: report of 272 cases. *ANZ journal of surgery*. 2005;75(3):110-7.
4. Kumar Chauhan S, Kumar Tripathy N, Sinha N, Singh M, Nityanand S. Cellular and humoral immune responses to mycobacterial heat shock protein-65 and its human homologue in Takayasu's arteritis. *Clinical and experimental immunology*. 2004;138(3):547-53.

5. Karadag O, Aksu K, Sahin A, Zihni FY, Sener B, Inanc N, et al. Assessment of latent tuberculosis infection in Takayasu arteritis with tuberculin skin test and Quantiferon-TB Gold test. *Rheumatology international*. 2010;30(11):1483-7.
6. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS medicine*. 2009;6(7):e1000097.
7. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis and rheumatism*. 1990;33(8):1129-34.
8. Lim AY, Lee GY, Jang SY, Gwag HB, Choi SH, Jeon ES, et al. Comparison of clinical characteristics in patients with Takayasu arteritis with and without concomitant tuberculosis. *Heart and vessels*. 2016;31(8):1277-84.
9. Moriwaki R, Noda M, Yajima M, Sharma BK, Numano F. Clinical manifestations of Takayasu arteritis in India and Japan--new classification of angiographic findings. *Angiology*. 1997;48(5):369-79.
10. Yadav MK. Takayasu arteritis: clinical and CT-angiography profile of 25 patients and a brief review of literature. *Indian heart journal*. 2007;59(6):468-74.
11. Clemente G, Hilario MO, Lederman H, Silva CA, Sallum AM, Campos LM, et al. Takayasu arteritis in a Brazilian multicenter study: children with a longer diagnosis delay than adolescents. *Clinical and experimental rheumatology*. 2014;32(3 Suppl 82):S128-33.
12. Soto ME, Vargas-Alarcon G, Cicero-Sabido R, Ramirez E, Alvarez-Leon E, Reyes PA. Comparison distribution of HLA-B alleles in mexican patients with takayasu arteritis and tuberculosis. *Human immunology*. 2007;68(5):449-53.
13. Carvalho ES, de Souza AW, Leao SC, Levy-Neto M, de Oliveira RS, Drake W, et al. Absence of mycobacterial DNA in peripheral blood and artery specimens in patients with Takayasu arteritis. *Clinical rheumatology*. 2017;36(1):205-8.
14. Arnaud L, Cambau E, Brocheriou I, Koskas F, Kieffer E, Piette JC, et al. Absence of *Mycobacterium tuberculosis* in arterial lesions from patients with Takayasu's arteritis. *The Journal of rheumatology*. 2009;36(8):1682-5.
15. Soto ME, Del Carmen Avila-Casado M, Huesca-Gomez C, Alarcon GV, Castrejon V, Soto V, et al. Detection of IS6110 and HupB gene sequences of *Mycobacterium tuberculosis* and *bovis* in the aortic tissue of patients with Takayasu's arteritis. *BMC infectious diseases*. 2012;12:194.
16. Sharma BK, Jain S, Radotra BD. An autopsy study of Takayasu arteritis in India. *International journal of cardiology*. 1998;66 Suppl 1:S85-90; discussion S1.

