



**BAHIANA**  
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

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

**ANA LUISA SOUZA PEDREIRA**

**AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE DE DOENÇA EM ARTERITE DE TAKAYASU**

**TESE DE DOUTORADO**

**SALVADOR - BA**

**2024**

**ANA LUISA SOUZA PEDREIRA**

**AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE DE DOENÇA EM ARTERITE DE TAKAYASU**

Tese de doutorado 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 Doutora em Medicina e Saúde Humana.

Orientador: Prof. Dr. Mittermayer Barreto Santiago

SALVADOR - BA

2024

Para Francisco e Clara.

## AGRADECIMENTOS

Após a experiência do mestrado, pensei já conhecer os desafios da pós-graduação, começar o doutorado era um caminho natural que sempre almejei e me sentia preparada para traçá-lo. Era 2020, a alegria de descobrir a gestação da minha filha Clara seguiu-se, dois meses após, de medo e desesperança com a pandemia do coronavírus. Nesse momento, duvidei que conseguiria seguir com este sonho, mas Deus iluminou os meus próximos passos. À Ele agradeço e confio meu caminho e meu trabalho.

O primeiro passo foi a revisão sistemática e agradeço à aluna Marília Flores, seu empenho e dedicação foram fundamentais. Agradeço às amigas Adriane Paz pela ajuda com a documentação do comitê de ética e à Camila Cendon pela parceria em todo o processo de coleta dos dados. Agradeço à radiologista Adriana Matos pelos laudos e discussões das angiotomografias. À Isabela e Mariana do LAPIN pela análise dos níveis de IL-6, ao aluno Gabriel e aos estatísticos Artur, Thiago e Lenaldo por toda a ajuda com as tabelas e análises dos dados.

Ao meu professor e orientador Mittermayer Santiago, por ter sido o primeiro (e ainda hoje, o mais incrível) cientista que já conheci.

Ao meu esposo Ricardo, por tantas vezes me escutar e acolher nesse processo, por sempre acreditar em mim e estar ao meu lado nos melhores e piores momentos.

Aos meus filhos Francisco e Clara, sei que algumas memórias de suas tenras infâncias estarão marcadas pela minha ausência trabalhando ou estudando. Ao mesmo tempo, me emociono ao pensar que um dia poderão ler a dedicatória dessa tese e compreenderão a importância da ciência e da educação para mim e para o mundo. Meu amor por vocês é infinito.

Ao meu pai Célio, seu amor, proteção e exemplo me trouxeram até aqui. Carol, que viveu tudo isso antes de mim e me trouxe inspiração e coragem: agora somos irmãs doutoras. Mamãe, com certeza se estivesse aqui faria uma festa para comemorar e por isso eu também farei.

“Dans la vie, rien n’est à craindre, tout est  
à comprendre.”

Marie Curie

## **INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS**

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

HUPES - Hospital Universitário Professor Edgard Santos. Universidade Federal da Bahia. Salvador- Bahia.

LAPIM/ UFBA - Laboratório de pesquisa em Imunologia da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia. Salvador- Bahia.

## **EQUIPE**

Ana Luisa Souza Pedreira – doutoranda 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.

Adriana Matos – Médica Radiologista, Hospital Universitário Professor Edgar Santos.

Isabela Silva de Oliveira – Biomédica, Laboratório de pesquisa em Imunologia da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia.

Mariana de Menezes Pereira - Biomédica, Laboratório de pesquisa em Imunologia da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia.

Camila Duran – Médica Reumatologista, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Maria de Lourdes Castro Figueiroa - Médica Reumatologista, Hospital Universitário Professor Edgar Santos.

Anna Paula Oliveira – Médica Reumatologista, Hospital Universitário Professor Edgar Santos.

Marília Leite de Castro Flores – aluna do curso de Medicina, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Gabriel Nunez – aluno do curso de Medicina, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

## RESUMO

**Introdução:** Avaliar atividade de doença em arterite de Takayasu (AT) é um grande desafio e não existe um consenso na definição de atividade inflamatória (AI). Estudos prévios sugerem que a interleucina 6 (IL-6) é uma citocina central na fisiopatologia da AT e o biomarcador que melhor reflete a AI na parede do vaso. Neste estudo, comparamos níveis de IL-6 com critérios de atividade pelo *Indian Takayasu Clinical Arteritis Score* (ITAS) e avaliação por angiotomografia computadorizada (ATC). **Métodos:** Através de um estudo de corte transversal, foram avaliados pacientes com AT entre janeiro de 2022 a julho de 2023 oriundos de um ambulatório de referência em Salvador-Bahia. Todos os pacientes preencheram os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) de 2022 para AT. Foi realizada avaliação clínica, laboratorial e de imagem. Níveis de IL-6 foram medidos por ELISA e proteína C reativa (PCR) convencional por nefelometria. ATC de toda a aorta e ramos foi realizada e incluída para análise se o intervalo de realização foi menor que um ano do momento da coleta de sangue. Definiu-se AI pelo ITAS.A se o score foi > 5 e por ATC, se espessamento com realce pelo contraste foi encontrado em qualquer segmento arterial. Análise por regressão linear comparou níveis de IL-6 da amostra com AI-ATC e AI-ITAS. **Resultados:** Um total de 43 pacientes foi estudado. A idade média foi de 42 anos ( $\pm 13$ ), com 39 mulheres (90,7%), classificação angiográfica de Numano tipo V em 28 pacientes (65,1%) e mediana da PCR de 12.3mg/L (6,8-27,4). Uso de prednisona ocorreu em 18 (41,8%) dos pacientes, metotrexato em 22 (51.2%) e anti-TNF em 2 (4.6%). Vinte pacientes preencheram os critérios para atividade pelo ITAS (AI-ITAS) (46.5%) e 8 pacientes (18.6%) pela ATC. A média de IL-6 em pacientes com AI-ATC foi de  $8,5 \pm 5,6$ pg/ml, sendo 4,7pg/ml maior do que nos indivíduos não ativos pela ATC, ( $p:0,01$ ). Não houve associação com os níveis de IL-6 e AI-ITAS. **Conclusão:** Valores séricos de IL-6 foram estatisticamente maiores em pacientes com atividade pela ATC. Apesar de não existir padrão ouro para definição de atividade de doença, a combinação de IL-6 e parâmetros de imagem configura uma ferramenta promissora na definição de AI em AT e pode auxiliar no manejo desses pacientes.

**Palavras-chave:** Arterite de Takayasu; Interleucina-6; Angiotomografia; Atividade de doença.

## ABSTRACT

**Introduction:** Assessing disease activity in Takayasu arteritis (TA) is a significant challenge, and there is no consensus on the definition of inflammatory activity (IA). Previous studies suggest that interleukin 6 (IL-6) is a central cytokine in the pathophysiology of TA and the biomarker that best reflects IA in the vessel wall. In this study, we compared IL-6 levels with activity criteria by the Indian Takayasu Clinical Arteritis Score (ITAS) and evaluation by computed tomography angiography (CTA). **Methods:** A cross-sectional study evaluated patients with TA between January 2022 and July 2023 from a referral outpatient clinic in Salvador-Bahia. All patients met the 2022 American College of Rheumatology (ACR) criteria for TA. Clinical, laboratory, and imaging evaluations were performed. IL-6 levels were measured by ELISA and conventional C-reactive protein (CRP) by nephelometry. A CTA scan of the entire aorta and branches was performed and included for analysis if the interval between the tests was less than one year from blood collection. IA-ITAS was defined if the score was > 5 and by IA-CTA if contrast-enhanced thickening was found in any arterial segment. Linear regression analysis compared IL-6 levels of the sample with IA-CTA and IA-ITAS. **Results:** A total of 43 patients were studied. The mean age was 42 years ( $\pm$  13), with 39 women (90.7%), Numano angiographic classification type V in 28 patients (65.1%), and a median CRP of 12.3mg/L (6.8-27.4). Prednisone was used in 18 (41.8%) of the patients, methotrexate in 22 (51.2%), and anti-TNF in 2 (4.6%). Twenty patients met the criteria for IA-ITAS (46.5%) and 8 (18.6%) for IA-ATC. The mean IL-6 in patients with IA-ATC was  $8.5 \pm 5.6$  pg/ml, 4.7 pg/ml higher than in individuals not active by ATC ( $p$ : 0.01). There was no association between IL-6 levels and IA-ITAS. **Conclusion:** Serum IL-6 values were statistically higher in patients with IA-ATC. Although there is no gold standard for defining disease activity, the combination of IL-6 and imaging parameters represents a promising tool for AI definition in TA and may aid in managing these patients.

**Key words:** Takayasu arteritis; Interleukin 6; Angiotomography; Disease activity.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> - Critérios de Classificação da Arterite de Takayasu do Colégio Americano de Reumatologia, 2022 .....	19
<b>Figura 2</b> - Representação da Classificação angiográfica de Numano. ....	20
<b>Figura 3</b> - Representação esquemática da classificação angiográfica em clusters..	20
<b>Figura 4</b> - Versão traduzida para o português do ITAS2010. ....	29
<b>Figura 5</b> - Valores de IL-6 versus atividade pela ATC .....	38
<b>Figura 6</b> - Regressão linear: IL-6 versus atividade pelo ITAS-PCR.....	38

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Características gerais da amostra.....	33
<b>Tabela 2</b> - Exames laboratoriais em pacientes com Arterite de Takayasu .....	34
<b>Tabela 3</b> - Alterações em exames de angiotomografia computadorizada de aorta e seus ramos .....	35
<b>Tabela 4</b> - Valores médios de IL-6 por subgrupo de pacientes com Arterite de Takayasu .....	36
<b>Tabela 5</b> - Distribuição dos casos ativos pela IL-6 versus ativos pelo ITAS-PCR ....	36
<b>Tabela 6</b> - Distribuição dos casos ativos pela IL-6 versus os ativos pela ATC. ....	36
<b>Tabela 7</b> - Distribuição dos casos ativos pelo ITAS-PCR versus ativos pela ATC. ..	37
<b>Tabela 8</b> - Regressão Linear dos valores médios de IL-6 e as variáveis de atividade pela ATC e ITAS-PCR. ....	37
<b>Tabela 9</b> - Medicamentos em uso na amostra de pacientes com Arterite de Takayasu .....	39
<b>Tabela 10</b> - Perfil de Comorbidades na amostra de pacientes com Arterite de Takayasu. ....	40

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AT	Arterite de Takayasu
ACG	Arterite de Células Gigantes
ACR	Colégio Americano de Reumatologia
ACR/EULAR	American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism
ARM	Angiorressonância Magnética
ATC	Angiotomografia Computadorizada
BVAS	Birmingham Vasculitis Activity Score
DP	Desvio-Padrão
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
FDG-PET	Tomografia por Emissão de Pósitrons com Fluordesoxiglicose marcada
HUPES/UFBA	Hospital Universitário Professor Edgard Santos
IC	Intervalo de confiança
IL1	Interleucina 1
IL-18	Interleucina 18
IL-2R	Receptor de interleucina-2
IL-6	Interleucina 6
ITAS	Indian Takayasu Clinical Activity Score
MIP	Projeção de Intensidade Máxima
NIH	National Institute of Health
PCDT	Protocolo de Diretrizes Clínicas e Terapêuticas
PCR	Proteína C-reativa
PGA	Physician Global Assessment
PTX-3	Pentraxina-3
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SUV	Standardized Uptake Value
TAIDAI	Takayasu's Arteritis Integrated Disease Activity Index
TB	Tuberculose
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
VEGF	Fator de Crescimento do Endotélio Vascular

VHS                      Velocidade de Hemossedimentação  
VRT                      Volume Rendering Technique

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	14
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	16
<b>2.1</b>	<b>Objetivos primários</b> .....	16
<b>2.2</b>	<b>Objetivos secundários</b> .....	16
<b>3</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	17
<b>3.1</b>	<b>Arterite de Takayasu, conceitos básicos e avaliação de atividade de doença</b> .....	17
<b>3.2</b>	<b>Biomarcadores séricos</b> .....	21
3.2.1	Interleucina 6 .....	22
3.2.2	Outros biomarcadores .....	23
<b>3.3</b>	<b>Parâmetros de imagem</b> .....	24
3.3.1	Angiotomografia Computadorizada .....	25
<b>3.4</b>	<b>Escores de atividade de doença</b> .....	25
3.4.1	Novos escores compostos de atividade .....	26
<b>4</b>	<b>CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	28
<b>4.1</b>	<b>Desenho do estudo</b> .....	28
<b>4.2</b>	<b>População, critérios de Inclusão e Exclusão</b> .....	28
<b>4.3</b>	<b>Procedimentos para coleta de dados</b> .....	28
4.3.1	Dados dos pacientes .....	28
4.3.2	Avaliação da atividade da doença .....	29
4.3.3	Exames laboratoriais realizados .....	30
4.3.4	ATC <i>multi slice</i> de vasos do pescoço, aorta torácica e aorta abdominal e seus ramos. ....	31
<b>4.4</b>	<b>Análise estatística</b> .....	31
<b>4.5</b>	<b>Aspectos Éticos</b> .....	32
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	33
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	41
<b>7</b>	<b>LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS</b> .....	45
<b>8</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	46
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	47
	<b>ANEXOS</b> .....	52

## 1 INTRODUÇÃO

Arterite de Takayasu (AT) é uma doença inflamatória crônica, idiopática, caracterizada por um processo inflamatório granulomatoso na parede de grandes vasos, principalmente aorta e seus ramos. (1) A maioria dos pacientes é diagnosticada 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 valva aórtica devido a aortite, estenose de artéria renal e acidente vascular encefálico (AVE).(2,3) Mensurar a atividade inflamatória na AT é um grande desafio e atualmente é avaliada por meio da associação da situação clínica com exames laboratoriais e de imagem.

