

ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

MEDICINA

MARÍLIA LEITE DE CASTRO FLORES

**CORRELAÇÃO ENTRE NÍVEIS DE INTERLEUCINA 6 E ATIVIDADE DE DOENÇA
EM ARTERITE DE TAKAYASU: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Salvador

2020

Marília Leite de Castro Flores

**CORRELAÇÃO ENTRE NÍVEIS DE INTERLEUCINA 6 E ATIVIDADE DE DOENÇA
EM ARTERITE DE TAYASU: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado ao curso de graduação em
Medicina da Escola Bahiana de Medicina e
Saúde Pública para aprovação parcial no
4º ano do curso de Medicina.

Orientadora: Ana Luisa Souza Pedreira

Salvador

2020

Marília Leite de Castro Flores

Correlação entre níveis de Interleucina 6 e atividade de doença em Arterite de Takayasu: uma revisão sistemática

Trabalho de conclusão de curso de autoria de Marília Leite de Castro Flores, intitulado Correlação entre níveis de Interleucina 6 e atividade de doença em Arterite de Takayasu: uma revisão sistemática, apresentada à Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, como requisito parcial para aprovação no 4º ano do curso de Medicina.

Data de aprovação:

Banca Examinadora

Professora Me. Ana Luisa Souza Pedreira
Orientadora

AGRADECIMENTOS

Meus sinceros agradecimentos à Doutora Ana Luísa Pedreira, pela grande responsabilidade e atenção que tornaram possível a conclusão do trabalho, à minha família pelo apoio emocional e aos meus queridos colegas de curso, pela ajuda que foi imprescindível nessa jornada. Agradeço também à professora Ana Marice Ladeia, por toda a orientação dada ao longo da realização do projeto.

RESUMO

Flores MLC. Pedreira ALS. Correlação entre níveis de Interleucina 6 e atividade de doença em Arterite de Takayasu: uma revisão sistemática. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública; 2021.

Objetivo: Analisar o papel da Interleucina 6 para medir atividade de doença em pacientes com Arterite de Takayasu. **Metodologia:** Este estudo é uma revisão sistemática conduzida sob o protocolo PRISMA. Foram buscados artigos que analisaram o papel da Interleucina 6 para medir atividade de doença em pacientes com Arterite de Takayasu, publicados em português, inglês e espanhol no período de 1990 a 2021, nos bancos de dados eletrônicos MEDLINE/Pubmed, Scielo e EMBASE. Foi feita ainda busca manual de artigos citados nos estudos encontrados nas bases eletrônicas. Os estudos incluídos foram aqueles que utilizaram os critérios da ACR para Arterite de Takayasu, pacientes maiores de 18 anos e que excluíssem pacientes com outras doenças reumáticas ou inflamatórias concomitantes à AT, além de artigos de relato de caso ou de revisão. A qualidade dos estudos selecionados foi feita através do STROBE, tendo sido incluídos os artigos que atingiram ao menos 70% dos itens analisados. O risco de viés dos artigos de caso-controle e coorte foi analisado através do checklist Newcastle Ottawa e o dos estudos transversais foi feito através do checklist do Instituto Joanna Briggs. **Resultados:** Onze artigos foram incluídos nesta revisão. O número total de participantes dos estudos foi de 1888 pessoas. A média das idades dos participantes variou de 24 a 40.6 anos, sendo, em todos os artigos, majoritariamente mulheres. Os instrumentos de avaliação de atividade de doença utilizados nos estudos como padrão-ouro foram os Critérios de Kerr, ITAS-2010, e BVAS. Em oito dos 11 artigos, o grupo Arterite de Takayasu ativa (ATa) apresentou-se com níveis mais elevados de IL-6 do que o grupo Arterite de Takayasu inativa (ATi). Em dois dos 11 artigos foi relatado apenas aumento da IL-6 circulante do grupo AT em relação ao controle saudável. Dez dos onze artigos apresentaram significância estatística.

Conclusão: A IL-6 parece ser um marcador útil para detectar atividade de doença em AT.

Palavras-chave: Arterite de Takayasu. Atividade de doença. IL-6. Interleucina-6. PCR. VHS. ITAS-2010. BVAS. Critérios de Kerr.

ABSTRACT

Flores MLC. Pedreira ALS. Correlation between Interleukin 6 levels and disease activity in Takayasu's Arteritis: a systematic review. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública; 2021.

Objective: To evaluate the role of Interleukin 6 in measuring disease activity in patients with Takayasu's Arteritis. **Methods:** This study is a systematic review conducted under the PRISMA protocol. We searched for articles that evaluated the role of Interleukin 6 to measure disease activity in patients with Takayasu Arteritis, published in Portuguese, English and Spanish from 1990 to 2021, in the electronic databases MEDLINE/Pubmed, Scielo and EMBASE. A manual search of articles quoted in the studies found in the electronic databases was also carried out. The included studies were those that used the ACR criteria for Takayasu Arteritis, patients older than 18 years and that excluded patients with other rheumatic or inflammatory diseases concomitant with TA. Report or review articles were also excluded. The quality of the selected studies was assessed using STROBE. We included articles that reached at least 70% of the items. The risk of bias of the articles was assessed using the Newcastle Ottawa checklist and the Joanna Briggs Institute checklist. **Results:** 11 articles were included in this review. The total of study participants was 1888 people. The average age of participants ranged from 24 to 40.6 years, being, in all articles, mostly women. The disease activity assessment tools used in the studies as the gold standard were Kerr's Criteria, ITAS-2010 and BVAS. In 8 of the 11 articles, the active Takayasu Arteritis (TAa) group had higher levels of IL-6 than the inactive Takayasu Arteritis (TAi) group. In 2 of the 11 articles there was no increase in circulating IL-6 in the AT group compared to the healthy control only. 10 of the 11 articles showed some statistical significance. **Conclusion:** IL-6 appears to be a useful marker to detect disease activity in AT.

Key words: Takayasu Arteritis. Takayasu's disease. Disease activity. Disease assessment. IL-6. Interleukin 6. RCP. ESR. ITAS-2010. BVAS. Kerr's criteria.

LISTA DE FIGURAS E QUADROS

Figura 1- Critérios diagnósticos da ACR para Arterite de Takayasu	15
Figura 2- Critérios de Kerr para atividade em Arterite de Takayasu	19
Quadro 1- <i>String</i> de busca utilizado no Embase	21
Quadro 2- <i>String</i> de busca utilizado no Pubmed	21
Quadro 3- <i>String</i> de busca utilizado no Scielo	22
Figura 3– Fluxograma da estratégia de seleção dos estudos de acordo com as diretrizes do PRISMA	24
Figura 4- Avaliação metodológica dos artigos selecionados pelo STROBE	25
Quadro 4- Risco de viés dos estudos de coorte e caso-controle inclusos nesta revisão	26
Quadro 5- Risco de viés dos estudos transversais inclusos nesta revisão	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Características gerais dos estudos incluídos nessa revisão sistemática
27

Tabela 2- IL-6 na avaliação da atividade em AT 28

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACR	American College of Rheumatology
ACG	Arterite de Células Gigantes
AIT	Ataque isquêmico transitório
ANGIO-TC	Angio-tomografia computadorizada
AT	Arterite de Takayasu
ATA	Arterite de Takayasu ativa
ATI	Arterite de Takayasu inativa
ATP	Arterite de Takayasu possível
AVE	Acidente vascular encefálico
BSF2	Estimulador de células B Fator-2
BVAS	Birmingham Vasculitis Activity Score
CLCF1	Citocina semelhante a cardiotrofina fator 1
CS	Controle saudável
DECS	Descritores em Ciências da Saúde
DEI.TAK	Disease Extent Index Takayasu
HLA	Antígenos leucocitários humanos
IL	Interleucina
ITAS 2010	Indian Takayasu Clinical Activity Score
MESH	Medical Subject Headings
NIH	National Institute of Health
NK	Células Natural Killer
OSM	Oncostatina M
PCR	Proteína C-reativa
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TNF	Fator de necrose tumoral
VHS	Velocidade de Hemossedimentação

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVOS	11
2.1 Geral	11
2.2 Específicos	11
3 REVISÃO DE LITERATURA	12
3.1 Arterite de Takayasu	12
3.1.1 Definição	12
3.1.2 Epidemiologia	12
3.1.3 Etiologia e fisiopatologia	12
3.1.4 Manifestações clínicas	13
3.1.5 Classificação	14
3.1.6 Diagnóstico	14
3.1.7 Tratamento	15
3.1.8 Avaliação de atividade de doença	16
3.2 Interleucina 6	19
4 MÉTODOS	20
4.1 Desenho do estudo	20
4.2 Estratégias de busca	21
4.3 Critérios de elegibilidade	22
4.4 Identificação e seleção dos estudos	23
4.5 Extração de dados	23
5 RESULTADOS	23
5.1 Seleção dos estudos	23
5.2 Avaliação metodológica dos artigos elegíveis	24
5.3 Avaliação do risco de viés dos artigos selecionados	25
5.4 Características gerais dos estudos incluídos nesta revisão	26
5.6 IL-6 na atividade de doença em Arterite de Takayasu	27
6 DISCUSSÃO	34
7 CONCLUSÃO	36
REFERÊNCIAS	38
ANEXOS	41

1 INTRODUÇÃO

A Arterite de Takayasu (AT) é uma vasculite granulomatosa, crônica, rara e de etiologia desconhecida, predominantemente afetando a aorta e seus ramos principais e as artérias pulmonares (1). As alterações vasculares da doença levam a sinais e sintomas variados como dor em extremidades, claudicação, tontura, sopros e pulsos ausentes ou diminuídos. A AT pode se apresentar com eventos agudos como perda visual ou Acidente Vascular Encefálico (AVE), mas também pode causar sintomas constitucionais não específicos como febre, mal-estar, anorexia e perda de peso (2). A AT já foi reconhecida no mundo todo, e sua incidência geral foi estimada em 2/1.000.000 por ano (3). A doença ocorre mais comumente em mulheres jovens abaixo de 40 anos, apesar de poder também ser vista em pacientes mais velhos. É mais presente nos países do extremo oriente e asiáticos, enquanto que é relativamente incomum no norte europeu e em países americanos.

Medir a atividade de doença na AT é um desafio para o médico, e atualmente é avaliada por meio da associação da situação clínica com exames laboratoriais e de imagem. A velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C-reativa (PCR) são marcadores laboratoriais frequentemente utilizados para essa avaliação, apesar de não terem sido mostrados sensíveis ou específicos o suficiente para monitorar a atividade de doença (4). Já foi demonstrado em estudos que pacientes com AT podem apresentar níveis elevados de proteína C-reativa mesmo sem novas lesões vasculares e pacientes considerados em remissão clínica também podem apresentar novas lesões vasculares em exames de imagem (5). Assim, não há um marcador laboratorial específico atualmente sendo amplamente utilizado que reflita uma inflamação vascular significativa em andamento.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

- Analisar a o papel da Interleucina 6 para medir atividade de doença em pacientes com Arterite de Takayasu.