17. Aggarwal A, Chag M, Sinha N, Naik S. Takayasu's arteritis: role of Mycobacterium tuberculosis and its 65 kDa heat shock protein. *International journal of cardiology*. 1996;55(1):49-55.
18. Moura C, Aquino MA, Rocha Filho J, Santiago M. Takayasu's or tuberculous arteritis? *BMJ case reports*. 2015;2015.
19. Mekinian A, Neel A, Sibilia J, Cohen P, Connault J, Lambert M, et al. Efficacy and tolerance of infliximab in refractory Takayasu arteritis: French multicentre study. *Rheumatology*. 2012;51(5):882-6.
20. Ramos A, Garcia R, Sanz J, Daza RM. Radiological deterioration in a patient with cavitary lung lesion. *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica*. 2011;29(3):230-1.
21. Raffetto JD, Bernardo J, Menzoian JO. Aortobifemoral graft infection with Mycobacterium tuberculosis: treatment with abscess drainage, debridement, and long-term administration of antibiotic agents. *Journal of vascular surgery*. 2004;40(4):826-9.
22. Danda D, Goel R, Danda S, Mohan H, Joseph G, Kabeerdoss J, et al. Interleukin-17F and interleukin-6 gene polymorphisms in Asian Indian patients with Takayasu arteritis. *Human immunology*. 2017;78(7-8):515-20.
23. Moriwaki R NM, Yajima M. . Clinical manifestations of Takayasu arteritis in India and Japan—new classification of angiographic findings. . *Angiology* 1997;48:369-79.
24. Khemiri M, Douira W, Barsaoui S. Co-occurrence of Takayasu's arteritis and tuberculosis: Report of a Tunisian pediatric case. *Annals of pediatric cardiology*. 2016;9(1):75-8.
25. Walters HM, Aguiar CL, Macdermott EJ, Adams A, Barinstein L, Dayton JD, et al. Takayasu arteritis presenting in the context of active tuberculosis: a pediatric case. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2013;19(6):344-7.
26. Mukherjee D, Niyogi P. Active tuberculosis with Takayasu arteritis. *Indian pediatrics*. 2013;50(3):349-50.
27. Al-Aghbari K, Al-Motarreb A, Askar F. Takayasu's Arteritis Associated with Tuberculosis in a Young Yemeni Woman. *Heart views : the official journal of the Gulf Heart Association*. 2010;11(3):117-20.
28. Almohammadi AA, Consunji-Araneta R. Two cases of Takayasu's arteritis and tuberculosis. *CHEST*.132(4):675A.
29. Duzova A, Turkmen O, Cinar A, Cekirge S, Saatci U, Ozen S. Takayasu's arteritis and tuberculosis: a case report. *Clinical rheumatology*. 2000;19(6):486-9.

30. Vista EG, Santos Estrella PV, Lichauco JJ. Flourine-18 flourodeoxyglucose positron emission tomography as a non-invasive test of disease activity in Takayasu's arteritis--a report of four cases. *Autoimmunity reviews*. 2010;9(7):503-6.
31. Panico MDB, Spichler ES, Rodrigues LCD, Oliveira F, Buchatsky D, Porto C, et al. Arterite de Takayasu: aspectos clínicos e terapêuticos em 36 pacientes. *Jornal Vascular Brasileiro*. 2008;7:123-30.
32. Modi G, Modi M. Cold agglutinins and cryoglobulins in a patient with acute aortoarteritis (Takayasu's disease) and tuberculous lymphadenitis. *Rheumatology*. 2000;39(3):337-8.
33. Jordaan HF, Van Niekerk DJ, Louw M. Papulonecrotic tuberculid. A clinical, histopathological, and immunohistochemical study of 15 patients. *The American Journal of dermatopathology*. 1994;16(5):474-85.
34. Frances C, Boisnic S, Bletry O, Dallot A, Thomas D, Kieffer E, et al. Cutaneous manifestations of Takayasu arteritis. A retrospective study of 80 cases. *Dermatologica*. 1990;181(4):266-72.
35. Benjaminsen E, Reigstad A, Cengija V, Lilleby V, Carlsson M. Stroke as the Sole Manifestation of Takayasu Arteritis in a 15-Year-Old Boy with Latent Tuberculosis. *Case reports in neurological medicine*. 2016;2016:8736248.
36. Nooshin D, Neda P, Shahdokht S, Ali J. Ten-year Investigation of Clinical, Laboratory and Radiologic Manifestations and Complications in Patients with Takayasu's Arteritis in Three University Hospitals. *The Malaysian journal of medical sciences : MJMS*. 2013;20(3):44-50.
37. Robles M, Reyes PA. Takayasu's arteritis in Mexico: a clinical review of 44 consecutive cases. *Clinical and experimental rheumatology*. 1994;12(4):381-8.

Anexo 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Projeto de Pesquisa: Arterite de Takayasu: estudo epidemiológico e frequência de infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*

Eu,....., fui convidado (a) a participar da pesquisa acima citada sob a coordenação do Dr. Mittermayer Barreto Santiago. O objetivo principal desta pesquisa é conhecer o perfil epidemiológico (idade, sexo, naturalidade), clínico (sinais e sintomas), laboratorial (resultado de exames) e arteriográfico (quais as artérias acometidas) no grupo de pacientes com Arterite de Takayasu. Além disso esta pesquisa tem o objetivo de avaliar a frequência de infecção latente ou ativa pelo *Mycobacterium tuberculosis* (bactéria que causa a doença tuberculose) no grupo de pacientes com Arterite de Takayasu.