Exames de imagem são utilizados para diagnóstico e acompanhamento da doença, especialmente a angiografia não invasiva por meio de angiotomografia computadorizada (ATC) e angiorressonância magnética (ARM). Embora sejam úteis para avaliação da morfologia da parede do vaso, a interpretação de vasculite ativa pode ser difícil, apresentando discordância entre diferentes avaliadores.(4) Mais recentemente, a tomografia por emissão de pósitrons com fluordesoxiglicose (FDG-PET) tem sido realizada no intuito de quantificar o processo inflamatório vascular apresentando boa performance, no entanto, com alto custo e pouca disponibilidade na maioria dos centros. (5)

A velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C-reativa (PCR) são marcadores laboratoriais inflamatórios clássicos e frequentemente utilizados, apesar de não terem se mostrado sensíveis e/ou específicos o suficiente para monitorar a atividade de doença. Já foi demonstrado em estudos prévios que pacientes com AT podem apresentar níveis elevados de PCR mesmo sem novas lesões vasculares, e, por outro lado, pacientes considerados em remissão clínica e laboratorial podem apresentar progressão de lesões vasculares em exames de imagem. Além disso, a VHS está elevada em mais de 50% dos pacientes considerados em remissão.(2, 6)

Assim, não há um marcador laboratorial específico que seja amplamente utilizado e que reflita uma inflamação vascular significativa em curso. (7) A interleucina 6 (IL-6) é uma citocina pleiotrópica que abrange um amplo espectro de atividades biológicas relacionadas a regulação da inflamação, proliferação celular, imunomodulação, hematopoiese e tumorigênese. Além disso, estudos indicam que a IL-6 pode desempenhar um papel importante na angiogênese relacionada a inflamação. (8)

Nas últimas décadas, surgiram evidências sobre a atuação da IL-6 em diversas doenças inflamatórias, como artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil sistêmica e vasculites de grandes vasos, como arterite de células gigantes (ACG) e AT. Essas evidências foram reforçadas pela introdução do primeiro agente biológico anti-IL6, o tocilizumabe, desenvolvido para bloquear a sinalização do IL-6 via ligação ao seu receptor específico. (9)

Escores compostos foram desenvolvidos ao longo dos anos com objetivo de auxiliar na identificação de atividade de doença em AT. Em 1994 foram publicados os critérios de Kerr, englobando sintomas clínicos, VHS e achados angiográficos. Em 2005, foi publicado o escore turco DEI.Tak (Disease Extent Index for Takayasu Arteritis) apenas com achados clínicos e ênfase em manifestações cardiovasculares, e em 2010 o escore indiano ITAS 2010 (Indian Takayasu Activity Score) e sua versão ITAS-A, agregando manifestações clínicas e laboratoriais (VHS ou PCR), com tradução validada para o português. (10-13)

Apesar de, em geral, apresentarem boa sensibilidade, são pouco específicos, principalmente em determinar se a sintomatologia ou achado do exame físico estão relacionados à atividade inflamatória ou dano sequelar do vaso.

Neste cenário de dúvidas e necessidades não atendidas no manejo da AT, aprofundar o estudo de atividade de doença utilizando biomarcadores séricos como a IL-6 e comparando sua performance com exames de imagem e escores clínicos justificaram o desenvolvimento dessa pesquisa.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivos primários**

Testar a hipótese de que os níveis séricos de IL-6 em uma amostra de pacientes com AT, correlaciona-se com o escore ITAS-A PCR.

Testar a hipótese de que os níveis séricos de IL-6 em uma amostra de pacientes com AT, correlaciona-se com os achados de atividade na angiotomografia da aorta e seus ramos.

### **2.2 Objetivos secundários**

- Descrever o perfil clínico, laboratorial e angiográfico de uma amostra de pacientes com diagnóstico de AT em Salvador- BA.
- Descrever o perfil de comorbidades e medicações em uso de uma amostra de pacientes com diagnóstico de AT em Salvador- BA.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 Arterite de Takayasu, conceitos básicos e avaliação de atividade de doença

AT é uma vasculite de grandes vasos, granulomatosa, de origem idiopática que envolve preferencialmente a aorta e seus ramos proximais. A inflamação crônica da parede arterial pode resultar em estenose, oclusão, dilatação ou formações aneurismáticas. (1)

A doença tem predomínio em mulheres jovens de origem asiática, mas ocorre mundialmente com variáveis taxas de incidência (0,3 a 40 casos por milhão, ao ano). Como a apresentação clínica é heterogênea e muitas vezes inespecífica, o atraso diagnóstico é comum.

Em relação à etiopatogenia, estudos imuno-histoquímicos sugerem que a imunidade celular desempenha papel chave, no entanto, os antígenos capazes de ativar e desencadear a geração de linfócitos T autorreativos, permanecem desconhecidos.(14)

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. (15)

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.(16)

Acerca dessa possível relação particularmente me debrucei durante o mestrado com a publicação de dois artigos (17, 18) e, ainda como fruto do aprofundamento nesse campo de estudo, foi aceito recentemente um artigo de dados retrospectivos acerca

de tuberculose latente e ativa em nossa amostra de pacientes com AT que encontra-se em anexo nessa tese. (ANEXO 1)

No tocante ao quadro clínico, o curso da AT é classicamente dividido em três fases. 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 carotidinia que se apresenta como dor cervical, ou, podendo causar, ainda, 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. Existem diversas apresentações clínicas possíveis no momento do diagnóstico de AT e os pacientes não progridem sequencialmente através dessas três fases, as quais normalmente se sobrepõem.(19)

Em 1990, o Colégio Americano de Reumatologia (ACR) publicou os primeiros critérios de classificação para AT, e recentemente, em 2022, esses critérios foram revisitados refletindo os maiores avanços na compreensão da doença incluindo o advento de novos exames de imagem. Sabemos que critérios de classificação, ao contrário de critérios diagnósticos, tem como objetivo apenas garantir uma população mais homogênea para inclusão em estudos clínicos, e não devem ser únicos parâmetros norteadores no diagnóstico. (20)

## Figura 1 - Critérios de Classificação da Arterite de Takayasu do Colégio Americano de Reumatologia, 2022

### 2022 AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY / EULAR CLASSIFICATION CRITERIA FOR **TAKAYASU ARTERITIS**

#### CONSIDERATIONS WHEN APPLYING THESE CRITERIA

- These classification criteria should be applied to classify the patient as having Takayasu arteritis when a diagnosis of medium-vessel or large-vessel vasculitis has been made
- Alternate diagnoses mimicking vasculitis should be excluded prior to applying the criteria

#### ABSOLUTE REQUIREMENTS

Age $\leq$ 60 years at time of diagnosis	
Evidence of vasculitis on imaging <sup>1</sup>	

#### ADDITIONAL CLINICAL CRITERIA

Female sex	+1
Angina or ischemic cardiac pain	+2
Arm or leg claudication	+2
Vascular bruit <sup>2</sup>	+2
Reduced pulse in upper extremity <sup>3</sup>	+2
Carotid artery abnormality <sup>4</sup>	+2
Systolic blood pressure difference in arms $\geq$ 20 mm Hg	+1

#### ADDITIONAL IMAGING CRITERIA

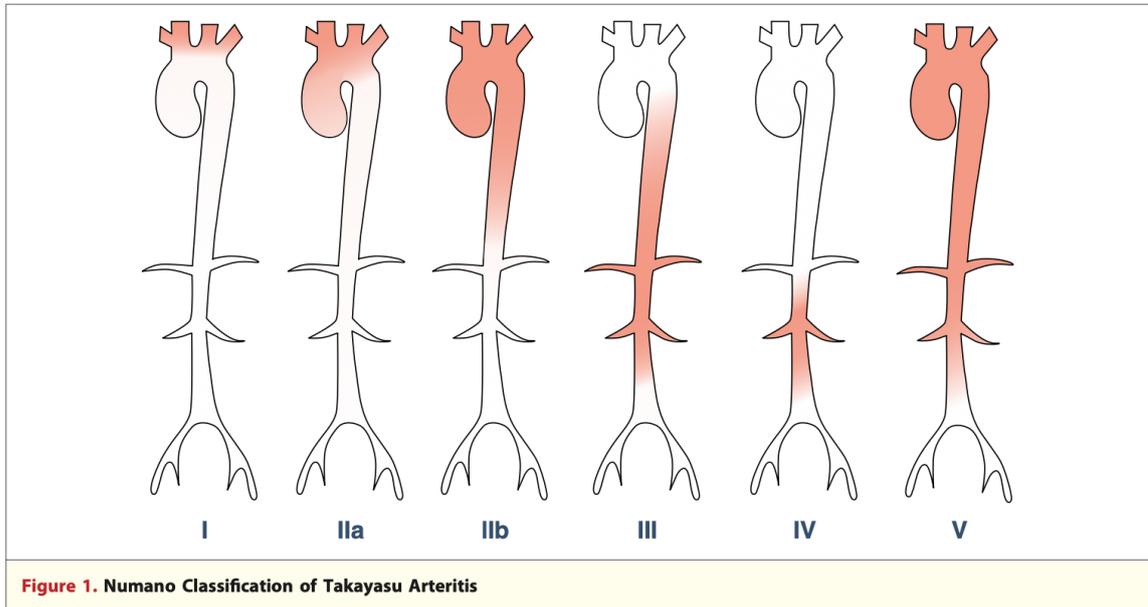
Number of affected arterial territories (select one) <sup>5</sup>	
One arterial territory	+1
Two arterial territories	+2
Three or more arterial territories	+3
Symmetric involvement of paired arteries <sup>6</sup>	+1
Abdominal aorta involvement with renal or mesenteric involvement <sup>7</sup>	+3

**Sum the scores for 10 items, if present. A score of  $\geq$  5 points is needed for the classification of **TAKAYASU ARTERITIS**.**

Fonte: (20)

Considerando a heterogeneidade da distribuição das lesões vasculares em AT, foram propostos ao longo dos anos, sistemas de classificação angiográfica da doença, sendo o mais utilizado a classificação de Numano, que agrupa os pacientes em seis subtipos de acordo com a Figura 2. Mais recentemente, com o intuito de atualizar essa classificação com um maior tamanho amostral e representação de outras populações, foi proposta uma nova divisão em 3 *clusters* principais (Figura 3), após análise de dados de 806 pacientes com AT da Índia e da América do Norte. (21, 22)

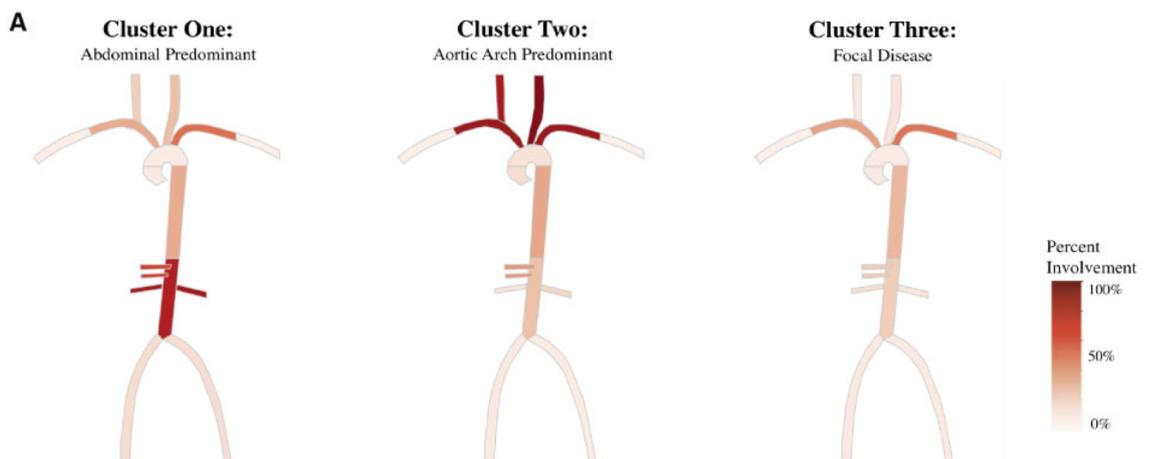
**Figura 2 - Representação da Classificação angiográfica de Numano.**



Fonte: (21, 23)

Legenda: Tipo I: ramos do arco aórtico. Tipo IIa: aorta ascendente, arco aórtico e seus ramos. Tipo IIb: aorta ascendente, arco aórtico e ramos, aorta 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.

**Figura 3 - Representação esquemática da classificação angiográfica em *clusters***



Fonte: (22)

Legenda: Cluster 1: predomínio de aorta abdominal. Cluster 2: predomínio de arco aórtico. Cluster 3: doença focal.

Além dos desafios na classificação e diagnóstico, um ponto crucial é a dificuldade de definição de atividade de doença. Não existem biomarcadores específicos e, no geral, o acesso ao tecido arterial para análise histopatológica é extremamente difícil e raro. Por isso, dependemos fortemente de modalidades de imagem para diagnosticar e monitorar os pacientes.

As orientações sobre o manejo terapêutico em AT são frequentemente extraídas de estudos observacionais e retrospectivos. Dada a raridade da doença, há uma escassez de ensaios clínicos randomizados (ECR) a partir dos quais se possam extrapolar estratégias terapêuticas definitivas. No entanto, com o passar dos anos as opções terapêuticas baseadas apenas em corticoterapia e imunossupressores convencionais como metotrexato e azatioprina vem se ampliando, dando espaço gradual ao uso de imunobiológicos como anti-TNFs e inibidores do receptor da IL-6, em casos refratários. (24)

A doença pode resultar em morbidade significativa, incluindo acidente vascular cerebral, insuficiência valvar, claudicação de membros, hipertensão renovascular e ruptura de aneurismas.

### **3.2 Biomarcadores séricos**

Os reagentes de fase aguda como VHS e PCR, são usados com frequência na avaliação complementar de pacientes com AT. No entanto sabe-se que até 50% dos pacientes com AT não apresentam níveis elevados de VHS ou PCR, mesmo durante períodos de doença clinicamente ativa. Da mesma forma, os níveis de PCR podem apresentar resultados discordantes, além de não refletirem totalmente a atividade da doença em pacientes que recebem tratamento com tocilizumabe. (19, 25)

Um outro importante problema na interpretação desses resultados consiste no fato de que níveis de VHS e PCR podem permanecer persistentemente elevados numa proporção considerável (até 40%) de pacientes com AT. (26)

### 3.2.1 Interleucina 6

A IL-6 consiste em uma proteína de 4 hélices e 184 aminoácidos e configura-se como uma citocina essencial na imunidade inata, desempenhando um amplo conjunto de funções fisiológicas tradicionalmente associadas à defesa do hospedeiro, regulação, proliferação e diferenciação de células imunológicas. (9, 27)

Os principais produtores de IL-6 são os monócitos e 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 quanto após estimulação. (28)

A produção de IL-6 mediada por processos inflamatórios e infecções são induzidas por estimulação de células via interleucina 1 (IL-1) ou TNF- $\alpha$ , 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 inflamatórias crônicas, autoimunes, além do desenvolvimento de tumores. (29)

Estudos recentes também destacam o papel pró-aterogênico da IL-6 em doenças cardiovasculares, devido ao envolvimento das vias da imunidade inata ligadas a IL-1 e IL-6 nos processos relacionados a iniciação, progressão e ruptura aguda da placa aterosclerótica.

O papel da IL-6 na fisiopatologia das vasculites de grandes vasos é amplamente reconhecido, sendo o aumento da produção dessa citocina já demonstrado em vários estudos tanto em AT (30, 31) como em ACG (32, 33), o que culminou com ensaios clínicos randomizados com administração do tocilizumabe (inibidor do receptor de IL-6) como estratégia terapêutica para essas condições. (34, 35).