2.2 ESPECÍFICOS

- Avaliar associação entre os níveis de Interleucina 6 com scores de atividade inflamatórios já validados como o Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS 2010), Birmingham Vasculitis Activity Score e Critérios de Kerr.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 ARTERITE DE TAKAYASU

3.1.1 DEFINIÇÃO

A Arterite de Takayasu (AT) é uma vasculite granulomatosa crônica caracterizada por estenose, oclusão e aneurisma de artérias pulmonares e da aorta e seus ramos principais, especialmente subclávia e carótidas comum e interna (2).

3.1.2 EPIDEMIOLOGIA

A AT atinge principalmente mulheres jovens no Japão, Índia e México (6). A idade média ao diagnóstico é entre a segunda e a terceira década de vida, sendo as mulheres responsáveis por 75-97% dos casos (2). Já foi mostrado, entretanto, que a AT pode afetar pessoas de qualquer etnia, sexo, em qualquer faixa etária, com a prevalência da doença variando por localização geográfica, havendo em cada subgrupo de pacientes variações em envolvimento vascular, manifestações clínicas e prognóstico (2,6). O Japão apresenta a taxa de prevalência mais alta da doença (40 casos por milhão), enquanto que no Reino Unido, é de 4.7 casos por milhão (7). Estimativas atuais de incidência estão em falta nos EUA, mas foram estimadas em 2,6 novos casos por milhão por ano (6).

3.1.3 ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

A causa da Arterite de Takayasu ainda permanece desconhecida. Porém, há estudos que mostraram a associação da doença com antígenos leucocitários humanos, sugerindo uma predisposição genética para um processo imunomediado. Além de fatores genéticos e autoimunes, infecções virais tem sido examinadas como um possível gatilho para a vasculite, por conta de as lesões vasculares serem similares à aquelas encontradas em animais com infecções virais (6). A AT tem sido descrita em

gêmeos monozigóticos, reforçando a hipótese do envolvimento de fatores genéticos na etiopatogenia da doença. Diferentes alelos de antígenos leucocitários humanos (HLA) tem sido associados à doença em diferentes etnias e correlacionados com diferentes fenótipos clínicos: no Japão, há uma associação clara com o HLA-B52 e alelos B39, enquanto que em pacientes colombianos e mexicanos foi vista uma maior incidência dos alelos HLA-DRB1* e HLA-DRB1*1602, respectivamente (8).

A fisiopatologia da AT caracteriza-se pelo envolvimento de todas as camadas do vaso acometido com a presença de um infiltrado inflamatório variado. Na camada média e adventícia observa-se principalmente inflamação aguda exsudativa e inflamação crônica e granulomatosa, enquanto que na camada íntima são observadas hiperplasia e neovascularização. *Vasa Vasorum* é considerado a porta de entrada para células inflamatórias na AT, e o infiltrado celular compreende macrófagos, células TCD4+, TCD8+, células T $\gamma\delta$, células *natural killer* (NK) e neutrófilos (7). As áreas do vaso que são acometidas com inflamação evoluem, na maioria dos casos, para fibrose difusa e/ou nodular resultando em estenose, enquanto que a destruição das lâminas elásticas e camada média podem levar à formação de aneurismas, que ocorrem em até um terço dos pacientes (6,7).

3.1.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O curso da AT pode ser dividida em três fases que normalmente se sobrepõem. Na primeira, há sintomas inflamatórios constitucionais inespecíficos, apresentando-se com febre de origem desconhecida, perda de peso, mal-estar, cefaleia e sudorese noturna. Na segunda fase, ocorre a inflamação mural das grandes artérias, podendo causar carotidínia que apresenta-se como dor cervical, e também pode levar à dor torácica e dorsal. A terceira fase é caracterizada por diminuição ou ausência de pulso e/ou diferenças na pressão arterial das extremidades superiores, sopros arteriais e claudicação intermitente de extremidades (8,9).

Durante o curso da AT, é muito comum a ocorrência de novas manifestações vasculares isquêmicas severas, em comparação à outras vasculites sistêmicas.

Hipertensão severa pode ser causada por coarctação atípica de aorta, perda de complacência vascular, regurgitação de válvula aórtica devido a aortite, ou estenose de artéria renal. Em casos mais graves de inflamação prolongada, AVE, ataque isquêmico transitório (AIT) e cegueira, diminuição da audição podem também ocorrer (2,9). Em populações caucasianas, o eritema nodoso é referido como a lesão de pele mais comum (2). A remissão da doença pode não ocorrer em até um quarto dos pacientes (10).

3.1.5 CLASSIFICAÇÃO

Apesar de o envolvimento da aorta e seus ramos principais serem parte da definição da AT, esse fenômeno não é homogêneo para todos os pacientes. Há diferentes tipos de acometimento vascular, e os achados clínicos iniciais podem também ser diferentes baseados na localização e extensão da lesão.

A classificação da AT mais utilizada é baseada em achados angiográficos convencionais, conforme relatado na Conferência Internacional de Arterite de Takayasu em 1994 (2). Essa classificação descreve seis tipos diferentes de acometimento vascular:

- Tipo I: acomete os ramos do arco aórtico;
- Tipo IIa: acomete aorta ascendente, arco aórtico e seus ramos;
- Tipo IIb: acomete aorta descendente torácica com o envolvimento do tipo IIa;
- Tipo III: acomete aorta descendente torácica, aorta abdominal e/ou artérias renais;
- Tipo IV: acomete aorta abdominal e/ou artérias renais;
- Tipo V: é a combinação do tipo IIb e tipo IV;

3.1.6 DIAGNÓSTICO

Em 1990, o American College of Rheumatology (ACR) estabeleceu um conjunto de critérios diagnósticos para AT baseando-se em 63 pacientes com a doença e 744 pacientes com outras formas de vasculite. Os critérios consistem em (a) idade <40 anos, (b) claudicação de uma extremidade, (c) pulso braquial diminuído, (d) sopro em

artérias subclávias ou em aorta e (e) evidência angiográfica de estreitamento ou oclusão da aorta ou seus ramos proximais ou primários (Figura 1). A presença de três dos seis critérios é necessária para o diagnóstico. Os critérios da ACR obtiveram uma sensibilidade de 90.5% e uma especificidade de 97.8%. Nos países em que a doença acomete aorta abdominal, os três critérios necessários podem não ser preenchidos (11).

Critérios	Definição
Idade no início da doença ≤ 40 anos	Desenvolvimento de sintomas ou achados relacionados a TA em idade ≤ 40 anos
Claudicação de extremidades	Desenvolvimento e piora de fadiga e desconforto em músculos de 1 ou mais extremidades em uso, especialmente extremidades superiores
Pulso arterial braquial diminuído	Diminuição da pulsação de 1 ou ambas as artérias braquiais
Diferença na PA > 10 mmHg	Diferença > 10 mmHg em PAS entre os braços
Sopro em artérias subclávias ou aorta	Sopro audível na ausculta em 1 ou ambas as artérias subclávias ou em aorta abdominal
Anormalidade em arteriografia	Estenose ou oclusão arteriográfica da aorta inteira, seus ramos primários ou grandes artérias na porção proximal de membros superiores ou inferiores, não causados por arteriosclerose, displasia fibromuscular, ou causas similares; mudanças normalmente focais ou segmentares
Para fins de classificação, o paciente deve ser considerado com Arterite de Takayasu se pelo menos 3 dos 6 critérios estiverem presentes. A presença de qualquer um dos 3 ou mais critérios possui uma sensibilidade de 90.5% e especificidade de 97.8%.	

Figura 1- Critérios diagnósticos da ACR para Arterite de Takayasu.

3.1.7 TRATAMENTO

O tratamento da AT se baseia em controle farmacológico da inflamação aguda para induzir um estado de remissão, seguido de tratamento das complicações vasculares se necessário (10).

Como em outras vasculites, terapia com glicocorticoides é de primeira linha, amplamente utilizada e é eficiente para o início agudo (12). É normalmente realizada

uma terapia de indução com corticosteroides orais, sendo 1mg/kg uma vez ao dia ou dividido em duas doses diárias, seguida de um desmame gradual ao longo de semanas ou meses dependendo da evolução dos sintomas e dos marcadores laboratoriais. Entretanto, aproximadamente metade dos pacientes não são capazes de atingir um estado de remissão sustentado apenas através da terapia com corticosteroides (6).

A maioria dos casos no Japão respondem com 0.3-0.5 mg/kg/dia de prednisolona, mas foi notado frequentemente que alguns pacientes apresentam descompensação durante a redução gradual dos corticoides. Além disso, como a AT afeta principalmente mulheres jovens, efeitos colaterais desses medicamentos, especialmente fácies cushingoide, reduzem significativamente a qualidade de vida desse grupo.

São também utilizados agentes imunossuppressores, incluindo o metotrexato, ciclosporina, ciclofosfamida, micofenolato, mofetil e tacrolimo. Adicionalmente, há também a possibilidade de utilização de agente biológicos que agem sobre fatores de necrose tumoral (TNF), principalmente o infliximabe e inibidores anti interleucina 6 (IL-6). Porém, a eficácia desses medicamentos ainda carecem de investigação (9,12).

Angioplastia com balão, intervenção cirúrgica para correção de estenose vascular, substituição de válvula aórtica para dilatação de raiz aórtica e cirurgia de by-pass coronariana são intervenções que podem ser necessárias para o manejo das complicações mais graves da doença (12).

3.1.8 AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE DE DOENÇA

A abordagem mais comum para a avaliação da doença na AT é a definição de “doença ativa”, originalmente utilizada em um estudo pela US National Institute of Health (NIH) como a presença de sintomas constitucionais, novos sopros, biomarcadores de inflamação aguda elevados ou novos achados angiográficos (13). Dessa forma, na prática clínica, a atividade de doença é atualmente avaliada através uma combinação de sinais e sintomas, marcadores laboratoriais de inflamação (PCR e VHS) e exames de imagem (angiogramografia, angiorressonância e arteriogramografia) (6).

Identificar doença ativa e diferenciá-la de dano (sequela de inflamação ativa anteriormente mas inativa atualmente) em vasculites é fundamental, já que a doença em atividade orienta a decisão terapêutica do médico de forma que seja possível controlar a inflamação e prevenir possíveis complicações graves (14). Porém, identificar doença ativa em pacientes com AT permanece particularmente um desafio. A ausência de achados clínicos sistêmicos não exclui inflamação vascular em andamento, nem a presença de sintomas isquêmicos indica necessariamente inflamação ativa dos vasos (15). Além disso, a extensão da doença pode não ser clinicamente aparente, e portanto, investigações apropriadas com exames de imagem podem não ser realizadas em muitos casos (14).