Para tal fui informado que serei submetido a uma avaliação clínica (entrevista e exame físico, assim como em uma consulta de rotina) por um reumatologista do Ambulatório Docente e Assistencial de Brotas (ADAB) ou no Ambulatório Magalhães Neto no Hospital Universitário Edgar Santos (HUPES).

Caso concorde, responderei a questionários sobre algumas informações pessoais e dados sobre a doença (quando começou, quais eram os sintomas, se já fiz alguma cirurgia). Será também solicitada uma amostra de 10 ml de sangue para a realização de exames laboratoriais como pesquisa de citocinas, autoanticorpos (para avaliar se minha doença está ativa) e para o Teste IGRA (*Quantiferon®-TB Gold*) que serve para identificar se eu possuo a bactéria da tuberculose na forma latente ou inativa.

Custos: Fui esclarecido (a) que todos os custos dessa pesquisa serão da responsabilidade do pesquisador, inclusive se houver custos extras com transporte, assim como minha alimentação.

Riscos e desconfortos: A participação nesta pesquisa traz mínimos riscos como a possibilidade de dor durante a coleta dos exames laboratoriais e discreta área de inflamação no local da injeção do teste do PPD. Fui informado de que não existe risco de transmissão da tuberculose durante o exame do PPD. Caso eu me sinta desconfortável após a aplicação dos questionários ou da coleta dos exames posso receber apoio médico nos ambulatórios citados ou psicológico no Núcleo de Atenção

Psicopedagógica (NAPP) da Escola Bahiana de Medicina (Unidade Acadêmica Brotas – Pav. II -1º andar - Tel.: 71.3276-8249). Assim, a pesquisa obedece aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução no. 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

Benefícios: como benefício direto da realização desta pesquisa realizarei exames para detectar se possuo infecção pela bactéria da tuberculose e exames para avaliar se minha doença (Arterite de Takayasu) está ativa (se as artérias estão inflamadas). Esses exames não são realizados rotineiramente. Caso eu receba o diagnóstico de infecção latente (inativa) pelo bacilo da Tuberculose, através da positividade do teste PPD ou IGRA (QuantiFERON®-TB Gold) ou diagnóstico de Tuberculose ativa, serei encaminhado a Unidade Básica de Saúde da Família de minha área de abrangência com relatório do pesquisador para receber tratamento farmacológico preconizado e disponibilizado pelo Ministério da Saúde. O acompanhamento de meu quadro será realizado regularmente nos Ambulatórios de Referência.

Confidencialidade: Todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais. Somente a equipe de pesquisadores terá conhecimento dos dados.

Ficou claro para mim que caso eu não concorde em participar voluntariamente da pesquisa não terei qualquer prejuízo, e caso participe, o resultado da pesquisa poderá ser divulgado, desde que a minha privacidade seja preservada. Estou ciente que mesmo após assinatura deste termo é possível abandonar a pesquisa a qualquer momento.

Fui informado que caso eu necessite de esclarecimentos adicionais eu deverei procurar o Dr. Mittermayer Santiago no Serviço de Reumatologia do Ambulatório Docente e Assistencial de Brotas (ADAB) as segundas feiras a tarde ou no Ambulatório Magalhães Neto no Hospital Universitário Edgar Santos (HUPES) as sextas-feiras a tarde, ou pelos telefones (71) 32349350 e (71) 988355001.

Também posso procurar Dra. Ana Luisa Pedreira, pelo telefone (71) 99998-1611, caso eu precise de alguma explicação ou queira fazer alguma sugestão ou reclamação.

Estou ciente que caso tenha dúvidas e/ou denúncias a fazer, também poderei procurar o Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Bahiana de Medicina e Saúde

Pública que funciona na Rua Dom João VI, n 275, em Brotas, na cidade de Salvador, tel. – (71) 3276-8225, ou o Conselho Regional de Medicina (CREMEB), localizado à R. Guadalajara n 15, Ondina, tel. – 3339-2800.

Estou ciente que este documento está escrito em duas vias e uma delas ficará comigo (participante da pesquisa). Todas as duas vias serão assinadas por mim e pelo pesquisador. Assim, concordo em participar voluntariamente desse estudo.

Salvador, ____/____/2018

Participante da pesquisa:

Nome _____

Assinatura _____



Responsável pela pesquisa:

Nome _____

Assinatura _____

Anexo 3 - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Arterite de Takayasu: estudo epidemiológico e frequência de infecção pelo Mycobacterium tuberculosis.