No entanto, a aplicabilidade do uso de níveis séricos de IL-6 para avaliação de atividade de doença em AT não havia sido sistematicamente estudada. Uma extensa revisão de literatura acerca do papel da IL-6 como biomarcador de atividade de doença em AT foi realizada pelos autores, resultando em uma publicação, que se

encontra em anexo (ANEXO 2), assim como todo material suplementar do artigo publicado. (36)

Souza Pedreira, A. L., Leite de Castro Flores, M., & Barreto Santiago, M. (2024). **Interleukin 6 Levels and Disease Activity in Takayasu Arteritis: A Systematic Review With Meta-analysis.** *Journal of clinical rheumatology: practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*, 30(2), 58–64. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000002053>

Dez trabalhos principais foram incluídos em nossa revisão sistemática, avaliando ao todo 1825 pacientes com AT, classificados como ativos ou inativos de acordo com escores clínicos. Foi realizada meta-análise dos dados encontrados. Os níveis séricos de IL-6 aumentaram a depender da atividade da doença como segue: controles saudáveis (CS) 3,08 pg/ml (intervalo de confiança [IC] de 95%, 0,88–5,28), AT inativa: 7,21pg/ml (3,61–10,82) e AT ativa: 22,67 pg/ml (12,44–32,91) pg/mL. Pacientes com AT ativa apresentaram níveis mais elevados de IL-6 do que os CS (21,52 [IC 95%, –0,43 a 43,47]) e do que aqueles com AT inativa (16,69 [IC 95%, 5,32–28,06]), enquanto os níveis de IL-6 não foram diferentes entre CS e pacientes com AT inativa (3,62 [IC 95%, –13,18 a 20,42]). Como principal conclusão, essa revisão sistemática com meta-análise reforçou a utilidade da IL-6 como biomarcador de atividade de doença em AT. (36)

### 3.2.2 Outros biomarcadores

Apesar da ausência de biomarcadores específicos, ao longo dos anos, diversas moléculas têm sido estudadas com objetivo de tentar refletir a inflamação vascular vigente e auxiliar no diagnóstico, definição de atividade, monitoramento e prognóstico da AT.

A Interleucina 18 (IL-18) é uma citocina pró inflamatória produzida principalmente por células apresentadoras de antígenos vasculares que ativam as células Th1 e Th17 e encontra-se aumentada em pacientes com AT, no entanto, foi observada uma

importante sobreposição dos níveis de IL-18 entre pacientes com vasculites de grandes vasos e controles saudáveis o que dificulta sua aplicabilidade. (37, 38)

A Pentraxina-3 (PTX-3) é uma proteína de fase aguda sintetizada em locais de inflamação e seus níveis plasmáticos encontram-se elevados na AT, mas também em outras condições vasculares como aterosclerose e infarto agudo do miocárdio. (39)

Uma estratégia adotada nos estudos mais recentes consiste em análise de múltiplas citocinas em paralelo. Assim, foram encontrados níveis plasmáticos mais elevados de inibidor tecidual de metaloproteinases -1 (TIMP-1), P-caderina e metaloproteinase da matriz 9 (MMP-9) e níveis mais baixos de fator inibitório WNT 1 (WIF-1) no plasma de pacientes com AT em comparação aos controles saudáveis. (40)

Além disso, moduladores angiogênicos como o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), proteína 1 similar à quitinase-3 (YKL-40) e angiopietinas estão sendo estudados como marcadores de remodelamento arterial. (41)

Atualmente, o uso destas moléculas na prática clínica é limitado devido à sua disponibilidade restrita, à falta de estudos suficientes que suportem a sua validade e aos custos associados. (37)

### **3.3 Parâmetros de imagem**

Uma vez que alterações vasculares na AT podem ocorrer quando a doença é considerada clinicamente quiescente, está formalmente recomendada a realização de exames de imagem não invasivos de rotina, especialmente a ATC, ARM, ou mais recentemente, a FDG-PET.

O intervalo ideal para a realização dos estudos de imagem ainda não é bem estabelecido na literatura e varia a cada 6 meses ou mais. Para pacientes com AT em aparente remissão clínica, mas com sinais de atividade em novos territórios vasculares (por exemplo, nova estenose ou novo espessamento de parede) na imagem, recomenda-se avaliar mudança no tratamento medicamentoso vigente. Os

achados sugestivos de atividade de doença na ATC ou ARM incluem edema vascular, realce pelo meio de contraste e aumento da espessura da parede, visto que estes podem resultar em danos luminiais ao longo prazo. Achados de atividade de doença pelo FDG-PET são definidos pela captação suprafisiológica de FDG na parede arterial. (42)

### 3.3.1 Angiotomografia Computadorizada

A ATC é um exame de imagem não invasivo que permite a representação precisa das alterações da parede vascular devido à resolução espacial e reformas multiplanares. A ATC permite visualização de alterações precoces da AT como espessamento de parede arterial, realce pelo contraste além de alterações mais tardias como alta atenuação ou calcificação arterial.

O espessamento mural concêntrico das artérias envolvidas é característico na AT e um sinal de duplo halo ou duplo anel é característico, consistindo em uma parede interna com baixa atenuação cercada por uma parede externa com alta atenuação, sendo visível na fase venosa. (43)

Embora a maior parte do sistema vascular arterial possa ser avaliada pela ATC, sua resolução espacial não permite imagem de pequenos vasos (<0,2mm). Além disso a ATC utiliza radiação ionizante e é necessária a aplicação do meio de contraste intravenoso, devendo ser evitada em pacientes com disfunção renal. (44)

## 3.4 Escores de atividade de doença

Os critérios de Kerr para atividade de doença são definidos pelo novo início ou agravamento de duas ou mais características: (i). características sistêmicas como febre ou alterações musculoesqueléticas (sem nenhuma outra causa identificada); (ii) VHS elevada; (iii) características de isquemia ou inflamação vascular, como claudicação de membros, pulso diminuído ou ausente, sopro, dor vascular (carotodínia), pressão arterial assimétrica nos membros superiores ou inferiores (ou ambos) e (iv) características angiográficas típicas. (1)

O BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) é um escore composto que avalia 56 características clínicas de 9 sistemas orgânicos que são atribuídas à vasculite ativa. Uma pontuação de 4 pontos ou mais foi considerada doença ativa, no entanto esse escore possui baixa performance para avaliação de vasculites de grandes vasos, sendo mais utilizado em vasculites de pequenos vasos. (45, 46).

O ITAS2010 (Indian Takayasu Clinical Activity Score) contém 44 recursos, 33 dos quais dizem respeito ao sistema cardiovascular. Sete itens principais são ponderados para pontuar 2. Somente novas manifestações ocorridas nos 3 meses anteriores são registradas. A pontuação de 2 ou mais é positiva para AT ativa (ATa). O escore composto ITAS2010-A combina a pontuação ITAS2010 com reagentes de fase aguda, como VHS e PCR; sendo que um escore ITAS2010-A de 5 pontos ou superior indica atividade da doença.(12)

Em 2019 o ITAS foi traduzido e validado para o português por um grupo de autores brasileiros, permitindo uso desse instrumento em nosso meio. O glossário utilizado encontra-se em anexo nesta tese (ANEXO 3).(13)

#### 3.4.1 Novos escores compostos de atividade

O uso de escores compostos para avaliar atividade de doença que combinam biomarcadores séricos com parâmetros de exames de imagem tem potencial crescente.

Em estudo realizado em 2022 os autores propõem um modelo que combina características laboratoriais como VHS, níveis do receptor de interleucina-2 (IL-2R) e achados de FDG-PET para avaliação de atividade de doença em AT. Foram analisados 91 pacientes submetidos ao PET em uma coorte chinesa, no total 64 pacientes (70,3%) apresentavam doença ativa. O novo modelo de avaliação de atividade é um escore combinado de VHS, índices de captação no PET (soma da SUV - Standardized Uptake Value) e IL-2R, o qual mostrou superioridade em relação à VHS e avaliação do escore de Kerr para determinar atividade de doença. (47)

Neste ano de 2024, o grupo do NIH (National Institute of Health) propôs um interessante escore nomeado TAIDAI (Takayasu's Arteritis Integrated Disease Activity Index) nos quais as avaliações clínicas, reagentes de fase aguda e achados do FDG-PET são pontuados de forma hierárquica e os achados são pontuados apenas quando presentes em combinações específicas. Dezesete sintomas clínicos foram pareados com anormalidades de imagens se o território vascular fosse correspondente à sintomatologia. Sintomas constitucionais só foram pontuados quando VHS>40mm e PCR>10 mg/L. Em uma coorte de 96 pacientes em um total de 204 visitas, o TAIDAI mostrou excelente sensibilidade (96,3%) e boa especificidade em comparação a avaliação clínica do médico. (48)

Estes estudos abrem fronteiras para uma discussão mais ampla sobre atividade de doença em AT com instrumentos que possam combinar de maneira mais precisa os achados laboratoriais com os achados de imagem.

## 4 CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo transversal, no qual foram incluídos pacientes com AT avaliados entre janeiro de 2022 e julho de 2023 e acompanhados no Ambulatório de Vasculites do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES/UFBA).

### 4.2 População, critérios de Inclusão e Exclusão

Critérios de inclusão: Pacientes maiores de 18 anos que preencheram os critérios de classificação de 2022 do *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism* (ACR/EULAR). (49)

Critérios de exclusão: Sobreposição com outras doenças reumatológicas imunológicas, neoplasias, incapacidade de realização de ATC de aorta e ramos (insuficiência renal ou alergia ao contraste iodado) e pacientes em uso de inibidor do receptor de IL-6 (tocilizumabe).

### 4.3 Procedimentos para coleta de dados

#### 4.3.1 Dados dos pacientes

Foram coletados da entrevista e prontuário eletrônico: dados demográficos, antropométricos, idade ao diagnóstico, tempo de doença, comorbidades, medicamentos em uso, exames laboratoriais de prontuário (colesterol e frações e VHS) dos últimos 6 meses. Em relação a classificação angiográfica de Numano foi realizada revisão dos exames de imagem descritos em prontuário desde o diagnóstico, em seguida confirmada a classificação de acordo com os achados da ATC. Também foi realizada classificação em 3 *clusters*. (21, 22)

4.3.2 Avaliação da atividade da doença

Foi utilizado o ITAS2010-A, traduzido para o português, sendo a pontuação calculada conforme glossário (ANEXO 3). Para todos os pacientes foi definido o uso do PCR como reagente de fase aguda: ITAS-PCR, e considerados ativos se ITAS-PCR>5. (13)

Figura 4 - Versão traduzida para o português do 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:	
<b>1. SISTÊMICA</b>		<i>Presente</i>	
Nenhuma	<input type="checkbox"/>		
Mal-Estar/Perda Ponderal > 2 kg	<input type="radio"/>		
Mialgia/Artralgia/Artrite	<input type="radio"/>		
Cefaléia	<input type="radio"/>		
<b>2. ABDOMINAL</b>			
Nenhuma	<input type="checkbox"/>		
Dor Abdominal Intensa	<input type="radio"/>		
<b>3. GENITURINÁRIA</b>			
Nenhuma	<input type="checkbox"/>		
Aborto	<input type="radio"/>		
<b>4. RENAL</b>		<i>Presente</i>	
Nenhuma	<input type="checkbox"/>		
Hipertensão Diastólica > 90	<input checked="" type="radio"/>		
Hipertensão Sistólica > 140	<input type="radio"/>		
<b>5. NEUROLÓGICA</b>			
Nenhuma	<input type="checkbox"/>		
Acidente Vascular Cerebral	<input checked="" type="radio"/>		
Convulsão (não-hipertensiva)	<input type="radio"/>		
Sincope	<input type="radio"/>		
Vertigem/tontura	<input type="radio"/>		
<b>6. CARDIOVASCULAR</b>			
Nenhuma	<input type="checkbox"/>		
Sopro (ver 6a)	<input checked="" type="radio"/>		
Diferença de Pulso (ver 6b)	<input checked="" type="radio"/>		
Nova Ausência de Pulso (ver 6c)	<input checked="" type="radio"/>		
Claudicação (ver 6d)	<input checked="" type="radio"/>		
Carotidínia	<input checked="" type="checkbox"/>		
Insuficiência Aórtica	<input type="radio"/>		
Infarto do Miocárdio/Angina	<input type="radio"/>		
Cardiomiopatia/Insuficiência Cardíaca	<input type="radio"/>		
		<b>6a. Sopro</b>	<b>E D</b>
		Carótida	<input type="radio"/> <input type="radio"/>
		Subclávia	<input type="radio"/> <input type="radio"/>
		Renal	<input type="radio"/> <input type="radio"/>
		<b>6b. Diferença de Pulso e de Pressão Arterial</b>	
		Presente	<input type="radio"/>
		<b>6c. Nova Ausência de Pulso</b>	
		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	<input type="radio"/> <input type="radio"/>
		<b>6d. Claudicação</b>	
		Membro superior	<input type="radio"/>
		Membro inferior	<input type="radio"/>



controles saudáveis. Todas as análises foram realizadas no Laboratório de Pesquisa em Imunologia da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia.

4.3.4 ATC *multi slice* de vasos do pescoço, aorta torácica e aorta abdominal e seus ramos.

Todos os pacientes incluídos realizaram o exame no setor de Radiologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos, em um período máximo de 1 ano do dia da coleta das amostras para dosagem de IL-6.

Aspectos técnicos: exames realizados utilizando-se a técnica *multi slice*, em equipamento de 64 detectores, com aquisição volumétrica das imagens durante a infusão endovenosa do meio de contraste organiodado não iônico, com colimação de 0,5 mm e posterior reconstruções multiplanares e tridimensionais pelas técnicas MIP (projeção de intensidade máxima) e VRT (volume rendering technique).

Para classificação do paciente como “ativo pela tomografia” era necessário a presença de espessamento com realce mural e captação tardia pelo meio de contraste em pelo menos um dos vasos selecionados.

Todos os laudos dos exames da ATC foram dados pela mesma radiologista com experiência na área e avaliados de maneira cega em relação a situação clínica e exames laboratoriais do paciente em questão.

#### **4.4 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 25.0 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 DP, e aquelas com distribuição não-normal, em mediana e intervalo interquartil (IIQ). 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. Para comparação foi utilizado o Teste Exato de Fischer. Para todas as análises univariadas foi estabelecido valor de  $p \leq 0,05$ . Para análise dos valores da IL-6 (variável contínua) e atividade pela imagem ou pelo ITAS2010-A (variáveis categóricas) foi realizado modelo de regressão linear.

#### **4.5 Aspectos Éticos**

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética (CAAE: 51979621.1.0000.0049) (ANEXO 4). Conforme as normas regulamentadoras de pesquisas em seres humanos da resolução 466 de 2012 do Conselho Nacional de Saúde, todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). (ANEXO 5)

## 5 RESULTADOS

Foram avaliados inicialmente um total de 62 pacientes, destes 43 preencheram os critérios de inclusão e não apresentaram nenhum critério de exclusão.

A Tabela 1 revela as características gerais dos pacientes incluídos no estudo. A média de idade foi de 42 anos ( $\pm 13$ ), enquanto a idade média ao diagnóstico foi de 33 anos ( $\pm 12$ ). A prevalência do sexo feminino ocorreu em 90,7% dos casos. Em relação a classificação angiográfica de Numano, 65,1% foram estratificados como classe V e 52,1% correspondiam ao *cluster* 2 de doença (predomínio de arco aórtico).

**Tabela 1 - Características gerais da amostra.**

<b>Características</b>	<b>N= 43 (%)</b>
<b>Idade*</b>	42 $\pm$ 13
<b>Idade ao diagnóstico*</b>	33 $\pm$ 12
<b>Sexo</b>	
Feminino	39 (90,7)
Masculino	4 (9,3)
<b>IMC*</b>	33 $\pm$ 41,8
<b>Cluster</b>	
1	12 (27,9)
2	22 (51,2)
3	9 (20,9)
<b>Hata</b>	
I	5 (11,6)
IIA	1 (2,3)
IIB	6 (14,0)
III	3 (7,0)
V	28 (65,1)

\*Média  $\pm$  Desvio-padrão

Legenda: IMC: índice de massa corpórea.