A oclusão de vasos na TA normalmente ocorre de forma lenta, e a perda de pulso pode acontecer de forma assintomática muitos anos antes de o paciente procurar assistência médica (14,15). A evolução dos sintomas na AT em parte depende da ineficiência da circulação colateral, sendo o fluxo alternativo responsável pela baixa incidência de sintomas em órgãos que possuem uma infinidade de vasos colaterais, como no sistema gastrointestinal, onde há estenoses e oclusões mesentéricas documentadas em pacientes com AT que manifestam-se de forma assintomática (14). Assim, a doença pode frequentemente prosseguir indetectada, como já foi demonstrado em estudos em que mesmo envolvimento pulmonares e coronários estavam presentes sem aparentar clinicamente (15).

Os exames de imagem como angiotomografia computadorizada (angio-TC) e angiografia por ressonância magnética (angio-RM) são amplamente utilizados como auxiliares no rastreamento da atividade da doença, mas não são capazes de diferenciar lesões agudas de crônicas. Portanto, devido à variação de atividade de doença em diferentes vasos que pode ocorrer em um paciente em qualquer momento, a presença de lesões estenóticas ou aneurisma detectados em angiografia não necessariamente denota doença ativa naquele tempo do estudo (15).

A Velocidade de hemossedimentação (VHS) e Proteína C-Reativa (PCR) são os marcadores laboratoriais mais frequentemente adotados para auxiliar na avaliação de

doença ativa e resposta ao tratamento em pacientes com AT, mas ambos não se mostraram suficientemente sensíveis ou específicos para essa função (15). Em estudos prévios, já foi mostrado que a VHS estava elevada em mais que 50% dos pacientes considerados em remissão (6,16).

Alguns métodos já elaborados foram sugeridos para solucionar o problema da avaliação de atividade de doença em AT. Um deles é o Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) (Anexo 1), uma ferramenta que foi originalmente desenvolvida para aplicar-se à avaliação da atividade de doença de todas as vasculites, identificando manifestações clínicas apresentadas pelo paciente, que são pontuadas e somadas. Porém, esse escore tem demonstrado validade apenas para as arterites de pequenos e médios vasos, tornando o seu uso para AT limitado. O outro método, Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010) (Anexo 2), que foi desenvolvido a partir do BVAS, também leva em conta manifestações clínicas do paciente e as pontua de forma categórica, além de considerar dados laboratoriais através da análise de PCR e VHS. Entretanto, apesar de este último ter apresentado bons resultados em pesquisas, ainda carece de mais investigações e aprimoramento (13).

Há ainda a utilização de outras escalas para determinação de doença ativa. O Disease Extent Index Takayasu (DEI.Tak) (Anexo 3) é um escore criado em 2006 também derivado do BVAS e considera apenas achados clínicos, sem a necessidade de avaliação de exames de imagem para determinação da atividade de doença (17). Porém, em um estudo na Turquia com pacientes com AT, a maioria dos pacientes com progressão lenta da doença não demonstraram mudanças no escore DEI.Tak (16).

Adicionalmente, há também os critérios de Kerr (Figura 2) como instrumento de avaliação da atividade de doença na AT, que leva em conta presença de achados sistêmicos, isquêmicos ou inflamatórios em vasos, e angiográficos, além de parâmetros de elevação do VHS. Porém, assim como os outros escores, não é suficientemente acurado para determinar doença ativa.

Critérios de Kerr para doença ativa em pacientes com Arterite de Takayasu
Achados sistêmicos, como febre, muscoesqueléticos (sem outra causa identificada)
Velocidade de hemossedimentação elevada
Achados de isquemia ou inflamação vascular, como claudicação, pulso ausente ou diminuído, sopro, dor vascular (carotídea), pressão arterial assimétrica em qualquer um dos membros superiores ou inferiores (ou ambos)
Achados angiográficos típicos
Novo início ou piora de duas ou mais achados indica "doença ativa".

Figura 2- Critérios de Kerr para atividade de doença.

3.2 INTERLEUCINA 6 (IL-6)

A IL-6 é uma citocina pleiotrópica importante que abrange um amplo espectro de atividades biológicas relacionadas a regulação da inflamação, proliferação celular, imunomodulação, hematopoiese e tumorigênese. Além disso, várias evidências indicam que a IL-6 pode desempenhar um papel na angiogênese relacionada a inflamação (18).

A interleucina 6 consiste em uma proteína de 4 hélices e 184 aminoácidos (19,20). Pode atuar em vários processos imunológicos e fisiológicos, como a geração de proteínas de fase aguda (PCR, hepcidina), inflamação, proliferação celular, apoptose, respostas imunes específicas de antígeno, hematopoiese, diferenciação e metabolismo celular (20).

IL-6 é um membro prototípico da família IL-6 de citocinas, que é composta por 10 membros incluindo IL-6, IL-11, IL-27, oncostatina M (OSM), fator inibidor de leucemia (LIF), fator neurotrófico ciliar (CNTF), cardiotrofina 1 (CT-1), citocina semelhante a cardiotrofina fator 1 (CLCF1), IL-35 e IL-39 (33). Foi originalmente identificado como

estimulador de células B Fator-2 (BSF-2), um indutor da produção de imunoglobulina (21).

Os principais produtores de IL-6 são os monócitos e os macrófagos, mas também células T, células B, hepatócitos, célula endoteliais, fibroblastos, queratinócitos, células mesangiais e adipócitos. Células tumorais também podem produzir IL-6, tanto constitutivamente ou após estimulação (20).

A produção de IL-6 mediada por processos inflamatórios e infecções são induzidas por estimulação de células por IL-1 ou TNF- α ou através de estímulo de receptores Toll-like após ligação de padrões patogênicos de micróbios. Assim, um aumento na expressão de IL-6 tem sido associado a patogênese de várias doenças como as inflamatórias crônicas, autoimunes, e desenvolvimento de tumores. Há estudos que descreveram ainda a IL-6 relacionada a regulação do crescimento tumoral, angiogênese, apoptose, metástase e resistência terapêutica (20).

Nos últimos anos, surgiram evidências sugerindo uma atuação da IL-6 em várias doenças inflamatórias, como artrite reumatóide, artrite idiopática juvenil sistêmica, doença de Castleman e vasculites, como a Arterite de Takayasu. Essas evidências foram reforçadas pela introdução do primeiro agente biológico anti-IL-6, o tocilizumabe, desenvolvido para bloquear a sinalização do IL-6 via ligação ao IL-6R (19). Assim, estudos sugerem que a IL-6 pode estar relacionada à patogênese da Arterite de Takayasu, podendo ser um possível biomarcador para detectar doença ativa e melhorar o prognóstico dos pacientes.

4 MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

O presente trabalho foi realizado sob forma de revisão sistemática, seguindo as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).

4.2. ESTRATÉGIA DE BUSCA

Para a coleta de dados, foram utilizadas as fontes Medline/Pubmed, Scielo, Embase e Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) usando combinações de termos do Medical Subject Headings (MeSH), e dos Descritores em Ciências da Saúde (DECs), no período de agosto de 2021. As buscas foram feitas através dos descritores: Takayasu's Arteritis, Takayasu Arteritis, Takayasu's disease, Interleukin 6, IL-6, disease activity, disease assessment. Buscou-se ainda manualmente referências encontradas nos artigos selecionados nas bases de dados.

A derivação da *String* de busca por trabalhos correlatos foi realizada em três etapas. A primeira etapa consistiu na identificação das palavras-chave e seus sinônimos a partir da questão de pesquisa. Na segunda, foram combinados os termos da primeira etapa, para a construção da *String* candidata. A terceira etapa executou algumas pesquisas iniciais nos repositórios de artigos científicos para avaliar a *String* de busca em relação aos resultados obtidos.

Quadro 1- String de busca utilizado no Embase.

```
('takayasu arteritis':ti,ab,kw OR 'takayasu s disease':ti,ab,kw OR
'takayasu s arteritis':ti,ab,kw OR 'takayasu s disease':ti,ab,kw OR
'takayasu s arteritis':ti,ab,kw) AND ('interleukin 6':ti,ab,kw OR 'il6':ti,ab,kw)
AND ('disease activity':ti,ab,kw OR 'disease assessment':ti,ab,kw) AND
```

Quadro 2- String de busca utilizado no Pubmed.

```
(("takayasu arteritis"[Title/Abstract] OR "takayasu s arteritis"[Title/Abstract]
OR "takayasu s arteritis"[Title/Abstract] OR "takayasu s disease"[Title/Abstract]
OR "takayasu s disease"[Title/Abstract]) AND 1990/01/01:2021/12/31[Date - Publication]
AND (("interleukin 6"[Title/Abstract] OR "il6"[Title/Abstract]) AND
1990/01/01:2021/12/31[Date - Publication]) AND (("disease activity"[Title/Abstract]
OR "disease assessment"[Title/Abstract]) AND 1990/01/01:2021/12/31[Date - Publication]))
AND (1990:2021[pdat])
```

Quadro 3- String de busca utilizado no Scielo.

(disease activity) OR (disease assessment) AND network:org AND -in:rve and (interleukin 6) OR (il-6) OR (il6) OR (il 6) AND network:org AND -in:rve and (takayasu arteritis) OR (takayasu's arteritis) OR (takayasu s disease) OR (takayasu's disease) OR (takayasus disease) AND network:org AND -in:rve and AND network:org AND -in:rve

Os artigos encontrados com a String de busca foram registrados na aplicação Rayyan, que é um aplicativo organizador gratuito utilizado para auxílio em pesquisas do tipo revisão sistemática e metanálise (22).

4.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Critérios de Inclusão:

- Desenho do estudo dos artigos: transversais e longitudinais.
- Artigos que contenham pacientes com Arterite de Takayasu pelos critérios diagnósticos do American College of Rheumatology (Figura 1).
- Artigos que contenham pacientes maiores de 18 anos.
- Artigos em inglês, português, espanhol.
- Artigos em que é possível acesso ao texto completo ou resumo.
- Período de publicação dos artigos: 1990 até agosto de 2021.

Critérios de exclusão:

- Artigos que avaliem pacientes com outras doenças reumáticas ou inflamatórias concomitantes a AT.
- Artigos exclusivamente de revisão.
- Artigos de relato de caso.