Pesquisador: Mittermayer Barreto Santiago

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 73383717.3.0000.5544

Instituição Proponente: Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.380.006

Apresentação do Projeto:

A Arterite de Takayasu (AT) e uma vasculite sistêmica primária de etiologia indefinida caracterizada pelo acometimento de grandes artérias, notadamente a aorta e seus ramos principais e, menos frequentemente, artérias pulmonares e coronárias. A inflamação granulomatosa crônica ocorre em todas as camadas da parede vascular, o que pode gerar alterações secundárias a estenose, oclusão, dilatação ou formação aneurismática. A incidência anual de AT nas séries mundiais e de 3 casos por um milhão de pessoas, afetando principalmente mulheres jovens. Apesar da distribuição universal, diferentes padrões clínicos, demográficos e angiográficos tem sido descritos em populações distintas. Estudos epidemiológicos no Brasil são escassos e, no único estudo sobre AT realizado na Bahia, foram salientadas diferenças clínicas e radiológicas em comparação a estudo anterior realizado no estado de São Paulo.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

1. Avaliar a frequência de infecção pelo M. tuberculosis em portadores de Arterite de Takayasu.

Objetivo Secundário:

1. Descrever o perfil epidemiológico, clínico e arteriográfico dos pacientes com AT.

2. Avaliar se as características clínicas e radiológicas no grupo de pacientes com AT

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

Bairro: BROTAS

CEP: 40.290-000

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3276-8225

E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 2.380.006

diagnosticados com TB latente ou ativa diferem daqueles sem evidência de infecção pelo TB.

3. Avaliar a frequência de biomarcadores laboratoriais tais como IL-6, PTX-3, MMP-9 e anticorpo antiferritina e suas associações com atividade de doença em AT.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo os autores:

Os participantes podem sofrer potencial constrangimento durante a aplicação dos questionários ao lembrar fatos como início da doença, hospitalizações e sequelas físicas e psicológicas resultantes do processo de morbidade.

Em relação a coleta de exames laboratoriais, a punção venosa pode estar associada a queixa de dor e surgimento de hematoma local.

O teste tuberculínico, que é realizado através de injeção intradérmica, pode estar relacionado ao surgimento de dor e mais raramente de pequena área de ulceração local de curso autolimitado.

Caso seja necessário, os participantes receberão apoio psicológico no Núcleo de Atenção Psicopedagógica (NAPP) da Escola Bahiana de Medicina.

Além disso estará garantido atendimento clínico regular por médico reumatologista nos ambulatórios cadastrados, em caso de dor ou lesões de pele associadas aos exames diagnósticos citados.

-Benefícios:

Conhecer o perfil epidemiológico, clínico e laboratorial dos pacientes com AT será um grande diferencial para melhora da assistência a este grupo, visto que resultará em melhor compreensão da história natural da doença o que implica em impacto positivo na assistência.

Caso o participante receba o diagnóstico de Infecção Latente pelo bacilo da Tuberculose, através da positividade do teste PPD ou IGRA (Quantiferon®-TB Gold) ou diagnóstico de Tuberculose ativa, este será encaminhado a Unidade Básica de Saúde da Família de sua área de abrangência com relatório do pesquisador para receber tratamento farmacológico preconizado e disponibilizado pelo Ministério da Saúde. O acompanhamento e adesão ao tratamento medicamentoso, se necessário, será realizado regularmente nos Ambulatórios de referência.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Inicialmente, serão coletados os dados epidemiológicos e clínicos através de entrevista com exame físico e de informações obtidas dos prontuários. Serão coletadas amostras de sangue para realização dos seguintes testes laboratoriais: IGRA pelo método

Quantiferon-TB Gold test, VHS, PCR, IL-6, PTX-3, MMP-3, MMP-9 e anticorpo antiferritina. Todos esses os exames laboratoriais serão realizados no Laboratório Avançado de Reumatologia (LAR),

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 275
 Bairro: BROTAS CEP: 40.290-000
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3276-8225 E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 2.380.006

pertencente ao Núcleo de Reumatologia da Bahia.