Em relação aos dados laboratoriais, a mediana do PCR (coletado no momento da entrevista) foi de 12,3mg/L, enquanto os dados de prontuário de VHS, LDL e HDL seguem abaixo na Tabela 2.

**Tabela 2** - Exames laboratoriais em pacientes com Arterite de Takayasu

<b>Exames</b>	<b>Md (IIQ)*</b>
<b>PCR</b>	12,3 mg/L (6,8 – 27,4)
<b>VHS</b>	20,0 mm (13,5 – 43,0)
<b>HDL</b>	52,0 (42,0 – 69,5)
<b>LDL**</b>	108,0 ± 39,3

\*Md – mediana e IIQ – intervalo interquartilico

\*\*Média ± Desvio-padrão

Legenda: PCR: proteína C reativa, VHS: velocidade de hemossedimentação, HDL: high density LDL: low density

A Tabela 3 detalha os achados da ATC de acordo com o vaso analisado. Foi encontrado espessamento de subclávias em 44,2% dos casos e estenose em subclávia esquerda em 25,6% dos pacientes. Espessamento em arco da aorta, aorta ascendente, descendente e abdominal ocorreu em 39,5%, 25,6%, 46,5% e 37,2%, respectivamente.

**Tabela 3 - Alterações em exames de angiotomografia computadorizada de aorta e seus ramos**

								N=43
Vasos	Estenose	Oclusão	Placas	Aneurisma	Ectasia	Realce	Espessamento	Acometimento bilateral
<b>Carótidas externas</b>	-	-	1 (2,3%)	-	-	-	-	1 (2,3%)
Direita	1 (2,3%)	-	-	-	-	-	-	-
Esquerda	1 (2,3%)	-	-	-	-	-	-	-
<b>Carótidas internas</b>	-	-	3 (7,0%)	-	-	-	2 (4,7%)	2 (4,7%)
Direita	2 (4,7%)	3 (7,0%)	-	-	-	-	-	-
Esquerda	3 (7,0%)	-	-	-	-	-	-	-
<b>Vertebrais</b>	-	-	-	-	-	-	-	-
Direita	-	-	-	-	-	-	-	-
Esquerda	-	1 (2,3%)	-	-	-	-	-	-
<b>Subclávias</b>	-	-	6 (14,0%)	-	-	1 (2,3%)	19 (44,2%)	7 (16,3%)
Direita	6 (14,0%)	4 (9,3%)	-	-	-	-	-	-
Esquerda	11 (25,6%)	10 (23,3%)	-	-	1 (2,3%)	-	-	-
<b>Axilares</b>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
<b>Arco da aorta</b>	3 (7,0%)	-	11 (25,6%)	-	-	2 (4,7%)	17 (39,5%)	-
<b>Aorta ascendente</b>	3 (7,0%)	-	10 (23,3%)	1 (2,4%)	1 (2,4%)	3 (7,1%)	11 (25,6%)	-
<b>Aorta descendente</b>	8 (18,6%)	-	12 (27,9%)	-	5 (11,6%)	2 (4,7%)	20 (46,5%)	-
<b>Pulmonar</b>	-	-	-	-	-	-	-	1 (2,3%)
Direita	1(2,3%)	-	-	-	-	-	-	-
Esquerda	2 (4,7)	-	-	-	-	-	-	-
<b>Aorta abdominal</b>	8 (18,6%)	4 (9,3%)	13 (30,2%)	2 (4,7%)	5 (11,6%)	2 (4,7%)	16 (37,2%)	-
<b>Íleofemoral</b>	-	-	7 (16,7%)	-	-	0 (0,0%)	1 (2,3%)	5 (11,6%)
Direita	-	4 (9,3%)	-	-	1 (2,3%)	-	-	-
Esquerda	-	4 (9,3%)	-	1 (2,3%)	-	-	-	-
<b>Renal</b>	-	-	2 (4,7%)	-	-	-	2 (4,7%)	1 (2,3%)
Direita	4 (9,3%)	3 (7,0%)	-	-	-	-	-	-
Esquerda	1 (2,3%)	1(2,3%)	-	-	-	-	-	-

<sup>1</sup>n (%)

Abaixo estão os resultados das análises do objetivo primário do estudo. Na Tabela 4 estão apresentados os valores médios de IL-6 por subgrupo. Em seguida, comparando a distribuição dos casos ativos pela IL-6 versus os casos ativos pelo escore ITAS-PCR, de forma categórica, não foi encontrada significância estatística (p=0,547), conforme evidenciado na Tabela 5.

**Tabela 4** - Valores médios de IL-6 por subgrupo de pacientes com Arterite de Takayasu

Valores de IL-6 (pg/ml)	(Média ± DP)
<b>Geral</b>	4,71 ± 4,44
<b>Ativos pelo ITAS: Sim</b>	5,12 ± 4,16
<b>Ativos pelo ITAS: Não</b>	4,36 ± 4,74
<b>Ativos pela ATC: Sim</b>	8,54 ± 5,60
<b>Ativos pela ATC: Não</b>	3,84 ± 3,70

Legenda: IL-6: interleucina-6; ITAS-PCR: Indian Takayasu Acitivity Score; ATC: angiogramia computadorizada; DP: desvio padrão.

**Tabela 5** - Distribuição dos casos ativos pela IL-6 versus ativos pelo ITAS-PCR

Ativos por IL-6	Ativos pelo ITAS-PCR		p
	Não	Sim	
Não	13 (59,1)	9 (40,9)	0,547
Sim	10 (46,7)	11 (52,4)	
<b>Total</b>	<b>23 (81,4)</b>	<b>20 (18,6)</b>	

Legenda: IL-6: interleucina-6; ITAS-PCR: Indian Takayasu Acitivity Score.

No entanto, comparando a distribuição dos casos ativos pela IL-6 versus os casos ativos pela ATC, de forma categórica, foi encontrada significância estatística ( $p=0,021$ ), o que é demonstrado na Tabela 5 a seguir.

**Tabela 6** - Distribuição dos casos ativos pela IL-6 versus os ativos pela ATC.

Ativos por IL-6	Ativos pela ATC		p
	Não	Sim	
Não	21 (48,8)	1 (2,3)	0,021
Sim	14 (32,6)	7 (16,3)	
<b>Total</b>	<b>35 (81,4)</b>	<b>8 (18,6)</b>	

Legenda: IL-6: interleucina-6; ATC: angiogramia computadorizada.

De maneira complementar realizamos a análise da independência entre atividade pelo ITAS-PCR e atividade pela ATC, não encontrando significância estatística, conforme a Tabela 6 abaixo.

**Tabela 7** - Distribuição dos casos ativos pelo ITAS-PCR versus ativos pela ATC.

ITAS-PCR	Ativo pela ATC		p
	Não	Sim	
Não	21 (48,8)	2 (4,7)	0,118
Sim	14 (32,6)	6 (14,0)	
<b>Total</b>	<b>35 (81,4)</b>	<b>8 (18,6)</b>	

Legenda: ITAS-PCR: Indian Takayasu Acitivity Score; ATC: angiotomografia computadorizada.

Por último, foi realizada a regressão linear utilizando os valores contínuos de IL-6 como desfecho, como demonstrado na tabela abaixo. O beta é a média da diferença no valor de IL-6 considerando as outras duas variáveis constantes. Ou seja, para pacientes ativos pela ATC a diferença média de IL-6 foi de 4,7pg/ml maior do que em pacientes não ativos ( $p=0,010$ ). O mesmo não aconteceu com pacientes ativos pelo ITAS-PCR onde o beta da IL-6 foi de 0,91pg/ml ( $p=0,5$ ).

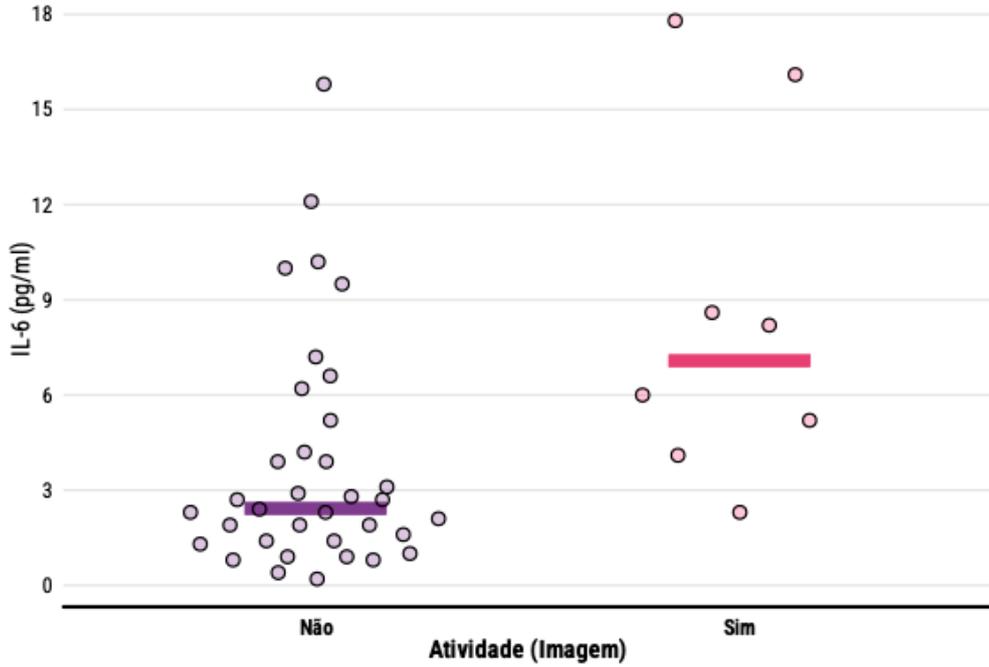
**Tabela 8** - Regressão Linear dos valores médios de IL-6 e as variáveis de atividade pela ATC e ITAS-PCR.

Características	Ativo por ATC			Ativo pelo ITAS-PCR		
	Beta	95% IC <sup>1</sup>	Valor p	Beta	95% IC <sup>1</sup>	Valor p
<b>Atividade</b>						
Não	—	—				
Sim	4,7	1,2 – 8,2	0,010			
<b>Atividade</b>						
Não				—	—	
Sim				0,91	-1,9 – 3,7	0,5

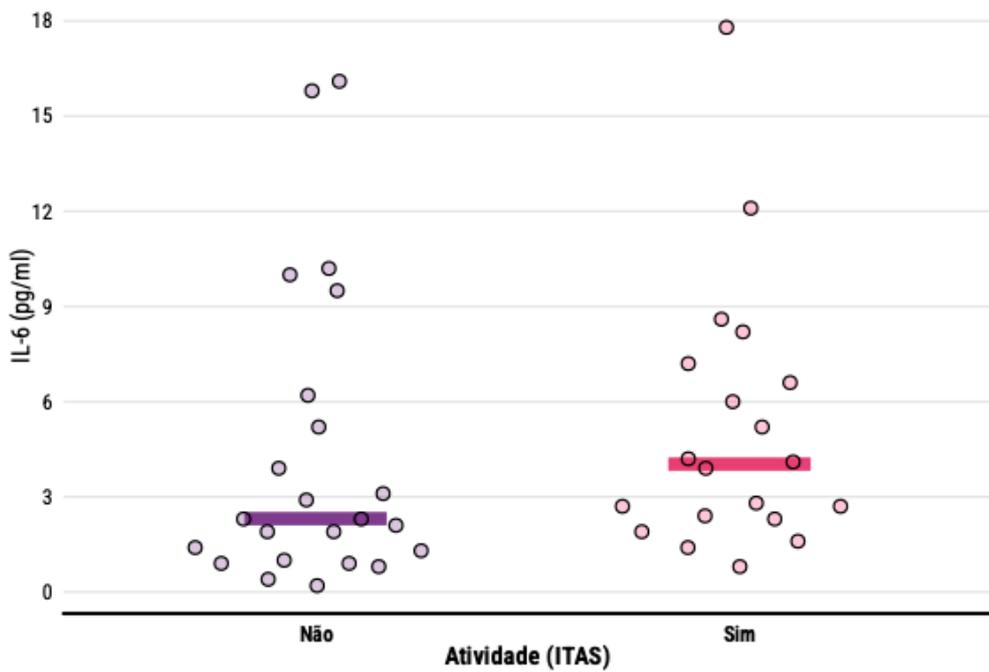
Legenda: IC: Intervalo de confiança; ATC: angiotomografia computadorizada, ITAS-PCR: Indian Takayasu Acitivity Score.

As figuras 5 e 6 que seguem são os *plots* que representam graficamente os dados apresentados na regressão linear.

**Figura 5 - Valores de IL-6 versus atividade pela ATC**



**Figura 6 - Regressão linear: IL-6 versus atividade pelo ITAS-PCR**



Na sequência apresentaremos os resultados dos objetivos secundários descritivos da amostra. Acerca dos medicamentos em uso, 41,8% dos pacientes estava em uso de prednisona com mediana de dose de 10mg/dia(5-20mg). Dentre os imunossupressores, o uso de metotrexato ocorreu em 51,2% dos pacientes, apenas 2 pacientes estavam em uso de anti-TNF e nenhum paciente em uso de anti-IL-6.

Cinquenta e cinco por cento dos pacientes estavam em uso de ácido acetilsalicílico (AAS) em nossa amostra. Os dados sobre as medicações em uso se encontram na tabela 3.

**Tabela 9 - Medicamentos em uso na amostra de pacientes com Arterite de Takayasu**

<b>Medicamentos</b>	<b>n (%)</b>
<b>Prednisona (pred)</b>	18 (41,8%)
<b>Dose média de pred (mg)*</b>	10 (5,0 – 20,0)
<b>AAS</b>	24 (55,8)
<b>MTX</b>	22 (51,2)
<b>Estatina</b>	19 (44,2)
<b>CLOP</b>	5 (11,6)
<b>ACO</b>	3 (7,0)
<b>MMF</b>	2 (4,7)
<b>LFN</b>	1 (2,3)
<b>GOL</b>	1 (2,3)
<b>IFX</b>	1 (2,3)

Legenda: AZA: azatioprina; MTX: metotrexato; LFN: lefunomida; MMF: micofenolato mofetil; GOL: golimumabe; IFX: infliximabe, AAS: ácido acetilsalicílico; CLOP: clopidogrel; ACO: anticoagulante oral.

No tocante às comorbidades dos pacientes, as mais prevalentes foram a hipertensão arterial em 33 casos (76,7%) e dislipidemia em 48,8%, com destaque para história de AVE em 18,6% dos pacientes.