4.4 IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Uma dupla de pesquisadores realizou a leitura, de forma independente, dos títulos e resumos e conclusões de cada trabalho pré-selecionado, levando em conta os critérios de inclusão e exclusão para determinar os artigos que entrariam para a revisão. Após esta etapa, cada um dos pesquisadores leu em texto integral os artigos que obedeceram aos critérios no resumo e selecionaram apenas os compatíveis com o critério desta revisão sistemática. Caso houvesse divergência entre os pesquisadores, um terceiro seria consultado.

4.5 EXTRAÇÃO DE DADOS

Após a seleção finalizada pela dupla de pesquisadores, foi feita a coleta e consolidação de dados, juntamente com as respostas às questões de pesquisa, provenientes das análises dos artigos. Os dados extraídos dos artigos foram: autor, ano de publicação, grupo estudado, grupo controle, média das idades, instrumento de avaliação da atividade de doença, níveis de IL-6, e atividade de doença dos grupos estudados.

5 RESULTADOS

5.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Durante o mês de agosto de 2021, foram rastreados 91 artigos nas bases de dados, através dos descritores, sendo 37 artigos no MEDLINE/Pubmed, 0 no Scielo, 54 no EMBASE e 2 encontrados através de buscas manuais, dando um total de 93 artigos. Após remoção dos duplicados, restaram 62 artigos para seleção. Os pesquisadores leram os títulos de 62 artigos e os resumos de 38 artigos, excluindo aqueles que eram claramente inelegíveis. Após essa etapa, foram lidos em texto completo 24 artigos para avaliar os critérios de inclusão e exclusão. Foram excluídos, por fim, 11 estudos

e 12 estudos foram incluídos para a revisão. O fluxograma da revisão sistemática encontra-se descrito na Figura 5.

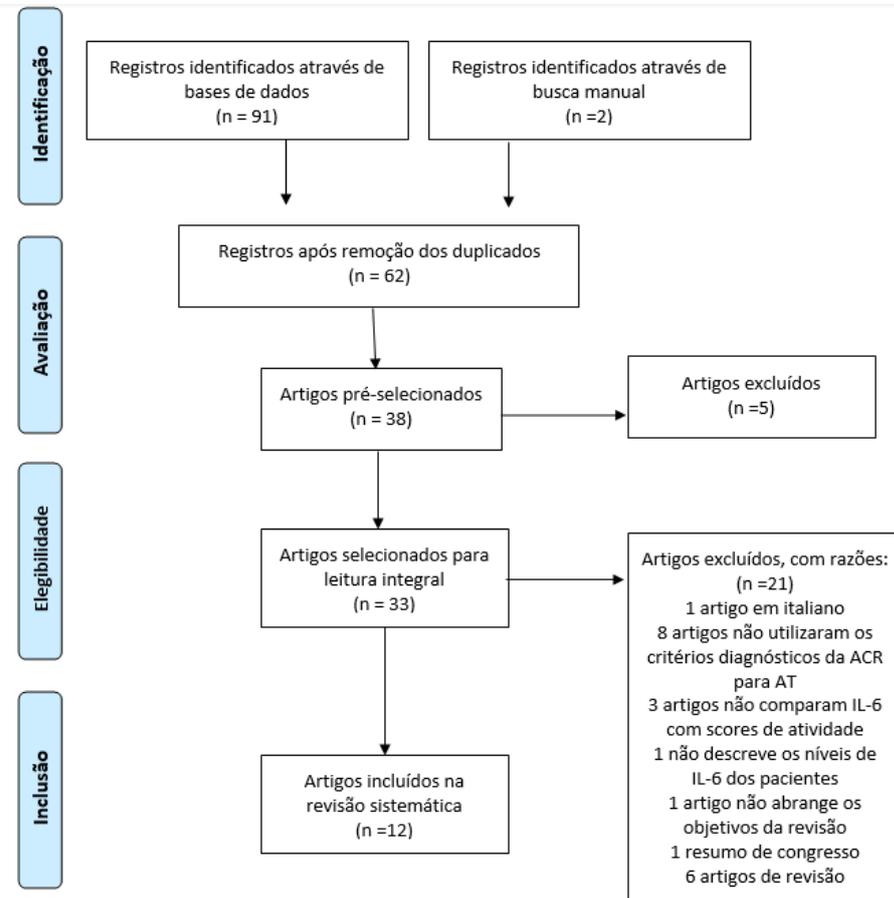


Figura 3 – Fluxograma da estratégia de seleção dos estudos de acordo com as diretrizes do PRISMA.

5.2 AVALIAÇÃO METODOLÓGICA DOS ARTIGOS ELEGÍVEIS E RISCO DE VIÉS

Para os 12 artigos elegíveis, foi aplicado o questionário STROBE para verificação da qualidade metodológica (Figura 6). 11 de 12 artigos preencheram mais do que 70% desses critérios e foram inclusos nessa revisão.

	CHECKLIST STROBE	Noris, 1999	Park, 2006	Alibaz-Oner, 2015	Pan, 2016	Arraes, 2016	Kong, 2016	Pulsatelli, 2017	Goel, 2017	Gao, 2018	Sun, 2019	Li, 2020	Chen, 2021
1	Título e resumo												
	Introdução												
2	Contexto/justificativa												
3	Objetivos												
	Métodos												
4	Desenho do estudo												
5	Contexto												
6	Participantes												
7	Variáveis												
8	Fonte de dados/mensuração												
9	Viés												
10	Tamanho do estudo												
11	Variáveis quantitativas												
12	Métodos estatísticos												
	Resultados												
13	Participantes												
14	Dados descritivos												
15	Desfecho												
16	Resultados principais												
17	Outras análises												
	Discussão												
18	Resultados principais												
19	Limitações												
20	Interpretação												
21	Generalização												
	Outras Informações												
22	Financiamento												
	Preenchimento dos critérios (%)	67,5	74,25	72	87	81	74,25	81	72	76,5	78,5	85,5	78,75

LEGENDA	
Verde	Todas as informações são descritas
Amarelo	Contém informações parciais
Vermelho	Não contém essas informações

Figura 4- Avaliação metodológica dos artigos selecionados pelo STROBE.

5.3 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ARTIGOS SELECIONADOS

Para quatro dos 11 artigos selecionados pelo STROBE, foi aplicada a ferramenta Newcastle Ottawa para avaliar o risco de viés dos estudos (Quadro 4).

Quadro 4- risco de viés dos estudos de coorte e caso-controle inclusos nesta revisão.

Autor	Desenho	Seleção	Comparabilidade	Desfecho	Total
Gao et al.	Caso-controle	3	1	1	5
Sun et al.	Caso-controle	4	1	2	7
Li et al.	Coorte prospectivo	2	1	3	6
Chen et al.	Coorte prospectivo	2	1	2	5

Para os sete artigos restantes que tinham um desenho transversal, foi aplicada a Lista de checagem do risco de viés para estudos transversais do Instituto Joanna Briggs (Quadro 5).

Quadro 5- risco de viés dos estudos transversais inclusos nesta revisão.

Autor	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Total	Risco de viés
Park et al.	N	S	S	S	N	N	S	S	5/8	Moderado
Alibaz-Oner et al.	N	S	S	S	N	N	S	S	5/8	Moderado
Pan et al.	S	S	S	S	N	N	S	S	6/8	Baixo
Arraes et al.	S	S	S	S	N	N	S	S	6/8	Baixo
Kong et al.	N	S	S	S	N	N	S	S	5/8	Moderado
Pulsatelli et al.	N	S	S	S	N	N	S	S	5/8	Moderado
Goel et al.	S	S	S	S	N	N	S	S	6/8	Baixo

Foi observado que Sun, Li, Pan, Arraes e Goel *et al.* apresentavam baixo risco de viés, enquanto que Gao, Chen, Park, Alibaz-Oner, Kong, Pulsatelli *et al.* apresentavam moderado risco de viés.

5.4 CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NESTA REVISÃO

As características principais dos artigos incluídos na revisão sistemática encontram-se na Tabela 1. A data de publicação dos estudos selecionados ocorreu entre os anos de 2006 e 2021. A maioria dos estudos foram desenvolvidos na China, e outros ocorreram na Turquia, Coreia, Brasil, Itália e Índia. O banco de dados que mais registrou os artigos foi o EMBASE. O tamanho da amostra dos estudos variou de 61

a 519 pessoas (n total= 1888). A maioria dos estudos especificou a média das idades de cada grupo, que variou de 24 a 40.6 anos. Sete dos estudos apresentavam grupo controle. Todos os estudos avaliaram pacientes de ambos os sexos, porém, em todos a predominância de participantes do sexo feminino era maior.

Tabela 1- Características gerais dos estudos incluídos nessa revisão sistemática.

Autor	Ano	País	Tamanho da amostra	Média das idades (anos)	Sexo (M/H)
Park <i>et al.</i>	2006	Coréia	61 (46)	33.3 (ATa), 34.1 (ATi), 33.3 (CS)	57/4
Alibaz-Oner <i>et al.</i>	2015	Turquia	93	40.6 (AT), 38.1 (CS)	83/10
Pan <i>et al.</i>	2016	China	31	Dado não disponível	Dado não disponível
Arraes <i>et al.</i>	2016	Brasil	72	35 (ATa), 32 (ATi), 32 (ATp)	66/6
Kong <i>et al.</i>	2016	China	90	39.3 (AT), 31.8 (CS), 38.2 (LES)	69/21
Pulsatelli <i>et al.</i>	2017	Itália	63	42 (AT), 33 (CS)	50/13
Goel <i>et al.</i>	2017	Índia	32	24 (ATa), 32 (ATi)	299/3
Gao <i>et al.</i>	2018	China	419	32.7 (ATa), 35.3 (ATi), 38 (CS)	298/121
Sun <i>et al.</i>	2019	China	80	31	Dado não disponível
Li <i>et al.</i>	2020	China	428	31.8 (ATa), 31.8 (ATi)	393/35
Chen <i>et al.</i>	2021	China	519	32 (ATa), 31 (ATi)	427/92

ATa= AT ativa, ATi= AT inativa, ATp= AT possivelmente ativa, CS= Controle saudável, M= mulheres, H= homens.

5.5 IL-6 NA AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE EM ARTERITE DE TAKAYASU

Cada um dos autores utilizou um dos instrumentos já validados para avaliação de atividade de doença como padrão-ouro para determinar o perfil de cada paciente com AT e comparou níveis de IL-6 com tais instrumentos. As características de cada estudo em relação à comparação da IL-6 com os escores de atividade bem como a descrição dos participantes de cada estudo estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2- IL-6 na avaliação da atividade em AT.