O teste tuberculínico (TT) será realizado pelos pesquisadores através da aplicação por meio de injeção intradérmica, na dose de 0,1 ml de PPD, no terço médio da face anterior do antebraço esquerdo. Após 48-72h, será realizado um segundo encontro com os participantes para leitura do teste. Será considerado teste positivo se a área de endurecimento da pele for igual ou superior a 5 mm. Para considerar um caso com TB ativa será necessária presença de imagem típica de TB no exame radiológico de tórax e/ou positividade da pesquisa direta ou cultura do M. Tuberculosis em material orgânico examinado (escarro, urina ou tecido) e/ou biópsia de tecido revelando um quadro histopatológico compatível com TB.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- Folha de rosto: devidamente preenchida e com assinatura do responsável institucional;
- Cronograma: discrimina as fases da pesquisa com início da coleta previsto para 30 de setembro de 2017;
- Orçamento: apresentado no valor de R\$19.740,00 informando a fonte financiadora (a pesquisa será custeada pelo CNPq através da Bolsa de Produtividade em Pesquisa do Coordenador do projeto);
- TCLE: adequado;
- Carta de anuência ADAB: anexada e assinada pelo responsável;
- Carta de anuência NAPP: apresenta carta de anuência para acolhimento aos participantes da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após a análise bioética na primeira submissão do protocolo de pesquisa, de acordo com a Resolução 466/12 do CNS e documentos afins, foi sugerida a correção da seguinte pendência:

1. Esclarecer a razão da carta de anuência ser do NAPP, considerando que o serviço é para atendimento de alunos e professores da Bahiana- segundo os autores, foi deixada uma cópia do projeto no NAPP e a Coordenadora técnica autorizou o acolhimento no setor dos pacientes que “porventura sintam-se constrangidos ou mobilizados ao responderem às perguntas do questionário da pesquisa.”

Portanto, como a pendência foi respondida, sugiro que este protocolo seja aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Atenção : o não cumprimento à Res. 466/12 do CNS abaixo transcrita implicará na impossibilidade

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 275	CEP: 40.290-000
Bairro: BROTAS	
UF: BA Município: SALVADOR	
Telefone: (71)3276-8225	E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 2.380.006

de avaliação de novos projetos deste pesquisador.

XI DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL

XI.1 - A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais.

XI.2 - Cabe ao pesquisador: a) e b) (...)

c) desenvolver o projeto conforme delineado;

d) elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;

e) apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento;

f) manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e

responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa;

g) encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos

pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e

h) justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou

a não publicação dos resultados

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_926371.pdf	16/10/2017 14:33:19		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	06/10/2017 11:38:01	Mittermayer Barreto Santiago	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Resposta_Pendencia_CEP.pdf	06/10/2017 11:29:41	Mittermayer Barreto Santiago	Aceito
Outros	Resposta_de_Pendencia_CEP.pdf	06/10/2017 11:29:26	Mittermayer Barreto Santiago	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	11/08/2017 18:53:03	Mittermayer Barreto Santiago	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

Bairro: BROTAS

CEP: 40.290-000

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3276-8225

E-mail: cep@bahiana.edu.br

Anexo 4 - Apresentação do Trabalho em Congresso

Apresentação do Trabalho em Forma de Pôster no Congresso Brasileiro de Reumatologia - 2017

CERTIFICADO



XXXIV Congresso Brasileiro de REUMATOLOGIA
13 a 16 de setembro de 2017
CentroSul - Florianópolis - SC
A REUMATOLOGIA E SUA INTERAÇÃO COM A MEDICINA INTERNA.

Certificamos que o trabalho

FREQUÊNCIA DE INFECÇÃO LATENTE OU ATIVA PELO MICOBACTERIUM TUBERCULOSIS EM ARTERITE DE TAKAYASU: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.

de autoria de ANA LUISA SOUZA PEDREIRA; ANNA PAULA MOTA DUQUE SOUZA; VIVIANE MACHICADO CAVALCANTE; BARTIRA SOUZA MELO; MITTERMAYER BARRETO SANTIAGO foi apresentado na modalidade Pôster.

Florianópolis, 16 de setembro de 2017


Ivãno Alves Pereira
Presidente do Congresso SBR 2017


Georges Basile Christopoulos
Presidente da SBR


Adriana Fontes Zimmermann
Diretora Científica do Congresso


José Tupinambá Sousa Vasconcelos
Diretor Científico da SBR

PROMOÇÃO:



SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

REALIZAÇÃO:



SOCIEDADE CATARINENSE DE REUMATOLOGIA