**Tabela 10** - Perfil de Comorbidades na amostra de pacientes com Arterite de Takayasu.

<b>Comorbidades</b>	<b>n (%)</b>
<b>HAS</b>	33 (76,7)
<b>DLP</b>	21 (48,8)
<b>AVE</b>	8 (18,6)
<b>RENO</b>	6 (14,0)
<b>DCC</b>	5 (11,6)
<b>DM</b>	4 (9,3)
<b>DRC</b>	4 (9,3)
<b>IAM</b>	4 (9,3)
<b>ICC</b>	4 (9,3)
<b>TAB</b>	4 (9,3)
<b>HIPOT</b>	3 (7,0)
<b>TEP</b>	3 (7,0)
<b>HAP</b>	2 (4,7)

Legenda: HAS: hipertensão arterial; DM: diabetes mellitus; DLP: dislipidemia; DRC: doença renal crônica com taxa de filtração glomerular <70; RENO: hipertensão renovascular; AVE: acidente vascular encefálico; DCC: doença coronariana crônica; IAM: infarto agudo do miocárdio; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; HIPOT: hipotireoidismo; HAP: hipertensão arterial pulmonar; TEP: tromboembolismo pulmonar, TAB: tabagismo prévio ou ativo.

Por último, como parte dos nossos resultados, destaco que o abstract desse trabalho foi aceito na modalidade poster no Congresso Americano de Reumatologia (ACR Convergence 2024), a carta de aceite se encontra também em anexo (ANEXO 6).

## 6 DISCUSSÃO

Apesar de rara, a AT cursa com morbidade elevada em decorrência da progressão das lesões vasculares, acúmulo de danos aos órgãos e risco cardiovascular aumentado, visto que existem lacunas de parâmetros confiáveis para detecção de atividade de doença o que dificulta o diagnóstico e um manejo eficaz.

Uma série de estudos prévios sugere que a IL-6 é a citocina central envolvida com a fisiopatologia da AT e possivelmente o melhor biomarcador que reflete a atividade de doença, sendo fortemente produzida nas paredes das artérias dos pacientes com AT em doença ativa. (7) No entanto, essa ferramenta não tem sido amplamente utilizada na prática clínica, sendo as provas inflamatórias VHS e PCR, os principais parâmetros laboratoriais utilizados, apesar de não terem demonstrado sensibilidade e especificidade para tal.

Para embasar o estudo da IL-6 na AT, nosso primeiro passo foi conduzir a primeira revisão sistemática com meta-análise que agrupou os achados disponíveis na literatura de maneira mais clara e objetiva. Todos os estudos selecionados demonstraram níveis elevados de IL-6 em pacientes com AT em comparação com CS. No entanto, ao comparar os níveis de IL-6 entre CS e pacientes com AT inativa (ATi) concluímos que a IL-6 não é uma ferramenta útil para diferenciar CS e ATi. Por outro lado, a meta-análise foi positiva na comparação entre AT ativa (ATa) versus ATi, ressaltando o papel da IL-6 na avaliação da atividade de doença em indivíduos já diagnosticados com a doença.

Nossa amostra foi composta de 90% de mulheres com classificação angiográfica mais comum tipo V, seguida por IIb e I. Apesar de dispormos de raros estudos epidemiológicos no Brasil, o padrão predominante é o tipo V. (50) Acerca dos achados de ATC, estenose foi mais prevalente em subclávia esquerda assim como nos estudos prévios. Não encontramos alterações em artérias vertebrais e axilares na nossa amostra. A prevalência de casos de AVE foi de 18%, configurando um índice de morbidade elevado.

Foi constatada uma variabilidade importante entre a definição de AI a depender do parâmetro utilizado. Do total de 43 pacientes, 20 apresentaram critério de atividade pelo ITAS-PCR, 21 pacientes apresentaram IL-6 elevada em mais de 2 DP em relação aos controles e, por fim, 8 pacientes apresentaram achados de espessamento com realce pelo contraste na ATC configurando atividade pelo critério radiológico.

Dos pacientes que apresentaram realce, ou seja, critério de atividade pela ATC os principais locais foram: subclávias, arco da aorta, aorta ascendente, aorta torácica e abdominal.

Nas análises comparativas, a correlação positiva encontrada foi da atividade pela imagem versus atividade pela IL-6, ao usar a IL-6 como variável categórica ( $p=0,021$ ), mas também ao usar o valor de IL-6 como variável contínua através do modelo de regressão linear,

Consideramos que nossa estratégia de estabelecer o ponto de corte da IL-6 acima dos valores da média mais 2 DP em relação aos CS foi uma alternativa rígida, mas dessa maneira a chance de filtrar pacientes com real atividade inflamatória é maior. Assim como nosso critério de atividade por imagem foi robusto, pois apenas o espessamento arterial não configurou atividade se não estivesse acompanhado do realce e captação tardia pelo contraste na parede arterial.

Portanto, foi demonstrado que o estado de atividade pela imagem (ATC) foi associado com o valor da IL-6, já que indivíduos ativos pela imagem tinham, em média um valor de IL-6 4.7pg/ml (95% IC 1.2 – 8.2) maior que os indivíduos não ativos por imagem, padrão não visto quando avaliado atividade pelo ITAS-PCR.

Um ponto importante a ser explorado é porque a correlação da IL-6 foi positiva apenas para atividade por imagem e não pela atividade pelo ITAS-PCR. Nossa hipótese principal é de que a pontuação do ITAS relacionada aos achados de exame físico pode ser inconsistente, devido às limitações na construção do escore clínico.

Algumas críticas ao ITAS devem ser levantadas nesse momento, para melhor compreensão dos nossos resultados. Os achados do exame físico como alterações de pulso, sopros ou anormalidades na pressão arterial pontuam se considerados novos com relação aos últimos 3 meses. No entanto, na prática, é difícil determinar com precisão quando essas alterações de fato ocorreram, pois frequentemente os achados do exame vascular estão relacionados a sequelas vasculares e não à doença ativa em si. Em escores mais atuais de atividade como no TAIDAI, os achados de exame físico vascular não foram considerados, pois, segundo os autores, a interpretação se o novo achado representa doença ativa ou dano, e se realmente mudou significativamente ao longo do tempo é extremamente difícil. (48) Outro estudo revelou também que as pontuações do ITAS não diminuíram adequadamente em pacientes após terapia adequada já considerados como tendo doença inativa pelo índice PGA (Physician Global Assessment), fortalecendo a hipótese de que esse escore clínico pode superestimar a atividade em AT.(11)

Dos medicamentos em uso, apenas 2 pacientes estavam em uso de Anti-TNF e nenhum estava em uso de tocilizumabe (anti-IL-6R), apesar da presença na amostra de casos ativos por imagem e escore clínico. Isso demonstra que, apesar dos imunobiológicos já estarem descritos nas recomendações mundiais, a dificuldade de acesso regulamentado aos pacientes dos ambulatórios públicos é um grande entrave para o escalonamento da terapia imunossupressora. Atualmente não existe um protocolo de diretrizes clínicas e terapêuticas (PCDT) voltando para vasculites de grandes vasos que garanta a dispensação das medicações imunossupressoras em nosso país. Além disso, com a falta de um real consenso sobre atividade inflamatória na AT, as decisões terapêuticas tornam-se conseqüentemente prejudicadas.

Apesar dos estudos mais atuais elegerem o FDG-PET como o exame de imagem mais indicado na avaliação da atividade da AT, o alto custo e baixa disponibilidade dessa modalidade em nosso país, impossibilita o uso dessa ferramenta no cenário atual. Além disso, as manifestações de atividade inflamatória em AT são altamente heterogêneas e há confusão na interpretação dos achados.

A avaliação com base em técnicas de imagem nos permite ter uma visão mais próxima da atividade inflamatória, e quando utilizada em conjunto com testes laboratoriais e avaliação clínica global (não apenas em achados de exame físico vascular), pode melhorar as decisões terapêuticas na AT. Em nossa realidade, a ATC é o exame mais disponível, e se discutido com radiologista experiente, nos permite definir as principais alterações da AT em atividade, em especial o espessamento de parede artéria e realce pelo contraste. (51) Além disso, estudos prévios comparando a ATC com a arteriografia convencional como padrão ouro para AT, mostraram que a ATC apresenta sensibilidade e especificidade de 95% e 100% respectivamente, sendo um método extremamente confiável. (52)

Portanto, a combinação de achados clínicos relevantes, biomarcadores séricos como a IL-6 e achados de atividade pela ATC, apresenta, em nossa opinião, a alternativa mais factível para real avaliação da AI em AT.

## 7 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS

Em nosso artigo de revisão sistemática e meta-análise acerca do papel da IL-6 na atividade da AT, assim como em nosso experimento, não foi possível considerar o impacto das drogas, como uma variável explanatória, devido a variação das categorias de medicação e dosagens variadas.

Além disso, as principais limitações do nosso estudo incluem o tamanho amostral limitado e a impossibilidade logística da coleta simultânea da amostra para IL-6 no mesmo momento da ATC. Além disso, a falta de um *cut off* validado para IL-6 em AT é uma limitação importante, porém, isso acontece em todos os estudos acerca de biomarcadores séricos em AT.

Sabendo que os instrumentos de avaliação de atividade de doença possuem baixo grau de acurácia, a falta de padrão ouro que permita uma comparação mais adequada também se mostra como uma limitação para comparação com os resultados obtidos.

Nossa maior contribuição reside em combinar abordagens de avaliação de atividade de doença (imagem, biomarcador sérico e escore clínico), visto que escores combinados são a tendência mais promissora nesse cenário de difícil definição, com importância cada vez maior dos exames de imagem.

Como perspectiva, acreditamos que, diante de todos os biomarcadores séricos já descritos para atividade em AT, a IL-6 é principal interleucina que deverá ser usada em escores compostos, sendo possível, com estudos posteriores e maior número amostral, determinar um *cut off* para atividade em AT, o que aumentará seu uso e aplicabilidade na prática clínica.

## **8 CONCLUSÃO**

Níveis séricos de IL-6 correlacionaram-se com AT em atividade pela ATC em nossa amostra.

A combinação de biomarcadores séricos com exames de imagem e escores clínicos configuram a ferramenta mais promissora para avaliação da atividade de doença em AT.

## REFERÊNCIAS

1. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, Leavitt RY, Fauci AS, Rottem M, Hoffman GS. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med.* 1994;120(11):919-29.
2. Kim ESH, Beckman J. Takayasu arteritis: challenges in diagnosis and management. *Heart.* 2018;104(7):558-65.
3. Terao C, Yoshifuji H, Mimori T. Recent advances in Takayasu arteritis. *Int J Rheum Dis.* 2014;17(3):238-47.
4. Prieto-Gonzalez S, Garcia-Martinez A, Tavera-Bahillo I, Hernandez-Rodriguez J, Gutierrez-Chacoff J, Alba MA, et al. Effect of glucocorticoid treatment on computed tomography angiography detected large-vessel inflammation in giant-cell arteritis. A prospective, longitudinal study. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(5):e486.
5. Grayson PC, Alehashemi S, Bagheri AA, Civelek AC, Cupps TR, Kaplan MJ, et al. (18) F-Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography As an Imaging Biomarker in a Prospective, Longitudinal Cohort of Patients With Large Vessel Vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(3):439-49.
6. Direskeneli H, Aydin SZ, Merkel PA. Assessment of disease activity and progression in Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(1 Suppl 64):S86-91.
7. Savioli B, Abdulahad WH, Brouwer E, Kallenberg CGM, de Souza AWS. Are cytokines and chemokines suitable biomarkers for Takayasu arteritis? *Autoimmun Rev.* 2017;16(10):1071-8.
8. 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 103(1):102-10.
9. Calabrese LH, Rose-John S. IL-6 biology: implications for clinical targeting in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10(12):720-7.
10. 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):63.
11. Alibaz-Oner F, Aydin SZ, Akar S, Aksu K, Kamali S, Yucel E, et al. Assessment of Patients with Takayasu Arteritis in Routine Practice with Indian Takayasu Clinical Activity Score. *J Rheumatol.* 2015;42(8):1443-7.
12. Misra R, Danda D, Rajappa SM, Ghosh A, Gupta R, Mahendranath KM, et al. Development and initial validation of the Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010). *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(10):1795-801.

13. Fritsch S, Copes RM, Savioli B, de Aguiar MF, Ciconelli RM, Azevedo VF, de Souza AWS. Translation and validation of the Indian Takayasu clinical activity score (ITAS2010) for the Brazilian Portuguese language. *Adv Rheumatol*. 2019;59(1):43.
14. 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.
15. van Timmeren MM, Heeringa P, Kallenberg CG. Infectious triggers for vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26(4):416-23.
16. 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.
17. Pedreira ALS, Santiago MB. Association between Takayasu arteritis and latent or active Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2020;39(4):1019-26.
18. Souza Pedreira AL, Pinheiro Leal Costa R, Filipe Pitanga Silva J, Barreto Santiago M. High prevalence of latent tuberculosis using the QuantiFERON-TB Gold Plus test in Takayasu arteritis. *Arch Rheumatol*. 2022;37(3):344-50.
19. Quinn KA, Gribbons KB, Carette S, Cuthbertson D, Khalidi NA, Koenig CL, et al. Patterns of clinical presentation in Takayasu's arteritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(4):576-81.
20. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Gribbons KB, Judge A, et al. 2022 American College of Rheumatology/EULAR Classification Criteria for Takayasu Arteritis. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(12):1872-80.
21. Hata A, Noda M, Moriwaki R, Numano F. Angiographic findings of Takayasu arteritis: new classification. *Int J Cardiol*. 1996;54 Suppl:S155-63.
22. Goel R, Gribbons KB, Carette S, Cuthbertson D, Hoffman GS, Joseph G, et al. Derivation of an angiographically based classification system in Takayasu's arteritis: an observational study from India and North America. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(5):1118-27.
23. Soto ME, Melendez-Ramirez G, Kimura-Hayama E, Meave-Gonzalez A, Achenbach S, Herrera MC, et al. Coronary CT angiography in Takayasu arteritis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(9):958-66.
24. Dua AB, Kalot MA, Husainat NM, Byram K, Springer JM, James KE, et al. Takayasu Arteritis: a Systematic Review and Meta-Analysis of Test Accuracy and Benefits and Harms of Common Treatments. *ACR Open Rheumatol*. 2021;3(2):80-90.

25. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Laboratory investigations useful in giant cell arteritis and Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(6 Suppl 32):S23-8.
26. 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.
27. Ridker PM, Rane M. Interleukin-6 Signaling and Anti-Interleukin-6 Therapeutics in Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2021;128(11):1728-46.
28. Uciechowski P, Dempke WCM. Interleukin-6: A Masterplayer in the Cytokine Network. *Oncology*. 2020;98(3):131-7.
29. Hirano T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer. *Int Immunol*. 2021;33(3):127-48.
30. Noris M, Daina E, Gamba S, Bonazzola S, Remuzzi G. Interleukin-6 and RANTES in Takayasu arteritis: a guide for therapeutic decisions? *Circulation*. 1999;100(1):55-60.
31. Park MC, Lee SW, Park YB, Lee SK. Serum cytokine profiles and their correlations with disease activity in Takayasu's arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(5):545-8.
32. Dasgupta B, Panayi GS. Interleukin-6 in serum of patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Br J Rheumatol*. 1990;29(6):456-8.
33. Roche NE, Fulbright JW, Wagner AD, Hunder GG, Goronzy JJ, Weyand CM. Correlation of interleukin-6 production and disease activity in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 1993;36(9):1286-94.
34. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D, et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med*. 2017;377(4):317-28.
35. Nakaoka Y, Isobe M, Tanaka Y, Ishii T, Ooka S, Niino H, et al. Long-term efficacy and safety of tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: final results of the randomized controlled phase 3 TAKT study. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(9):2427-34.
36. Souza Pedreira AL, Leite de Castro Flores M, Barreto Santiago M. Interleukin 6 Levels and Disease Activity in Takayasu Arteritis: A Systematic Review With Meta-analysis. *J Clin Rheumatol*. 2024;30(2):58-64.
37. Tombetti E, Hysa E, Mason JC, Cimmino MA, Camellino D. Blood Biomarkers for Monitoring and Prognosis of Large Vessel Vasculitides. *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23(3):17.
38. Weyand CM, Goronzy JJ. Immune mechanisms in medium and large-vessel vasculitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(12):731-40.