Autor	Grupo estudado	Avaliação de atividade de doença	Níveis de IL-6 (pg/mL)	Resultados	Significância estatística
Park <i>et al.</i>	49 AT- 34 ATa, 15 ATi; 12 CS	Critérios de Kerr	54.3±21.2 ATa 14.7±5.5 ATi 3.21±1.0 CS	Aumentado em AT versus CS e ATa versus ATi	Presente
Alibaz-Oner <i>et al.</i>	51 AT- 8 ATa 43 ATi; 42 CS	ITAS-2010	200.8 ± 436 ATa 154.1 ± 554 ATi 64.3 ± 156.8 CS	Aumentado em AT versus CS e ATa versus ATi	Presente em AT vs. CS, mas ausente em AT vs ATi
Pan <i>et al.</i>	21 ATa; 12 CS	Critérios de Kerr	22.06 ± 14.37 ATa 1.57 ± 0.18 CS	Aumentado em ATa versus CS	Presente em AT vs. CS
Arraes <i>et al.</i>	36 AT- 14 ATa, 11 ATi, 11 ATP	Critérios de Kerr	9.15 ATa 2.48 ATi 8.48 ATP 1.74 CS	Aumentado em AT versus CS e ATa versus ATi	Presente
Kong <i>et al.</i>	50 AT; 20 CS	Kerr e ITAS	14.61 ± 17.46 AT 1.09 ± 1.32 CS 5.78 ± 3.03 LES	Aumentado em AT versus CS	Presente em AT vs CS mas não relata em ATa vs ATi
Pulsatelli <i>et al.</i>	33 AT; 30 CS	Kerr e ITAS	Dado não disponível	Aumentado em AT comparado a CS	Presente em AT vs CS mas ausente em ATa vs ATi
Goel <i>et al.</i>	32 AT- 15 ATa, 17 ATi	ITAS e ITAS-A	18.2 ATa 9.6 ATi	Aumentado em ATa versus ATi, sem SE	Ausente
Gao <i>et al.</i>	184 AT- 88 ATa, 96 ATi; 235 CS	Critérios de Kerr	9.20 ± 4.75 ATa 5.32 ± 3.16 ATi 4.77 ± 2.51 CS	Aumentado em AT versus CS e ATa versus ATi	Presente
Sun <i>et al.</i>	40 AT- 28 ATa, 12 ATi, 40 CS	Critérios de Kerr modificado	11.7 ± 10.4 ATa 5.7 ± 6.1 pg/ml ATi	Aumentado em ATa versus ATi	Presente
Li <i>et al.</i>	428 AT- 188 ATa, 240 ATi	Critérios do autor, BVAS	21.2 ± 42.3 ATa 7.4 ± 36.7 ATi	Aumentado em ATa versus ATi	Presente
Chen <i>et al.</i>	519 AT- 406 ATa, 113 ATi	Critérios de Kerr	5.7 ATa 3.7 ATi	Aumentado em ATa versus ATi	Presente

ATa= Arterite de Takayasu ativa, ATi= Arterite de Takayasu inativa, ATP= Arterite de Takayasu possivelmente ativa, CS= controle saudável, LES= Lúpus Eritematoso Sistêmico.

O estudo de Park *et al.* objetivou investigar perfis séricos de citocinas inflamatórias em pacientes com AT e determinar suas correlações com atividade de doença, sendo que uma das citocinas medidas foi a IL-6. O estudo selecionou 49 pacientes com AT e 12 para o grupo controle saudável, sendo os primeiros classificados através dos critérios de Kerr como Arterite de Takayasu ativa- ATa (34 pacientes) e Arterite de Takayasu inativa- ATi (15 pacientes). Dentre os 34 classificados inicialmente como AT

ativa, 19 foram acompanhados para o restante do estudo, com a duração média de 10.9 ± 6.9 meses. No estudo, a remissão foi definida como ter doença estável por mais de 6 meses em pacientes que anteriormente encontravam-se em doença ativa.

Amostras sanguíneas foram obtidas de todos os pacientes e controles e a técnica ELISA foi realizada para obtenção da mensuração da IL-6 e outras citocinas. O PCR e VHS dos pacientes também foi medido no mesmo momento das citocinas. Os níveis médios de VHS em pacientes com doença ativa foram significativamente maiores do que em pacientes com doença inativa e controle ($p < 0,01$). Os níveis médios de IL-6 e IL-18 nos pacientes em doença ativa foi também significativamente maior do que naqueles com doença inativa ($p < 0,05$). As mudanças nos níveis de VHS entre estados de doença ativa e remissão não correlacionaram-se bem com os níveis de IL-6 (23).

Alibaz-Oner et al. objetivou em seu estudo investigar perfis de diversas moléculas pró e anti-inflamatórias em pacientes com AT. O estudo teve uma duração média de 19 meses e incluiu 51 pacientes com AT e 42 controles saudáveis. Para a classificação dos pacientes em ATa e ATi, foi utilizado o ITAS-2010, avaliado em cada paciente no baseline e por 4-6 meses de seguimento, tendo 8 dos 51 paciente sido classificados como ATa. Amostras séricas foram obtidas de todos os pacientes no *baseline* e nas visitas subsequentes. ELISA foi utilizada para medir os níveis da IL-6, PCR, VHS e as outras citocinas, sendo todas medidas ao mesmo tempo. O estudo demonstrou que os níveis séricos de IL-6 foram significativamente maiores em pacientes com AT ($p = 0.036$). Além disso, os níveis de IL-6 foram também maiores em pacientes com ATa comparados com ATi, porém, não houve significância estatística. O autor relatou que não houve correlações entre idade, duração da doença e tratamento (incluindo corticoides) e citocinas séricas. Apenas a IL-18 correlacionou-se com os níveis de PCR (24).

O estudo de Pan et al. Teve como objetivo analisar os níveis séricos de IL-9 e células Th9 em pacientes com AT. Porém, o estudo mediu ainda diversas outras citocinas, incluindo a IL-6. O estudo, que teve 23 meses de duração, incluiu 21 pacientes do sexo feminino com AT e 12 controles saudáveis. O instrumento de avaliação de atividade de doença utilizado para classificar os pacientes com AT foram os critérios

de Kerr. Amostras de sangue foram colhidas de ambos os grupos para avaliação, sendo a técnica utilizada para medir os níveis de IL-6 e as outras citocinas a citometria de fluxo. O autor observou que nos pacientes com AT os níveis de IL-6 foram maiores do que no grupo controle ($p= 0.037$). Além disso, foi relatado que os níveis de IL-9 correlacionaram-se positivamente com a VHS no pacientes com AT ($p=0.015$), mas não foi descrita a correlação da IL-6 (25).

Arraes et al. objetivou em seu estudo avaliar a captação de 18F-fluordesoxiglicose (18F-FDG) na tomografia por emissão de pósitrons- tomografia computadorizada (PET-CT). Adicionalmente, avaliou também diferentes citocinas e metaloproteinases da matriz (MMP) em pacientes com AT e as possíveis associações com atividade de doença. Dentre as citocinas avaliadas no estudo, há a IL-6. O autor utilizou como padrão ouro para classificar a atividade de doença dos pacientes os critérios de Kerr. Os participantes do estudo foram submetidos a avaliação clínica, laboratorial e de imagem durante um período de 20 dias. Dentre os participantes, 34 eram pacientes com AT, sendo 14 com doença ativa e 11 com doença inativa. Os 11 pacientes restantes apresentaram níveis anormais de VHS E PCR ($VHS \geq 40\text{mm/h}$ e/ou $PCR \geq 10\text{mg/dL}$) sem sinais e sintomas de AT ativa ou novas lesões angiográficas e foram considerados com doença possivelmente ativa. O grupo controle foi constituído de 36 indivíduos sem nenhuma doença. Amostras de sangue foram coletadas de todos os pacientes e controles para medição de citocinas, MMPs, VHS e PCR, a técnica ELISA foi utilizada para quantificar PCR e VHS e a medida do IL-6 e as outras citocinas foram medidas com kits LUMINEXMilipex. O estudo observou que os pacientes com doença ativa apresentaram maiores níveis de PCR e VHS do que pacientes com doença inativa. Além disso, os pacientes com doença possivelmente ativa apresentaram níveis significativamente maiores de PCR do que pacientes considerados em remissão além de uma tendência a possuir o VHS mais elevado.

Os pacientes com AT apresentaram níveis maiores de IL-6 ($p<0.001$) que o grupo controle. Os níveis de IL-6 foram maiores no grupo ATa e ATp comparados aos grupos ATi ($p<0.0001$). Além disso, os níveis de IL-6 correlacionaram-se com VHS ($p=0.005$) e PCR ($p<0.001$) (26).

No estudo de Kong et al., o objetivo proposto foi de investigar subconjuntos de células T e perfis de citocinas em pacientes com AT não tratados e o mecanismo imunopatológico subjacente. O estudo teve uma duração de 5 anos e dispôs da participação de 50 pacientes com AT não tratados e 40 controles, sendo eles 20 saudáveis e 20 com LES sem realizar tratamento. A atividade de doença dos pacientes com AT foi avaliada através do ITAS e critérios de Kerr. De acordo com os critérios de Kerr de atividade, 45 pacientes com AT estavam na fase ativa e os 5 restantes na inativa.

No estudo foram coletadas amostras séricas de todos os pacientes e realizada a técnica ELISA para mensuração de IL-6 e outras citocinas inflamatórias. Após análise das amostras, foi relatado que os níveis médios de IL-6 foram expressivamente mais elevados em pacientes com AT comparados aos controles saudáveis ($p < 0.05$). O estudo ainda analisou biópsias de tecido aórtico, onde foram encontradas amostras de IL-6 nas três camadas do vaso de todos os pacientes com AT (27). Porém, o estudo não relatou o valor de p em relação aos níveis séricos de IL-6 em ATa versus ATi.

Pulsatelli et al. em seu estudo investigou níveis séricos de IL-6 e do receptor solúvel de IL-6 (sIL-6R) em pacientes com vasculites de grandes vasos e sua relação com atividade de doença. O estudo cursou com uma duração média de 7 anos e analisou concomitantemente grupos de pacientes com AT e com Arterite de Células Gigantes (ACG), sendo o grupo AT constituído de 33 pacientes. Um grupo de 30 controles saudáveis foi utilizado para comparação com o grupo AT. Os pacientes foram classificados de acordo com atividade de doença através do ITAS juntamente com critérios de Kerr. Na primeira visita, 11 dos 33 pacientes encontravam-se em doença ativa e foram acompanhados laboratorialmente num período de seguimento de 18 meses, sendo que 2 deles não estavam em tratamento. Amostras de sangue foram coletadas de todos os pacientes e controles saudáveis em tubos sem anticoagulantes. Os níveis de IL-6 e IL-6R foram avaliados por meio da técnica ELISA. Os níveis de PCR e VHS foram medidos no mesmo ponto em que as citocinas inflamatórias. No baseline, ambos os níveis de IL-6 e sIL-6R encontravam-se elevados em relação aos controles saudáveis ($p < 0.0001$). Adicionalmente, os níveis de IL-6 correlacionaram-se com PCR e VHS ($p < 0.001$, $p < 0.005$) nos pacientes com AT. Nos pacientes com AT,

os níveis de IL-6 foram significativamente aumentados em ambas as fases ativa e inativa. Porém, não houve significância estatística na comparação dos grupos ATa e ATi (28).