39. Tombetti E, Di Chio MC, Sartorelli S, Papa M, Salerno A, Bottazzi B, et al. Systemic pentraxin-3 levels reflect vascular enhancement and progression in Takayasu arteritis. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(6):479.
40. Cui X, Qin F, Song L, Wang T, Geng B, Zhang W, et al. Novel Biomarkers for the Precise Diagnosis and Activity Classification of Takayasu Arteritis. *Circ Genom Precis Med*. 2019;12(1):e002080.
41. Sun Y, Kong X, Wu S, Ma L, Yan Y, Lv P, Jiang L. YKL-40 as a new biomarker of disease activity in Takayasu arteritis. *Int J Cardiol*. 2019;293:231-7.
42. Maz M, Chung SA, Abril A, Langford CA, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(8):1349-65.
43. Park JH, Chung JW, Im JG, Kim SK, Park YB, Han MC. Takayasu arteritis: evaluation of mural changes in the aorta and pulmonary artery with CT angiography. *Radiology*. 1995;196(1):89-93.
44. Weinrich JM, Lenz A, Adam G, Francois CJ, Bannas P. Radiologic Imaging in Large and Medium Vessel Vasculitis. *Radiol Clin North Am*. 2020;58(4):765-79.
45. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM*. 1994;87(11):671-8.
46. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, Dubey S, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis*. 2009;68(12):1827-32.
47. Ma LY, Wu B, Jin XJ, Sun Y, Kong XF, Ji ZF, et al. A novel model to assess disease activity in Takayasu arteritis based on 18F-FDG-PET/CT: a Chinese cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(SI):SI14-SI22.
48. Marvisi C, Bolek EC, Ahlman MA, Alessi H, Redmond C, Muratore F, et al. Development of the Takayasu Arteritis Integrated Disease Activity Index. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2024;76(4):531-40.
49. Tomelleri A, Padoan R, Kavadichanda CG, Jose A, Singh K, Iorio L, et al. Validation of the 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for Takayasu arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(10):3427-32.
50. 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.

51. Schafer VS, Jin L, Schmidt WA. Imaging for Diagnosis, Monitoring, and Outcome Prediction of Large Vessel Vasculitides. *Curr Rheumatol Rep.* 2020;22(11):76.
52. Yamada I, Nakagawa T, Himeno Y, Numano F, Shibuya H. Takayasu arteritis: evaluation of the thoracic aorta with CT angiography. *Radiology.* 1998;209(1):103-9.

## ANEXOS

### Anexo 1 – Aceite do artigo intitulado “Takayasu’s arteritis associated with tuberculosis: a retrospective study” na revista *Advances in Rheumatology*.

ADRH-D-24-00045R4

Takayasu's arteritis associated with tuberculosis: a retrospective study

Ana Luisa Souza Pedreira; Maria de Lourdes Castro de Oliveira Figueiroa; Mariana Oliveira Miranda; Alisson Regis de Santana; Victor Pereira Mattos; Adriane Sousa da Paz; Camila Cendon Duran; Mittermayer Barreto Santiago

*Advances in Rheumatology*

Dear MD Pedreira,

I am pleased to inform you that your manuscript "Takayasu's arteritis associated with tuberculosis: a retrospective study" (ADRH-D-24-00045R4) has been accepted for publication in *Advances in Rheumatology*.

Before publication, our production team will check the format of your manuscript to ensure that it conforms to the standards of the journal. They will be in touch shortly to request any necessary changes, or to confirm that none are needed.

Articles in this journal may be held for a short period of time prior to publication.

If you have any concerns please contact the journal.

Any final comments from our reviewers or editors can be found, below. Please quote your manuscript number, ADRH-D-24-00045R4, when inquiring about this submission.

We look forward to publishing your manuscript and I do hope you will consider *Advances in Rheumatology* again in the future.

Best wishes,

Eduardo Paiva

*Advances in Rheumatology*

<http://advancesinrheumatology.biomedcentral.com>

1 **Takayasu's arteritis associated with tuberculosis: a retrospective study**

2

3 **Running title: Takayasu's arteritis with tuberculosis**

4

5

6 Ana Luisa Souza Pedreira<sup>1,2</sup>, Maria de Lourdes Castro de Oliveira Figueiroa<sup>1</sup>,

7 Mariana Oliveira Miranda<sup>1</sup>, Alisson Regis de Santana<sup>1</sup>, Victor Pereira Mattos<sup>1</sup>,

8 Adriane Sousa da Paz<sup>1,2</sup>, Camila Cendon Duran<sup>1,2</sup>, Mittermayer Barreto

9 Santiago<sup>1,2</sup>

10 <sup>1</sup>Hospital Universitário Professor Edgard Santos – Universidade Federal da  
11 Bahia, Salvador, Bahia, Brazil

12 <sup>2</sup>Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Bahia, Brazil

13

14

15 **Corresponding author**

16 Ana Luisa Souza Pedreira

17 Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Bahia, Brazil

18 Av. Dom João VI, 275 - Brotas, Salvador - BA, 40290-000

19 Phone: (71) 3276-8200

20 E-mail: [analupedreira@gmail.com](mailto:analupedreira@gmail.com)

21

22

23

24

25 **Abstract**

26 Background: Takayasu arteritis (TA) and tuberculosis (TB) share similar  
27 histopathological and immunological characteristics. Studies comparing patients  
28 with TA with or without active or latent TB infection (LTBI) have revealed some  
29 differences in clinical and angiographic profiles. Patient with TA and history of TB  
30 exhibited more constitutional symptoms and structural damage to the aorta. This  
31 study compared the clinical and radiological features of patients with TA with and  
32 without active TB or LTBI.

33 Methods: We retrospectively analyzed the data of patients with TA at a public  
34 tertiary referral outpatient clinic in northeast Brazil from January 2017 to June  
35 2022. Comparisons of clinical features were made according to the presence of  
36 TB.

37 Results: Fifty patients met the eligibility criteria, and a association with TB was  
38 identified in 20 (40%) patients (active TB in six and LTBI in 14). There was a  
39 predominance of females, and the average age of patients was 40 years. Weight  
40 loss was more common in patients with TA and TB ( $p = 0.005$ ). No significant  
41 intergroup differences were noted in terms of comorbidities, medications,  
42 erythrocyte sedimentation rates, or C-reactive protein levels. Significant  
43 differences were found in abdominal aortic involvement (25% of patients with TA  
44 and TB vs 11.4% in subjects with TA without TB;  $p = 0.013$ ). Dilations and  
45 aneurysms were significantly more common in patients with TA and TB ( $p = 0.009$   
46 and  $p = 0.027$ , respectively).

47 Conclusion: Patients with TA and TB have a higher prevalence of dilatation and  
48 aneurysms, most commonly in the abdominal aorta.

49

50 **Keywords:** large-vessel vasculitis; latent tuberculosis; tuberculosis; Takayasu  
51 arteritis; aortitis

52

### 53 **Background**

54 The possible relationship between infection with *Mycobacterium tuberculosis*  
55 (MT) and Takayasu's arteritis (TA), a primary large-vessel vasculitis, dates back  
56 to the 1940s, when Shimizu and Sano first described this condition (1)].

57 Tuberculosis (TB) and TA share the histopathological characteristics of  
58 granulomatous lesions, and immunological studies have suggested that a  
59 molecular mimicry mechanism involving a group of proteins termed heat shock  
60 proteins underlies both (2, 3)]. In addition to the fact that in numerous cases,  
61 active TB precedes the diagnosis of TA, latent TB infection (LTBI) is more  
62 prevalent in patients with TA than in individuals without other autoimmune  
63 diseases or in healthy controls (4)].

64 In the last decade, retrospective studies have compared the clinical and  
65 angiographic characteristics of patients with TA with or without a prior history of  
66 TB. Despite the specificity of the study populations, these studies suggested  
67 differences between the groups, with patients with TA and a history of TB  
68 presenting with stronger constitutional symptoms and worse aortic structural  
69 damage (5-7)].

70 These patients are currently being treated with immunobiological drugs,  
71 particularly those containing anti-tumor necrosis factors. Therefore, it is  
72 necessary to determine whether this treatment is directly associated with LTBI  
73 reactivation.

74 This study aimed to test the hypothesis that patients with TA and TB present  
75 with different clinical and radiological features from those with TA alone.

76

## 77 **Methods**

78 This retrospective case-control study analyzed secondary data from the clinical,  
79 laboratory, and imaging records of patients with TA who were followed up at a  
80 public tertiary referral outpatient rheumatology center in Salvador, Bahia, Brazil,  
81 from January 2017 to June 2022. The inclusion criteria were age >18 years and  
82 a diagnosis of TA based on the 1990 American College of Rheumatology (ACR)  
83 criteria [8]. The exclusion criteria were the presence of other concomitant  
84 autoimmune diseases and insufficient data in medical records. For the analysis,  
85 patients were divided into those with TA but without a history of active TB or LTBI  
86 and those with TA and a previous, concomitant, or subsequent diagnosis of TB.  
87 LTBI was diagnosed using a positive tuberculin skin test (>5 mm) or interferon  
88 gamma release assay (IGRA)-assay-QuantiFERON TB test, and active TB was  
89 diagnosed using bacilloscopy, molecular rapid test for TB, or histopathology.  
90 Data extracted from medical records included signs and symptoms, laboratory  
91 test results (erythrocyte sedimentation rate [ESR] and C-reactive protein [CRP]),  
92 angiography, computed tomography or magnetic resonance angiography  
93 findings, comorbidities, and medications used. Patterns of angiographic lesions

94 were categorized into four types: stenosis, occlusion, dilatation, and aneurysms.  
95 Stenosis was a narrowing of the vessels compared to the normal upper or lower  
96 portions. Occlusion was defined as the case where the contrast material did not  
97 pass through the vessel in the affected segment. An aneurysm was defined as a  
98 dilated artery that was more than 50% of the normally expected arterial diameter  
99 compared to upper or lower normal sites from the lesion. If a dilated lesion did  
100 not meet the criteria of an aneurysm, it was defined as dilatation [9].

101 Weight loss was defined as at least 10% reduction in body weight over 180 days.

102 Statistical analyses were performed using Statistical Package for the Social  
103 Sciences version 21 (SPSS, Chicago, IL, USA). Chi-square or Fisher's exact  
104 tests were used to evaluate the associations between variables among the  
105 groups. The continuous variables were analyzed using the Student's t-test or the  
106 Mann-Whitney U test according to their distribution.

107 Differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ . This study was  
108 approved by the Human Research Ethics Committee (*Comitê de Ética em*  
109 *Pesquisa com Seres Humanos – CEPESH*) of Bahiana School of Medicine and  
110 Public Health (*Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – EBMSP*;  
111 Certificate of Presentation for Ethical Consideration [*Certificado de Apresentação*  
112 *de Apreciação Ética – CAAE*]: 73383717.3.0000.5544).

113

## 114 **Results**

115 A total of 62 medical records were analyzed in this study, of which 50 met the  
116 eligibility criteria. Among them, an association with TB was identified in 20

117 patients (40% of the sample), including six patients with active TB (four  
118 pulmonary, one ganglionic, and one cutaneous) and 14 patients with LTBI (those  
119 with positive purified protein derivative skin test and/or IGRA results). Of the six  
120 patients with active TB, four were diagnosed with TB before TA, and two were  
121 concomitantly diagnosed with TB and TA. The second group included 30 patients  
122 (60%) with TA that was not associated with TB.

123 The groups had homogeneous clinical and epidemiological characteristics  
124 (Table 1) except for weight loss, which was more common in the TA with TB  
125 group ( $p = 0.005$ ). No significant intergroup differences were found in  
126 comorbidities, medications used, ESR, or serum CRP levels (Tables 2–4).

127 Major intergroup differences were noted in the angiographic findings. Table 5  
128 outlines these findings and reveals that abdominal aortic involvement occurred in  
129 25% of the patients with TA and TB and in 11.4% of the patients with TA without  
130 TB ( $p = 0.013$ ).

131 Table 6 summarizes the types of arterial lesions observed in the samples. The  
132 prevalence of dilation and aneurysms was significantly higher in patients with TA  
133 and TB than in those with TA without TB ( $p = 0.009$  and  $p = 0.027$ , respectively).

134

## 135 **Discussion**

136 In the case series reported in the literature as well as in our sample, TB was  
137 more commonly diagnosed before or concomitantly with the development of TA  
138 than during treatment with immunosuppressant medications, as in other  
139 autoimmune conditions. Although a direct causal relationship with TB cannot be  
140 established, TB may be an infectious trigger for TA onset. [10].

141 Our literature review identified three main studies that compared the  
142 characteristics of TA patients with and without a history of TB: two from China  
143 and one from the United States.

144 In a study by Lim et al. of 267 patients with TA, 47 (17.7%) had a history of  
145 treatment for TB (34 patients), 10 had been concomitantly diagnosed with TA and  
146 TB, and only three developed TB after being diagnosed with TA. No significant  
147 intergroup differences were detected in comorbidities, clinical manifestations, or  
148 angiographic findings [5].

149 Another Chinese study evaluated 1,105 patients with TA; 109 (9.9%) had a  
150 history of TB, 53 (48.6%) had been diagnosed with TB before being diagnosed  
151 with TA, and 21.1% had been diagnosed with TB and TA concomitantly. Patients  
152 with TB showed significantly greater involvement of the pulmonary artery than  
153 those without (31.2% vs. 17.3% without TB) ( $p = 0.001$ ). Chest discomfort,  
154 constitutional symptoms, and pulmonary hypertension were the most common  
155 symptoms. However, interventional treatment was less frequent in patients with  
156 a history of TB. Demographic characteristics, comorbidities, and corticosteroid  
157 use rates were similar between the groups. Based on the disease activity  
158 assessed using the National Institutes of Health (NIH) score, patients with TB had  
159 a higher level of disease activity (61.5%) than those without TB (48.4%) ( $p =$   
160  $0.01$ ). No significant intergroup differences were noted in acute-phase reagent  
161 levels, such as CRP; however, the median ESR was higher in the TB group ( $p =$   
162  $0.01$ ) [6].

163 More recently, an observational study conducted by the National Institutes of  
164 Health in the United States evaluated 80 patients with TA, among whom ten had

165 a history of TB (eight with LTBI and two with active TB [ganglion + erythema  
166 induratum and endometritis]). Patients with TB had a more indolent clinical  
167 disease and greater structural aortic damage than those without TB. Despite  
168 receiving more aggressive treatments, patients with TB had lower disease  
169 recurrence rates [7].