Goel et al. estudou citocinas pró e anti-inflamatórias representando diferentes vias de células T-auxiliares em amostras sanguíneas de pacientes com AT asiáticos e avaliou suas associações com atividade de doença. 32 pacientes foram recrutados para o estudo. Dentre eles, 15 foram classificados em doença ativa e 17 em doença inativa. O instrumento de avaliação utilizado para fazer a distinção entre as duas fases foi o ITAS-2010. Apenas pacientes com atividade de doença indubitável foram incluídos no estudo. Durante o seguimento do estudo os pacientes foram classificados como responsivos e não responsivos. Os responsivos estavam com a doença ativa no início mas atingiram doença estável durante o seguimento. Os pacientes não responsivos encontravam-se em doença ativa no início e foram incapazes de atingir doença estável ou tinham doença estável no início e tiveram uma recaída em doença ativa ao longo do seguimento. Amostras sanguíneas foram coletadas de todos os participantes no início e no seguimento e as citocinas foram mensuradas através da técnica ELISA. O estudo relatou que no início o grupo ATa obteve maiores níveis de PCR e VHS e IL-6 comparado ao grupo ATi, mas não foi obtida significância estatística ($p= 0.3447$). No seguimento, 12 pacientes foram classificados com responsivos e 4 como não responsivos. Os responsivos tiveram diminuição das citocinas pró-inflamatórias que foram medidas em 2 momentos, mas nenhuma delas obteve significância estatística ($p= 0.285$). Os níveis de IL-6 aumentaram em não responsivos nas visitas de seguimento, porém, devido ao número de pacientes muito pequeno ($n=4$), o autor não realizou análise estatística neste grupo.

O estudo ainda realizou correlação de citocinas com PCR e VHS, tendo a IL-6 uma boa correlação com PCR e VHS no baseline ($p<0.05$, e $p<0.005$) (28).

O estudo de Gao et al. investigou se o polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) dos genes de IL-6 e IL-10 e suas expressões estariam associadas com AT numa população chinesa do tipo Han. O estudo ocorreu em cerca de 4 anos e incluiu 184 pacientes com AT e 235 controles saudáveis. A atividade de doença dos pacientes

com AT foi determinada por meio dos critérios de Kerr, sendo 88 pacientes definidos em fase ativa e 96 em fase inativa estável. Além de analisar o DNA genômico e extração de RNA dos pacientes, o estudo coletou amostras sanguíneas de todos os pacientes e controles para análise dos níveis de citocinas IL-6 e IL-10. Nenhuma reatividade cruzada significativa ou interferência foi observada durante a coleta das amostras. Após análise, foi observado que os níveis de IL-6 no grupo AT foi significativamente maior que no grupo controle saudável ($p = 0.024$). Além disso, os níveis de IL-6 no grupo ATa também encontravam-se mais elevados do que em ATi ($p = 0.043$) (29).

Sun et al objetivou avaliar o papel do YKL-40 como um biomarcador de atividade de doença em pacientes com AT. Porém, seu estudo avaliou concomitantemente outras substâncias, dentre elas a IL-6. O estudo teve um seguimento de 6 meses e recrutou um total de 40 pacientes com AT e 40 controles saudáveis que faziam visitas com uma frequência mensal. O instrumento de avaliação de atividade de doença utilizados nos pacientes com AT foram os critérios de Kerr modificados, que incluem na avaliação a presença de achados positivos em angiorressonância magnética, ao invés de angiografia tradicional. Dentre os pacientes, 28 foram classificados como ATa e 12 como ATi. Amostras séricas de todos os participantes foram colhidas no início do estudo e nos 6 meses de seguimento e os níveis séricos da IL-6 foram determinados através da técnica ELISA. O estudo demonstrou que os pacientes do grupo ATa obtiveram níveis significativamente maiores de IL-6 do que ATi ($p < 0.01$) na visita inicial. Para análise no seguimento, os pacientes foram divididos em 4 grupos de acordo com a pontuação no escore de Kerr modificado: pontuação ≤ 1 ($n = 12$), pontuação= 2 ($n=14$) e pontuação= 3 ($n= 9$) e pontuação= 4 ($n=5$). Nos pacientes com maiores pontuações, maiores níveis de IL-6 foram encontrados ($P < 0.01$) (30).

Li et al. visou através do seu estudo investigar a associação entre diferentes biomarcadores séricos e atividade de doença em AT. O estudo utilizou apresentações clínicas e exames com Doppler detectando alterações vasculares como padrão ouro para determinar a atividade de doença de cada paciente em cada visita. Também foi registrado no estudo o escore BVAS dos pacientes. No início, 188 foram classificados

como ATa e 240 como ATi. Os pacientes foram acompanhados a cada 1 e 3 a 6 meses de acordo com o estado da atividade de doença do paciente. Em cada visita, níveis de PCR, VHS, IL-6 e TNF- α foram medidos. Os pacientes classificados como ATa na primeira visita foram acompanhados 1 a 3 meses depois. Já os classificados como ATi foram acompanhados a cada 6 meses. Todos os pacientes tiveram avaliação vascular de imagem com Doppler na primeira visita e nas subsequentes. O estudo relatou níveis elevados de VHS e PCR e IL-6 em todos os pacientes com doença ativa na primeira visita. No seguimento do estudo, somente 152 pacientes do grupo ativo e 202 do grupo inativo foram acompanhados. Dentre os 152 pacientes do grupo ativo, 120 atingiram doença inativa no seguimento, e 106 dos 202 do grupo inicialmente inativo tiveram recaídas durante o seguimento. O estudo demonstrou ainda que níveis elevados de VHS, hsPCR e IL-6 estariam associados com possibilidade menor de atingir fase inativa em pacientes em fase ativa na primeira visita, bem como maior risco de apresentar uma recaída na doença em pacientes classificados com doença inativa na primeira visita. Assim, autor demonstrou significância estatística ao comparar os níveis de IL-6 entre ATa e ATi ($p= 0.003$) (31).

Chen et al. estudou o papel de proteínas do sistema complemento e outros biomarcadores, dentre eles a IL-6, para determinar doença ativa em pacientes com AT. O estudo durou cerca de 11 anos, contando com a participação de 519 pacientes. Os pacientes foram divididos em ATa e ATi através dos critérios de Kerr, sendo 406 definidos com doença ativa. As amostras sanguíneas de cada paciente foram obtidas na primeira visita. A técnica utilizada para análise da IL-6 no estudo foi de imunoenensaio quimioluminescente. O estudo demonstrou que os níveis séricos de IL-6 encontraram-se significativamente maiores no grupo ATa em relação em ATi ($p< 0.05$) (31).

6 DISCUSSÃO

A AT é uma doença crônica rara, de etiologia desconhecida, caracterizada por um processo inflamatório em paredes de grandes vasos, principalmente a aorta e seus ramos e artérias pulmonares. A maioria dos pacientes é diagnosticado entre os 25 e

35 anos, e embora a doença possa acometer ambos os sexos, as mulheres representam 75-95% dos casos. O prognóstico é relacionado com o curso progressivo e presença de complicações arteriais graves como coarctação atípica de aorta, perda de complacência vascular, regurgitação de válvula aórtica devido a aortite, estenose de artéria renal. AVE e AIT (6,9).

Dos 11 artigos, 8 fizeram a comparação dos níveis de IL-6 entre ATa e ATi, tendo sido observado um maior nível no grupo ATi em relação a ATa em todos os estudos. Porém, Alibaz-Oner e Goel relataram não alcançar significância estatística. Dos 7 estudos que incluíram grupo controle saudável, todos obtiveram um maior nível de IL-6 nos grupos AT e ATa em relação a CS, tendo sido também estatisticamente significativo em todos os estudos.

Savioli et al analisou em sua revisão a evidencia do papel de diversas citocinas e quimiocinas como biomarcadores em AT. As principais citocinas pró-inflamatórias analisadas no estudo foram IL-1B, IL-6, IL-18 e TNFa. As principais quimiocinas pró-inflamatórias são CXCL8, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5 e CXCL1.

Assim como nesta revisão, no estudo de Savioli et al foi observado que a IL-6 é a citocina que mais reflete o status da doença e atividade na AT. A autora concluiu que todos os estudos selecionados que avaliaram os níveis plasmáticos de IL-6 demonstraram níveis maiores em pacientes com AT em comparação com CS. Além disso, na maioria dos artigos avaliados no estudo a doença ativa foi associada com maiores níveis de IL-6 do que em doença inativa, tendo apenas um estudo mostrado não mais que uma tendência a maior nível de IL-6 em doença ativa. Durante o follow-up, os níveis séricos de IL-6 reduziram significativamente ao longo da proximidade com a remissão. Os níveis séricos de IL-6 mostraram uma correlação moderada com PCR e VHS. Assim, o estudo sugeriu que a IL-6 seria a citocina central envolvida com a fisiopatologia da AT e o melhor biomarcador que reflete a atividade de doença, sendo fortemente produzida nas paredes das artérias dos pacientes com AT em doença ativa. Em seus resultados, as associações possíveis entre atividade de doença e AT níveis plasmáticos das outras citocinas analisadas foram menos claras do que a IL-6.

Tombetti et al em sua revisão propôs identificar biomarcadores confiáveis para diagnosticar, monitorizar e determinar o prognóstico de pacientes com vasculites de grandes vasos, como ACG e AT. Assim como nesta revisão, Tombetti et al observou que a IL-6 também se elevou em pacientes com AT ativa comparado com pacientes com AT inativa. Porém, há uma falta na literatura de estudos que comparem a sensibilidade e especificidade da IL-6 com a do PCR em detectar atividade de doença, provavelmente devido a uma correlação muito alta entre esses dois biomarcadores. Assim, Tombetti concluiu que a IL-6 teria utilidade diagnóstica, pouca utilidade prognóstica, razoável utilidade para monitorização e boa disponibilidade. Como desvantagem, a IL-6 apresentou-se com disponibilidade baixa comparados a outros biomarcadores.