170 In contrast to Zhang et al., who reported greater pulmonary artery  
171 involvement, we found greater abdominal aorta involvement [6]. Our sample's  
172 imaging findings came mostly from CT angiography exams without a specific  
173 protocol for analyzing pulmonary artery involvement. Therefore, this involvement  
174 may have been underestimated. It was not possible to find a plausible hypothesis  
175 for the greater involvement of the abdominal aorta in our study.

176 A higher degree of dilation and aneurysm prevalence was noted in the TB  
177 subgroup in this study. Accordingly, two hypotheses were proposed: some  
178 patients classified as having TA may actually have presented with aneurysms  
179 due to prior tuberculous aortitis, or this subgroup of patients with more dilations  
180 and aneurysms were diagnosed with TA after a longer time with the disease  
181 because aneurysms are more common in long-term diseases.

182 Analysis of active vascular infections with *M. tuberculosis*, also known as  
183 vascular TB, revealed the following key characteristics: The most common  
184 presentation patterns consisted of saccular aneurysms and pseudoaneurysms,  
185 with the main locations being the thoracic (27.6%) and abdominal (20.7%) aortas.  
186 Classic aortitis without an aneurysm or stenosing profile (obliterative arteritis)  
187 may rarely occur and may be confused with TA [11, 12].

188 At least three mechanisms have been implicated in the spread of *M.*

189 *tuberculosis* to large vessels. The first is the extension of a contiguous focus of  
190 infection (e.g., dissemination from the pulmonary parenchyma to the thoracic  
191 aorta or from the retroperitoneum to the abdominal aorta). The second occurs via  
192 the hematogenous route through the implantation of the bacillus in an aorta with  
193 pre-existing lesions in the intimal layer (e.g., atherosclerosis). The third  
194 mechanism involves septic embolization through the lymphatic vessels of the  
195 arterial wall [13,14].

196 In untreated arterial TB, the risk of aneurysm rupture is high, and the  
197 aneurysm commonly ruptures approximately two months after diagnosis,  
198 particularly in cases adjacent to the site of infection [12].

199 In our two cases of concomitant diagnosis of TA and pulmonary TB, one  
200 patient presented with multiple aneurysms, which led to a controversial  
201 discussion regarding the difference between TA and TB aortitis [15].

202 One systematic review of TAK and its association with *M. tuberculosis*  
203 demonstrated that out of 13 observational studies, only one failed to detect a link  
204 between TAK and TB. This could suggest that infection with *Mycobacterium*  
205 *tuberculosis* could trigger TAK development. However, data that shows a direct  
206 link between them is still lacking. [16].

207

## 208 **Conclusion**

209 In our study, patients with TA and a history of TB presented with different  
210 symptoms, including a higher prevalence of dilations and aneurysms, which were  
211 most commonly found in the abdominal aorta.

212

213

214 **List of Abbreviations**

215 CRP: C-reactive protein

216 ESR: Erythrocyte sedimentation rate

217 IGRA: Interferon gamma release Assay

218 LTBI: Latent tuberculosis infection

219 MT: *Mycobacterium tuberculosis*

220 TA: Takayasu's arteritis

221 TB: Tuberculosis

222

223 **Declarations**

224 **Ethics approval and consent to participate:** This study was approved by the

225 Human Research Ethics Committee (Comitê de Ética em Pesquisa com Seres

226 Humanos – CEPESH) of Bahiana School of Medicine and Public Health (Escola

227 Bahiana de Medicina e Saúde Pública – EBMSP; Certificate of Presentation for

228 Ethical Consideration [Certificado de Apresentação de Apreciação Ética –

229 CAAE]: 73383717.3.0000.5544). This study was conducted in accordance with

230 the ethical standards of the 1964 Declaration of Helsinki and its subsequent

231 amendments.

232

233 **Consent for publication:** Not applicable

234

235 **Availability of data and materials:** Not applicable

236

237 **Competing interests:** The authors declare no conflicts of interest.

238 **Funding:** This study did not receive any funding.

239 **Author Contributions:** All authors confirm their contributions to the paper as  
240 follows: study conception, data collection, analysis and interpretation of the  
241 results, and drafting of the manuscript. All the authors reviewed the results and  
242 approved the final version of the manuscript.

243 **Acknowledgements:** We thank Editage [<http://www.editage.com>] for editing  
244 and reviewing this manuscript.

245

246

247

248

249

250

251

252

253

254

255

256

257

258

259

260

261

262 **References**

- 263 1. Sano K. Obstructive disease of the carotid arteries, with especial reference  
264 to angiitis. *Med prog.* 1961;37:236.
- 265 2. Aggarwal A, Chag M, Sinha N, Naik S. Takayasu's arteritis: role of  
266 *Mycobacterium tuberculosis* and its 65 kDa heat shock protein. *Int J*  
267 *Cardiol.* 1996;55(1):49-55. doi: 10.1016/0167-5273(96)02660-5, PMID  
268 8839810.
- 269 3. Castillo-Martinez D, Amezcua-Guerra LM. Self-reactivity against stress-  
270 induced cell molecules: the missing link between Takayasu's arteritis and  
271 tuberculosis? *Med Hypotheses.* 2012;78(4):485-8. doi:  
272 10.1016/j.mehy.2012.01.012, PMID 22285197.
- 273 4. Pedreira ALS, Santiago MB. Association between Takayasu arteritis and  
274 latent or active *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review.  
275 *Clin Rheumatol.* 2020;39(4):1019-26. doi: 10.1007/s10067-019-04818-5,  
276 PMID 31729680.
- 277 5. Lim AY, Lee GY, Jang SY, Gwag HB, Choi SH, Jeon ES, et al. Comparison  
278 of clinical characteristics in patients with Takayasu arteritis with and  
279 without concomitant tuberculosis. *Heart Vessels.* 2016;31(8):1277-84. doi:  
280 10.1007/s00380-015-0731-8, PMID 26266634.
- 281 6. Zhang Y, Fan P, Luo F, Zhang HM, Song L, Ma WJ, et al. Tuberculosis in  
282 Takayasu arteritis: a retrospective study in 1105 Chinese patients. *J*  
283 *Geriatr Cardiol.* 2019;16(8):648-55. doi: 10.11909/j.issn.1671-  
284 5411.2019.08.003, PMID 31555333.
- 285 7. Luo Y, Quinn K, Ferrada M, Novakovich E, Grayson P. Takayasu Arteritis  
286 Patients with Tuberculosis Have Unique Clinical Characteristics  
287 [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73 (suppl 9).  
288 [https://acrabstracts.org/abstract/takayasu-arteritis-patients-with-](https://acrabstracts.org/abstract/takayasu-arteritis-patients-with-tuberculosis-have-unique-clinical-characteristics/)  
289 [tuberculosis-have-unique-clinical-characteristics/](https://acrabstracts.org/abstract/takayasu-arteritis-patients-with-tuberculosis-have-unique-clinical-characteristics/). Accessed July 29,  
290 2024.
- 291 8. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy  
292 SM, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the  
293 classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1129-34.  
294 doi: 10.1002/art.1780330811, PMID 1975175.
- 295 9. Isselbacher EM, Preventza O, Hamilton Black J, 3rd, Augoustides JG,  
296 Beck AW, Bolen MA, et al. 2022 ACC/AHA Guideline for the Diagnosis  
297 and Management of Aortic Disease: A Report of the American Heart  
298 Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical  
299 Practice Guidelines. *Circulation.* 2022;146(24):e334-e482.
- 300 10. van Timmeren MM, Heeringa P, Kallenberg CG. Infectious triggers for  
301 vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26(4):416-23. doi:  
302 10.1097/BOR.000000000000068, PMID 24827750.
- 303 11. Gajaraj A, Victor S. Tuberculous aortoarteritis. *Clin Radiol.*  
304 1981;32(4):461-6. doi: 10.1016/s0009-9260(81)80307-8, PMID 7249523.

- 305 12. Yi S, Wang L. Clinical features of tuberculous pseudoaneurysm and risk  
306 factors for mortality. *J Vasc Surg.* 2022;75(5):1729-1738.e2. doi:  
307 10.1016/j.jvs.2021.10.048, PMID 34788648.
- 308 13. Long R, Guzman R, Greenberg H, Safneck J, Hershfield E. Tuberculous  
309 mycotic aneurysm of the aorta: review of published medical and surgical  
310 experience. *Chest.* 1999;115(2):522-31. doi: 10.1378/chest.115.2.522,  
311 PMID 10027455.
- 312 14. Allins AD, Wagner WH, Cossman DV, Gold RN, Hiatt JR. Tuberculous  
313 infection of the descending thoracic and abdominal aorta: case report and  
314 literature review. *Ann Vasc Surg.* 1999;13(4):439-44. doi:  
315 10.1007/s100169900280, PMID 10398742.
- 316 15. Moura C, Aquino MA, Rocha Filho J, Santiago M. Takayasu's or  
317 tuberculous arteritis? *BMJ Case Rep.* 2015:bcr2014208717. doi:  
318 10.1136/bcr-2014-208717, PMID 26106169.
- 319 16. Thapa Magar M, Kafle S, Poudel A, Patel P, Cancarevic I. Takayasu's  
320 Arteritis and Its Association With Mycobacterium Tuberculosis: A  
321 Systematic Review. *Cureus.* 2021;13(8):e16927.  
322

**Table 1: Clinical and epidemiological characteristics of the patients with Takayasu arteritis with and without tuberculosis**

Variables	Tuberculosis		P value
	Absent	Present	
<b>Age (years)</b>	43 ± 14	40 ± 12	0.438
<b>Age at diagnosis (years)</b>	33 ± 14	27 ± 8	0.056
<b>Sex</b>			
Female	7 (54.0)	17 (34.0)	0.672
<b>Numano classification</b>			
Type I	10 (20.4)	3 (6.1)	0.323
Type IIa	3 (6.1)	1 (2.0)	
Type IIb	1 (2.0)	1 (2.0)	
Type III	0 (0.0)	1 (2.0)	
Type IV	3 (6.1)	1 (2.0)	
Type V	12 (24.5)	13 (26.5)	
<b>Fever</b>	2 (4.0)	4 (8.0)	0.202
<b>Fatigue</b>	16 (32.0)	14 (28.0)	0.377
<b>Ponderal waste</b>	1 (2.0)	7 (14.0)	0.005
<b>Arthralgia</b>	18 (36.0)	8 (16.0)	0.248
<b>Arthritis</b>	2 (4.0)	0 (0.0)	0.510
<b>Myalgia</b>	12 (24.5)	8 (16.3)	1.000
<b>Cutaneous vasculitis</b>	0 (0.0)	2 (4.0)	0.155
<b>Erythema nodosum</b>	2 (4.0)	2 (4.0)	1.000
<b>Angina</b>	4 (8.0)	5 (10.0)	0.454
<b>Upper limbs claudication</b>	18 (36.0)	11 (22.0)	0.776

<b>Lower limbs claudication</b>	6 (12.0)	7 (14.0)	0.327
<b>Carotidynia</b>	9 (18.0)	3 (6.0)	0.317
<b>Vertigo</b>	12 (24.0)	8 (16.0)	1.000
<b>Visual disturbance</b>	5 (10.0)	6 (12.0)	0.311
<b>Amaurosis</b>	1 (2.0)	0 (0.0)	1.000
<b>Syncope</b>	5 (10.0)	0 (0.0)	0.075

---

**Table 2: Comorbidities of patients with Takayasu arteritis with and without tuberculosis**

Variables	Tuberculosis		P value
	No	Yes	
	n (%)	n (%)	
<b>Arterial</b>			
hypertension	24 (48.0)	15 (30.0)	0.736
<b>Renovascular</b>			
hypertension	10 (20.0)	8 (16.0)	0.765
Cardiac failure	3 (6.0)	4 (8.0)	0.416
<b>Chronic coronary syndrome</b>			
	4 (8.0)	3 (6.0)	1.000
<b>Acute myocardial infarction</b>			
	0 (0.0)	2 (4.0)	0.155
Stroke	7 (14.0)	3 (6.0)	0.720
<b>Peripheral artery disease</b>			
	2 (4.0)	1 (2.0)	1.000
<b>Chronic renal failure</b>			
	3 (6.0)	1 (2.0)	0.641
Diabetes mellitus	3 (6.0)	1 (2.0)	0.641

**Table 3: Medications used in patients with Takayasu arteritis with and without tuberculosis**

Variables	Tuberculosis		P value
	No	Yes	
	n (%)	n (%)	
<b>ASA</b>	23 (46.0)	13 (26.0)	0.522
<b>AH<sup>a</sup></b>			
1	2 (4.0)	5 (10.0)	0.336
2	14 (28.0)	5 (10.0)	
3	6 (12.0)	4 (8.0)	
>3	2 (4.0)	2 (4.0)	
<b>Statins</b>	8 (16.0)	9 (18.0)	0.229
<b>MTX<sup>a</sup></b>			
10–15 mg	6 (12.0)	1 (2.0)	0.246
16–19 mg	7 (14.0)	7 (14.0)	
20–25 mg	6 (12.0)	2 (4.0)	
<b>MFM</b>	0 (0.0)	1 (2.0)	0.400
<b>AZA<sup>a</sup></b>			
50 mg	0 (0.0)	1 (2.0)	0.189
100 mg	1 (2.0)	2 (4.0)	
150 mg	2 (4.0)	0 (0.0)	
<b>IFX</b>	0 (0.0)	2 (4.0)	0.155
<b>Prednisone<sup>a</sup></b>			
<10 mg	5 (10.0)	4 (8.0)	0.275
10–20 mg	8 (16.0)	2 (4.0)	
>20 mg	0 (0.0)	1 (2.0)	

<sup>a</sup>Likelihood ratio chi-square test

ASA, acetyl salicylic acid; AH, antihypertensive drugs; MTX, methotrexate; MFM, mycophenolate mofetil; AZA, azathioprine; IFX, infliximab

**Table 4: Acute phase reactants in patients with Takayasu arteritis with and without tuberculosis**

Variables	Tuberculosis		P value
	No	Yes	
		30.72	
<b>ESR<sup>a</sup></b>	27.54 ± 19.07	± 17.07	0.573
<b>CRP<sup>b</sup></b>	2.20 (0.00–7.9)	3.4 (1.3–6.3)	0.367

<sup>a</sup>T test

<sup>b</sup>U Mann–Whitney test

Legend: ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C- reactive protein

**Table 5: Anatomical location of the angiography findings in the patients with Takayasu arteritis with/without tuberculosis**