Esta revisão apresentou algumas limitações. Em primeiro lugar, o fato de AT ser uma doença rara impactou no tamanho da amostra dos estudos, ocorrendo ausência de significância estatística em três dos estudos. Em segundo lugar, a maioria dos estudos incluiu pacientes com TA que estavam sob tratamento com corticosteroides. Este fato deve ser levado em consideração, já que a utilização de tais drogas poderia influenciar nos níveis de IL-6 dos participantes. Li et al descreveu que o tratamento dos seus pacientes em doença ativa e inativa foi individualizado. Por isso, não foi possível considerar o impacto das drogas como uma variável explanatória, devido a variação das categorias de medicação, dosagens variadas e tamanho amostral limitado. Outra limitação foi a natureza dos estudos transversais, que possuem baixa evidência para determinar causalidade, assim como a duração do seguimento dos estudos longitudinais, que necessitavam de maior tempo para monitorar adequadamente o comportamento das citocinas medidas nos grupos estudados. Sabendo que os instrumentos de avaliação de atividade de doença possuem baixo grau de acurácia, a falta de padrão ouro que permitisse uma comparação mais adequada para avaliar a atividade de doença dos pacientes também se mostrou como uma limitação nos estudos inclusos nessa revisão. Além disso, seis dos 11 estudos incluídos apresentaram um risco de viés considerável. Assim, os resultados dessa revisão sugerem que a IL-6 pode estar associada a atividade de doença em pacientes com

AT, mas estudos com maior tamanho amostral, melhores características metodológicas e com um desenho de estudo que permita um maior tempo de acompanhamento dos pacientes são necessários.

7 CONCLUSÃO

Para concluir, os resultados dessa revisão sistemática sugerem que os níveis circulantes de IL-6 são significativamente aumentados em pacientes classificados como Arterite de Takayasu ativa em comparação a Arterite de Takayasu inativa e controles saudáveis. Assim, o IL-6 parece ser um marcador útil para detectar atividade de doença em AT. Maiores estudos prospectivos com maior tempo de seguimento e maior tamanho amostral seriam recomendados, porém, nesta revisão, ficou evidente que o IL-6 tem indicação para ser utilizado na prática clínica.

REFERÊNCIAS

1. Tann OR, Tulloh RMR, Hamilton MCK. Takayasu's disease: A review. *Cardiol Young*. 2008;18(3):250–9.
2. Keser G, Aksu K, Direskeneli H. Takayasu arteritis: an update. *TURKISH J Med Sci [Internet]*. 2018 [acesso em: 16 ago. 2021];48(4):681–97. Disponível em: <http://online.journals.tubitak.gov.tr/openDoiPdf.htm?mKodu=sag-1804-136>
3. Russo RAG, Katsicas MM. Takayasu Arteritis. *Front Pediatr [Internet]*. 2018 Sep 24;6. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2018.00265/full>
4. Direskeneli H, Aydın SZ, Merkel PA, Aydın SZ, Merkel PA, Omeract T, et al. Review Assessment of disease activity and progression in Takayasu ' s arteritis. 1990;86–91.
5. Savioli B, Abdulahad WH, Brouwer E, Kallenberg CGM, de Souza AWS. Are cytokines and chemokines suitable biomarkers for Takayasu arteritis? *Autoimmun Rev [Internet]*. 2017;16(10):1071–8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2017.07.023>
6. Kim ESH, Beckman J. Takayasu arteritis: Challenges in diagnosis and management. *Heart*. 2018;104(7):558–65.
7. De Souza AWS, de Carvalho JF. Diagnostic and classification criteria of Takayasu arteritis. *J Autoimmun*. 2014;48–49:79–83.
8. Maffei S, Renzo M Di, Bova G, Auteri A, Pasqui AL. Maffei2006_Article_TakayasuSArteritisARReviewOfThe. 2006;105–12.
9. Terao C, Yoshifuji H, Mimori T. Recent advances in Takayasu arteritis. *Int J Rheum Dis*. 2014;17(3):238–47.
10. Parra JR, Perler BA. Takayasu's disease. *Semin Vasc Surg*. 2003;16(3):200–8.
11. Sharma BK, Jain S, Suri S, Numano F. Diagnostic criteria for Takayasu arteritis. *Int J Cardiol*. 1996;54(S2):S141–7.
12. Sekiguchi M, Suzuki J ichi. An overview on Takayasu arteritis. *Heart Vessels*. 1992;7(1 Supplement):6–10.
13. Alibaz-Oner F, Direskeneli H. Update on Takayasu's arteritis. *Press Medicale [Internet]*. 2015;44(6):e259–65. Disponível em:

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2015.01.015>
14. Misra DP, Wakhlu A, Agarwal V, Danda D. Recent advances in the management of Takayasu arteritis. *Int J Rheum Dis*. 2019;22:60–8.
 15. Kerr G. Takayasu's Arteritis. *Current Science*. 1997.
 16. Direskeneli H, Aydin SZ, Merkel PA. Assessment of disease activity and progression in Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(1 SUPPL. 64):1–10.
 17. Aydin SZ, Yilmaz N, Akar S, Aksu K, Kamali S, Yucel E, et al. Assessment of disease activity and progression in Takayasu's arteritis with Disease Extent Index-Takayasu. *Rheumatology*. 2010;49(10):1889–93.
 18. Pulsatelli L, Boiardi L, Assirelli E, Pazzola G, Muratore F, Addimanda O, et al. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor are elevated in large-vessel vasculitis: a cross-sectional and longitudinal study. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35 Suppl 1(1):102–10.
 19. Calabrese LH, Rose-John S. IL-6 biology: Implications for clinical targeting in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2014;10(12):720–7. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2014.127>
 20. Uciechowski P, Dempke WCM. Interleukin-6: A Masterplayer in the Cytokine Network. *Oncol*. 2020;98(3):131–7.
 21. Hirano Headquarter T, Hirano T. Interleukin 6 in inflammation, autoimmunity and cancer [Internet]. 2020. Disponível em: <https://academic.oup.com/intimm/advance-article/doi/10.1093/intimm/dxaa078/6041650>
 22. Rayyan [Internet]. 2021. [Acesso em 20 ago. 2021]. Disponível em: <<https://www.rayyan.ai/>>.
 23. Park MC, Lee SW, Park YB, Lee SK. Serum cytokine profiles and their correlations with disease activity in Takayasu's arteritis. *Rheumatology*. 2006;45(5):545–8.
 24. Alibaz-Oner F, Yentür SP, Saruhan-Direskeneli G, Direskeneli H. Serum cytokine profiles in Takayasu's arteritis: search for biomarkers. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(2):8–11.
 25. Pan L li, Du J, Gao N, liao H, wan J, Ci W ping, et al. IL-9-producing Th9 cells

- may participate in pathogenesis of Takayasu's arteritis. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2016;35(12):3031–6. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-016-3399-2>
26. Arraes AED, de Souza AWS, Mariz HA, Silva NP, Torres ICG, Pinto PNV, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and serum cytokines and matrix metalloproteinases in the assessment of disease activity in Takayasu's arteritis. *Rev Bras Reumatol* [Internet]. 2016;56(4):299–308. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbre.2015.08.007>
 27. Kong X, Sun Y, Ma L, Chen H, Wei L, Wu W, et al. The critical role of IL-6 in the pathogenesis of Takayasu arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34:S21–7.
 28. Goel R, Kabeerdoss J, Ram B, Prakash JAJ, Babji S, Nair A, et al. Serum Cytokine Profile in Asian Indian Patients with Takayasu Arteritis and its Association with Disease Activity. *Open Rheumatol J*. 2017;11(1):23–9.
 29. Wen D, Zhou XL, Du X, Dong JZ, Ma CS. Association of interleukin-18 gene polymorphisms with Takayasu arteritis in a Chinese Han population. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(19):2315–20.
 30. Sun Y, Kong X, Wu S, Ma L, Yan Y, Lv P, et al. YKL-40 as a new biomarker of disease activity in Takayasu arteritis. *Int J Cardiol*. 2019;293:231–7.
 31. Chen R, Ma L, Lv P, Lin J, Li C, Yan Y, et al. Serum complement 3 is a potential biomarker for assessing disease activity in Takayasu arteritis. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):1–8.

ANEXOS

Anexo 1: Escore de Atividade de Vasculite de Birmingham (BVAS).

Paciente:	Data de nascimento:	Score total:
Avaliador:	Data da avaliação:	
Marque um item somente se for atribuível À vasculite ativa. Se não houver anormalidades numa seção, marque "nenhum" para aquele órgão/sistema.	Se todas as anormalidades são por conta de doença persistente (vasculite ativa que não é nova/pior nas últimas 4 semanas marque o quadrado "PERSISTENTE" no canto inferior direito	
Esta é a primeira avaliação do paciente? Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/>		
Nenhum <input type="radio"/> Doença ativa <input type="radio"/>	Nenhum <input type="radio"/> Doença ativa <input type="radio"/>	
1. Geral <input type="radio"/>		6. Cardiovascular <input type="radio"/>
Mialgia <input type="radio"/>		Perda de pulsos <input type="radio"/>
Artralgia/artrite <input type="radio"/>		Doença cardíaca valvar <input type="radio"/>
Febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ <input type="radio"/>		Pericardite <input type="radio"/>
Perda de peso $\geq 2\text{kg}$ <input type="radio"/>		Dor cardíaca isquêmica <input type="radio"/>
		Cardiomiopatia <input type="radio"/>
2. Cutâneo <input type="radio"/>		Insuficiência cardíaca congestiva <input type="radio"/>
Infarto <input type="radio"/>		7. Abdominal <input type="radio"/>
Púrpura <input type="radio"/>		Peritonite <input type="radio"/>
Úlcera <input type="radio"/>		Diarreia sanguinolenta <input type="radio"/>
Gangrena <input type="radio"/>		Dor abdominal isquêmica <input type="radio"/>
Outras vasculites cutâneas <input type="radio"/>		8. Renal <input type="radio"/>
		Hipertensão <input type="radio"/>
3. Membranas mucosas/olhos <input type="radio"/>		Proteinúria $>1+$ <input type="radio"/>
Úlceras bucais <input type="radio"/>		Hematuria ≥ 10 RBCs/hpf <input type="radio"/>
úlceras genitais <input type="radio"/>		Creatinina sérica 125-249 $\mu\text{mol/L}$ * <input type="radio"/>
Inflamação de anexos <input type="radio"/>		Creatinina sérica 250-499 $\mu\text{mol/L}$ * <input type="radio"/>
Proptose significativa <input type="radio"/>		Creatinina sérica ≥ 500 $\mu\text{mol/L}$ * <input type="radio"/>
Esclerite/episclerite <input type="radio"/>		Elevação de creatinina sérica $>30\%$ ou diminuição do clearance de creatinina $>25\%$ <input type="radio"/>
Conjuntivite/blefarite/ceratite <input type="radio"/>		* Só pode ser pontuado na primeira avaliação
Visão turva <input type="radio"/>		9. Sistema nervoso <input type="radio"/>
Perda visual súbita <input type="radio"/>		Cefaléia <input type="radio"/>
Uveíte <input type="radio"/>		Meningite <input type="radio"/>
Mudanças na retina <input type="radio"/>		Confusão orgânica <input type="radio"/>
(Vasculite/trombose/exsudato/ hemorragia) <input type="radio"/>		Convulsões (não hipertensivas) <input type="radio"/>
4. ORL <input type="radio"/>		Acidente vascular cerebral <input type="radio"/>
Corrimento nasal sanguinolento/ crostas/úlceras/granuloma <input type="radio"/>		Lesão de medula espinhal <input type="radio"/>
Envolvimento de seios paranasais <input type="radio"/>		Paralisia de nervo craniano <input type="radio"/>
Estenose subglótica <input type="radio"/>		Neuropatia periférica <input type="radio"/>
Perda auditiva condutiva <input type="radio"/>		Mononeurite múltipla <input type="radio"/>
Perda auditiva neurossensorial <input type="radio"/>		10. Outros <input type="radio"/>
		a. <input type="radio"/>
5. Tórax <input type="radio"/>		b. <input type="radio"/>
Sibilos <input type="radio"/>		c. <input type="radio"/>
Nódulos ou cavidades <input type="radio"/>		d. <input type="radio"/>
Derrame pleural/ infiltrado <input type="radio"/>		DOENÇA PERSISTENTE APENAS: (Marque aqui se todas as anormalidades ocorrem devido à doença persistente) <input type="checkbox"/>
Envolvimento endobronquial <input type="radio"/>		
Hemoptise maciça/hemorragia alveolar <input type="radio"/>		
Insuficiência respiratória <input type="radio"/>		

Anexo 2: Indian Takayasu's Arteritis Activity Score (ITAS2010).

ITAS2010 – Índice Indiano de Atividade da Arterite de Takayasu			
Assinalar os campos somente se a anormalidade estiver presente e for nova ou se tiver piorado nos últimos três meses.		Nome:	
Assinalar os campos somente se a anormalidade for atribuída a vasculite atual ativa.		Número da Unidade:	
		Data da Visita:	
		Investigador:	
1. SISTÊMICA		<i>Presente</i>	
Nenhuma	<input type="checkbox"/>		
Mal-Estar/Perda Ponderal > 2 kg	<input type="radio"/>		
Mialgia/Artralgia/Artrite	<input type="radio"/>		
Cefaleia	<input type="radio"/>		
2. ABDOMINAL			
Nenhuma	<input type="checkbox"/>		
Dor Abdominal Intensa	<input type="radio"/>		
3. GENITURINÁRIA			
Nenhuma	<input type="checkbox"/>		
Aborto	<input type="radio"/>		
4. RENAL		<i>Presente</i>	
Nenhuma	<input type="checkbox"/>		
Hipertensão Diastólica > 90	<input type="checkbox"/>		
Hipertensão Sistólica > 140	<input type="radio"/>		
5. NEUROLÓGICA			
Nenhuma	<input type="checkbox"/>		
Acidente Vascular Cerebral	<input type="checkbox"/>		
Convulsão (não-hipertensiva)	<input type="radio"/>		
Síncope	<input type="radio"/>		
Vertigem/ontura	<input type="radio"/>		
6. CARDIOVASCULAR			
Nenhuma	<input type="checkbox"/>		
Sopro (ver 6a)	<input type="checkbox"/>		
Diferença de Pulso (ver 6b)	<input type="checkbox"/>		
Nova Ausência de Pulso (ver 6c)	<input type="checkbox"/>		
Claudicação (ver 6d)	<input type="checkbox"/>		
Carotidinia	<input type="checkbox"/>		
Insuficiência Aórtica	<input type="radio"/>		
Infarto do Miocárdio/Angina	<input type="radio"/>		
Cardiomiopatia/Insuficiência Cardíaca	<input type="radio"/>		
		6a. Sopro	E D
		Carótida	<input type="radio"/>
		Subclávia	<input type="radio"/>
		Renal	<input type="radio"/>
		6b. Diferença de Pulso e de Pressão Arterial	
		Presente	<input type="radio"/>
		6c. Nova Ausência de Pulso	
		Carotídeo	<input type="radio"/>
		Subclávio	<input type="radio"/>
		Braquial	<input type="radio"/>
		Radial	<input type="radio"/>
		Femoral	<input type="radio"/>
		Poplíteo	<input type="radio"/>
		Tibial Posterior	<input type="radio"/>
		Pedioso	<input type="radio"/>
		6d. Claudicação	
		Membro superior	<input type="radio"/>
		Membro inferior	<input type="radio"/>
OUTRAS MANIFESTAÇÕES VASCULÍTICAS			
EXAMES LABORATORIAIS		a) Ativa	
VHS	PCR	b) Doença ativa em baixo grau	
Posturação dos Itens:		c) Inativa	
<input type="checkbox"/> = 0	<input type="radio"/> = 1	NOVOS EXAMES DE IMAGEM	
<input type="checkbox"/> = 2		Não Sim (se sim, especifique: _____)	
<p>Cálculo do ITAS2010: Somar todos os pontos. Se, na seção cardiovascular, estiverem assinalados tanto o círculo emoldurado quanto o(s) círculo(s), é necessário somá-los todos (ver Glossário).</p> <p>Cálculo do ITAS.A: Calcular todos os índices clínicos do ITAS2010 e somar o índice das provas de função a seguir da seguinte maneira:</p> <p>a) VHS: somar 0 para VHS < 20 mm/h; 1 para VHS 21-39 mm/h; 2 para VHS 40-59 mm/h; e 3 para VHS ≥ 60 mm/h.</p> <p>b) PCR: somar 0 para PCR < 5 mg/dl; 1 para PCR 6-10 mg/dl; 2 para PCR 11-20 mg/dl; e 3 para PCR > 20 mg/dl.</p>			
<small>Formulário ITAS2010. M. E. Sotomayor, E. Miaz, D. Darda & P. A. Bocca. Março de 2010. Formulário ITAS.A. Três Outubro de 2012.</small>			

Anexo 3: DEI.Tak

DEI.Tak- Disease Extent Index for Takayasu's Arteritis		Nome do paciente:	
Marque o item apenas se a anormalidade está presente (novo ou pior dentro de 6/12), com a duração para cada sintoma. Marque o item apenas se a anormalidade é atribuída à vasculite atual.		Data da visita:	
		Investigador:	
PRESENTE duração		PRESENTE duração	
1. Sistêmico Nenhum <input type="checkbox"/> Mal-estar/perda de peso >2kg <input type="radio"/> Mialgia/artralgia/artrite <input type="radio"/> Cefaleia <input type="radio"/> Febre <input type="radio"/>		8. Abdome Nenhum <input type="checkbox"/> Dor abdominal forte <input type="radio"/> Diarreia sanguinolenta <input type="radio"/> Perfuração/infarto intestinal <input type="radio"/>	
2. Cutâneo Nenhum <input type="checkbox"/> Gangrena <input type="radio"/> Outras vasculites cutâneas <input type="radio"/>		<input type="radio"/> Opinião cirúrgica/testes <input type="radio"/> Vasculite ativa confirmada	
3. Membranas mucosas Nenhum <input type="checkbox"/> Presente <input type="radio"/>		9. Renal Nenhum <input type="checkbox"/> Hipertensão (sistólica >90) <input type="radio"/> "" (diastólica >140) <input type="radio"/> Proteinúria (>1+/0.2g/24H) <input type="radio"/> Hematúria (>1+/10RBC/ml) <input type="radio"/> Creatinina (125-249 µmol/L) <input type="radio"/> Creatinina (250-499 µmol/L) <input type="radio"/> Creatinina (>500 µmol/L) <input type="radio"/> Aumento >30% na creatinina ou queda >25% no clearance de creatinina <input type="radio"/>	
4. Olhos Nenhum <input type="checkbox"/> Visão turva <input type="radio"/> Perda visual súbita <input type="radio"/> Outro <input type="radio"/>		11. Sistema nervoso Nenhum <input type="checkbox"/> Demência/confusão orgânica <input type="radio"/> Convulsões (não hipertensivas) <input type="radio"/> AVC <input type="radio"/> Síncope <input type="radio"/> Lesão medular <input type="radio"/>	
5. ORL Nenhum <input type="checkbox"/> Presente <input type="radio"/>		12. Sistema genitourinário Nenhum <input type="checkbox"/> Impotência sexual <input type="radio"/> Abortos <input type="radio"/>	
6. Respiratório Nenhum <input type="checkbox"/> Tosse persistente <input type="radio"/> Dispneia/sibilos <input type="radio"/> Hemoptise/hemorragia <input type="radio"/> Insuficiência respiratória <input type="radio"/>			
<input type="radio"/> Radiologia torácica <input type="radio"/> Vasculite ativa confirmada			
7. Sistema cardiovascular Nenhum <input type="checkbox"/> Sopros (ver 7a) <input type="radio"/> Diferença nos pulsos (ver 7b) <input type="radio"/> Perda de pulso (ver 7c) <input type="radio"/> Perda de pulso com risco de perda de membro <input type="radio"/> Claudicação (ver 7d) <input type="radio"/> Carotidínia <input type="radio"/> Insuficiência aórtica <input type="radio"/> Dor pericárdica <input type="radio"/> Dor cardíaca isquêmica <input type="radio"/> Insuficiência cardíaca <input type="radio"/>		7a. Sopros Carotídeo <input type="radio"/> D <input type="radio"/> E <input type="radio"/> Vertebral <input type="radio"/> <input type="radio"/> Subclávio <input type="radio"/> <input type="radio"/> Renal <input type="radio"/> <input type="radio"/> Abdominal <input type="radio"/> <input type="radio"/> Inguinal <input type="radio"/> <input type="radio"/>	
		7b. Diferença em PA e pulsos Presente <input type="radio"/>	
		7c. Perda de pulso Carotídeo <input type="radio"/> <input type="radio"/> Subclávio <input type="radio"/> <input type="radio"/> Braquial <input type="radio"/> <input type="radio"/> Radial <input type="radio"/> <input type="radio"/> Femoral <input type="radio"/> <input type="radio"/> Poplíteo <input type="radio"/> <input type="radio"/> Tibial posterior <input type="radio"/> <input type="radio"/> Pedioso dorsal <input type="radio"/> <input type="radio"/>	
<input type="radio"/> Opinião cardiológica/testes <input type="radio"/> Vasculite ativa confirmada <input type="radio"/> Pericardite <input type="radio"/> Infarto/angina <input type="radio"/> Cardiomiopatia		7d. Claudicação Braço <input type="radio"/> Perna <input type="radio"/> Pescoço <input type="radio"/>	
12. Outros itens vasculares: VHS PCR		PGO (ativa/ persistente/ inativa):	