Variables	Tuberculosis		P value
	Yes	No	
	n (%)	n (%)	
<b>Subclavian<sup>a</sup></b>			
Left	7 (15.9%)	8 (18.2%)	0.665
Right	1 (2.3%)	4 (9.1%)	
Both	7 (15.9%)	7 (15.9%)	
<b>Common carotid<sup>a</sup></b>			
Left	5 (11.4%)	4 (9.1%)	0.384
Right	1 (2.3%)	3 (6.8%)	
Both	4 (9.1%)	10 (22.7%)	
<b>Internal carotid<sup>a</sup></b>			
Left	1 (2.3%)	2 (4.5%)	0.094
Right	0 (0.0%)	4 (9.1%)	
Both	3 (6.8%)	1 (2.3%)	
<b>External carotid<sup>a</sup></b>			
Left	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0.103
Right	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Both	2 (4.5%)	0 (0.0%)	
<b>Ascending aorta</b>	7 (15.9%)	5 (11.4%)	0.308
<b>Aortic arch</b>	6 (13.6%)	6 (13.6%)	0.735
<b>Descending aorta</b>	9 (20.5%)	6 (13.6%)	0.123
<b>Pulmonary artery</b>	2 (4.5%)	1 (2.3%)	0.570
<b>Abdominal aorta</b>	11 (25%)	5 (11.4%)	0.013
<b>Axillary artery<sup>a</sup></b>			
Left	0 (0.0%)	2 (4.5%)	0.058
Right	0 (0.0%)	3 (6.8%)	
Both	0 (0.0%)	1 (2.3%)	
<b>Vertebral artery<sup>a</sup></b>			
Left	1 (2.3%)	5 (11.4%)	0.182
Right	0 (0.0%)	2 (4.5%)	
Both	2 (4.5%)	2 (4.5%)	

<b>Renal artery<sup>a</sup></b>			
Left	2 (4.5%)	0 (0.0%)	0.269
Right	2 (4.5%)	4 (9.1%)	
Both	4 (9.1%)	4 (9.1%)	
<b>Iliofemoral artery<sup>a</sup></b>			
Left	1 (2.3%)	1 (2.3%)	0.132
Right	2 (4.5%)	0 (0.0%)	
Both	4 (9.1%)	2 (4.5%)	
<b>Mesenteric</b>	7 (15.9%)	3 (6.8%)	0.074

---

<sup>a</sup>Likelihood ratio chi-square test

**Table 6: Types of arterial lesions on CT angiography in patients with Takayasu arteritis with/without tuberculosis**

Variables	Tuberculosis		P value
	Yes	No	
	n (%)	n (%)	
<b>Stenosis</b>	17 (38.6%)	20 (45.5%)	0.680
<b>Occlusion</b>	13 (29.5%)	17 (38.6%)	1.000
<b>Dilatation</b>	11 (25.0%)	4 (9.1%)	0.009
<b>Aneurysms</b>	7 (15.9%)	2 (4.5%)	0.027



Secondary references in the selected articles were manually searched. Articles found with the search string were registered on the Rayyan platform, which is an organizer application used to assist in systematic reviews and meta-analyses.<sup>12</sup>

The inclusion criteria were cross-sectional and longitudinal studies; articles on patients with TAK according to the American College of Rheumatology 1990 classification criteria<sup>13</sup>; studies that examined patients older than 18 years; articles with access to the full text or abstract; articles in English, Portuguese, or Spanish; and articles published between January 1990 and August 2021. The study considered only articles that used disease activity scores already validated for TAK, such as the Kerr's criteria,<sup>14</sup> Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS 2010 or ITAS-A),<sup>15</sup> and Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS).<sup>16</sup>

According to these parameters, patients were classified into active Takayasu (aTA), inactive Takayasu (iTA), or healthy control (HC).

Kerr's criteria (aTA) is defined by new-onset or worsening of 2 or more features: (i) systemic features such as fever or musculoskeletal (no other cause identified); (ii) elevated ESR; (iii) features of vascular ischemia or inflammation such as claudication, diminished or absent pulse, bruit, vascular pain (carotidynia), asymmetric blood pressure in either upper or lower limbs (or both); and (iv) typical angiographic features.<sup>14</sup>

ITAS2010 contains 44 features, 33 of which pertain to the cardiovascular system. Seven key items are weighted to score 2. Only new manifestations occurring in the previous 3 months are

recorded. The score of 2 or more is positive for aTA. The composite ITAS-A combines the ITAS2010 score with acute-phase reactants such as ESR and CRP; an ITAS-A of 5 or greater indicates disease activity.<sup>15</sup>

The BVAS is a composite score that evaluates 56 clinical features from 9 organ systems that are attributed to active vasculitis. Besides, the BVAS is not well suited for disease activity assessment for large vessel vasculitis; a score of 4 points or higher was regarded as active disease.<sup>16,17</sup>

Articles were excluded if they met the following criteria: did not present original data, case reports, evaluated patients with other rheumatic or inflammatory diseases concomitant with TAK, articles that lacked data on how IL-6 levels were measured, and articles without a description of the serum IL-6 value in the studied sample.

After the researchers concluded the selection, data were collected and consolidated with the answers to the research questions resulting from the analysis of the articles. Data extracted from the articles included author, year of publication, study group, control group, mean age, disease activity assessment instrument (validated score), technique for determining IL-6 level, and serum levels of IL-6 in the studied groups.

The quality of the selected studies was assessed using STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology), which included articles that reached at least 70% of the analyzed items. The risk of bias in case-control and cohort articles as well as cross-sectional studies was analyzed using

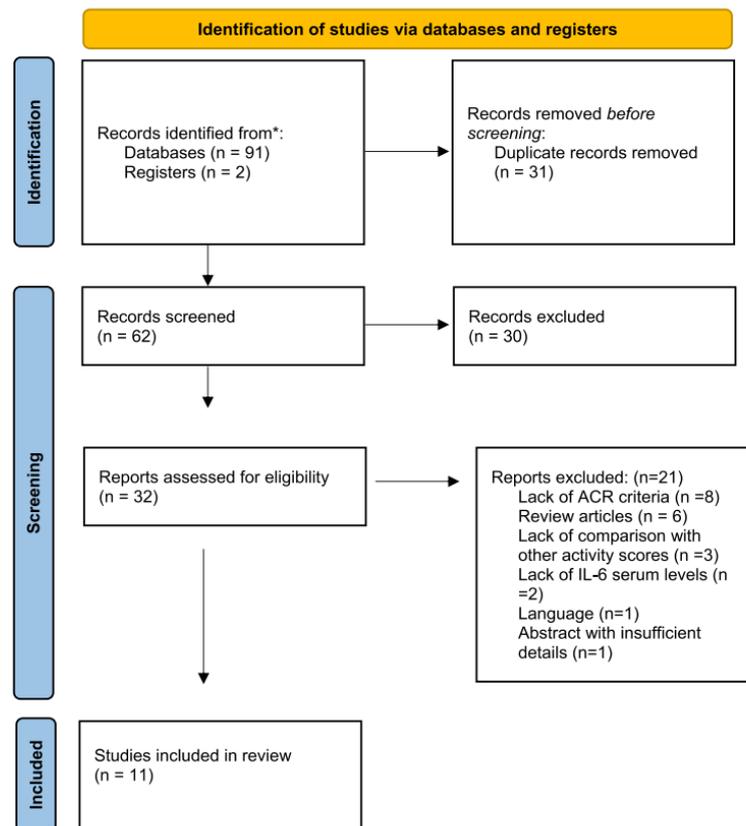


FIGURE 1. Study selection strategy flowchart.

Downloaded from https://journals.lww.com/jclinrhum by BMDMSFPHKAV12Eoum1IQN4e+K4LhEzG8jshHc4XMM0i0Cj WCX1AWM1CqPj0i0H0S3D00RfRyT1VSHFHC3VCA0VA0PDDa8KZ+YabH5i5K= on 01/09/2024

**TABLE 1.** General Characteristics of the Included Studies

Authors	Year/ Country	N	Mean Age, y	Sex (F/M), n	Duration	Groups, n	Activity Score	IL-6, pg/mL	Method	Results (TAK vs. HCs)	P	Results (aTA vs. iTA)	P
Park et al. <sup>25</sup>	2006 Korea	61 (46)	33.3 aTA 34.1 iTA 33.3 HCs	57/4	10.9 ± 6.9	49 TAK 34 aTA 15 iTA 12 HCs	Kerr's criteria	54.3 ± 21.2 aTA iTA 3.21 ± 1.0 HCs	ELISA	Higher in TAK vs. HCs	<0.05	Higher in aTA vs. iTA	<0.05
Alibaz-Oner et al. <sup>26</sup>	2015 Turkey	93	40.6 TAK 38.1 HCs	83/10	15	51 AT 8 aTA 43 iTA 42 HCs	ITAS	200.8 ± 436 aTA iTA 64.3 ± 156.8 HCs	ELISA	Higher in TAK vs. HCs	0.036	Higher in aTA vs. iTA	0.059
Pan et al. <sup>22</sup>	2016 China	31	NA	NA	T	21 aTA; 12 HCs	Kerr's criteria	22.06 ± 14.37 aTA 1.57 ± 0.18 HCs	CBA	Higher in TAK vs. HCs	0.037	NA	NA
Arraes et al. <sup>23</sup>	2016 Brazil	72	35 aTA 32 iTA	66/6	T	36 AT 35 aTA, 11 iTA, 36 HCs	Kerr's criteria	9.15 aTA 2.48 iTA 1.74 HCs	ELISA	Higher in TAK vs. HCs	0.0001	Higher in aTA vs. iTA	0.003
Kong et al. <sup>27</sup>	2016 China	90	39.3 TAK 31.8 HCs	69/21	T	50 AT 45 aTA, 5 iTA, 20 HCs	Kerr's criteria and ITAS	14.61 ± 17.46 TAK 1.09 ± 1.32 HCs 5.78	IHA	Higher in TAK vs. HCs	<0.05	NA	NA
Goel et al. <sup>24</sup>	2017 India	32	24 aTA 32 iTA	29/3	NR	32 AT 15 aTA 17 iTA	ITAS and ITAS-A	18.2 aTA 9.6 iTA	ELISA	NA	NA	Higher in aTA vs. iTA	0.3447
Gao et al. <sup>28</sup>	2018 China	419	32.7 aTA 35.3 iTA 38 HCs	298/ 121	T	184 AT 88 aTA 96 iTA 235 HCs	Kerr's criteria	9.20 ± 4.75 aTA 5.32 ± 3.16 iTA 4.77 ± 2.51 HCs	ELISA	Higher in TAK vs. HCs	0.024	Higher in aTA vs. iTA	0.043
Sun et al. <sup>29</sup>	2019 China	80	31	NA	6	40 AT 28 aTA 12 iTA 40 HCs	Modified Kerr's criteria	11.7 ± 10.4 aTA 5.7 ± 6.1 pg/mL iTA	ELISA	NA	NA	Higher in aTA vs. iTA	<0.01
Li et al. <sup>30</sup>	2020 China	428	31.8 aTA 31.8 iTA	393/35	33	428 AT 188 aTA 240 iTA	Author's criteria and BYAS	21.2 ± 42.3 aTA 7.4 ± 36.7 iTA	LK6P1 ASSAY KIT	NA	NA	Higher in aTA vs. iTA	<0.01
Chen et al. <sup>31</sup>	2021 China	519	32 aTA 31 iTA	427/92	120	519 AT 406 aTA 113 iTA	Kerr's criteria	5.7 aTA 3.7 iTA	CLI	NA	NA	Higher in aTA vs. iTA	0.01

CBA, cytometric bead array; CLI, chemiluminescent immunoassay; F, female; IHA, immunohistochemical analysis; M, male; NA, not available; T, transversal study.

TABLE 2. Laboratory, Image Data and Medications in Use

Authors	Year/ Country	Groups, n	ESR, mm/h	CRP	Imaging Data (Activity)	Medications in Use
Park et al. <sup>25</sup>	2006 Korea	49 TAK 34 aTA 15 iTA 12 HCs	aTA 44.4 ± 19. iTA 12.5 ± 8.8	aTA: 1.4 ± 1.0 mg/dL iTA: 0.5 ± 0.5 mg/dL	NA	CE: 19 MTX: 9 AZA: 2
Alibaz-Oner et al. <sup>26</sup>	2015 Turkey	51 AT 8 aTA 43 iTA 42 HCs	aTA: 42.4 ± 14.9 iTA: 15.7 ± 9.8	aTA: 16.4 ± 20.1 mg/L iTA: 4.2 ± 3 (mg/L)	NA	CE: 44 MTX: 16 AZA: 28 LEF: 5 IFX: 1
Pan et al. <sup>22</sup>	2016 China	21 aTA 12 HCs	NA	NA	NA	All patients in CE and IS use
Arraes et al. <sup>23</sup>	2016 Brazil	36 AT 35 aTA 11 iTA 36 HCs	NA	NA	PET SUV <sub>max</sub> ≥ 1.3 (n = 23) aTA: 12 SUV <sub>max</sub> < 1.3 (n = 13) aTA: 2	MTX 50% AZA: 8.3% MFM: 11.1% CYC: 5.6% ETN: 1 patient
Kong et al. <sup>27</sup>	2016 China	50 AT 45 aTA 5 iTA 20 HCs	53.54 ± 33.75	24.49 ± 29.21 mg/L	NA	Untreated patients
Goel et al. <sup>24</sup>	2017 India	32 AT 15 aTA 17 iTA	aTA: 36.5 (14.0–70.8) iTA: 20.0 (13.5–43.0)	aTA: 4.5 (1.1–33.2) mg/L iTA: 3.4 (0.6–11.0)	NA	CE: 29 (90%) median dose: 27 mg + – 18 MFM: 23 AZA: 4 NA
Gao et al. <sup>28</sup>	2018 China	184 AT 88 aTA 96 iTA 235 HCs	aTA: 32.3 ± 15.1 iTA: 7.2 ± 4.9	aTA: 9.4 ± 5.0 mg/L iTA: 3.4 ± 2.4 mg/L	NA	NA
Sun et al. <sup>29</sup>	2019 China	40 AT 28 aTA 12 iTA 40 HCs	NA	NA	NA	Prednisone 1 mg/kg: all patients CYC: 13 MTX: 4 AZA: 2 LFN: 9
Li et al. <sup>30</sup>	2020 China	428 AT 188 aTA 240 iTA	aTA: 25.6 ± 25.1 iTA: 10.4 ± 9.4	aTA: 25.6 ± 36.2 mg/L iTA: 3.4 ± 5.5 mg/L	Doppler in baseline: aTA: 152	Anti-TNF or anti- IL-6r: 37 Other drugs were not specified
Chen et al. <sup>31</sup>	2021 China	519 AT 406 aTA 113 iTA	aTA: 40.0 (18.0–66.5) iTA: 15.0 (7.0–23.0)	aTA: 10.8 (2.4–39.1) iTA: 2.4 (0.8–8.0)	Whole-body MRA Vascular stenosis: 344 aTA Vascular thickening: 240 aTA	Prednisone: 78 MTX: 11 CYC: 58

AZA, azathioprine; CE, corticosteroid; CYC, cyclophosphamide; ETN, etanercept; IFX, infliximab; IL-6r, IL-6 receptor; IS, immunosuppressants; LEF, leflunomide; MTX, methotrexate; NA, not available.

the Newcastle-Ottawa checklist and the Joanna Briggs Institute checklist, respectively.

### Statistical Analysis

We primarily extracted the mean, SD, and sample size of each group: aTA, iTA, and HCs, from the identified studies.

When necessary, the median and interquartile ranges were converted to mean and SD.<sup>18</sup> Subsequently, 2 sets of meta-analyses were performed. First, we separately pooled the raw mean IL-6 levels in each group across all studies (Supplemental Table 4 [http://links.lww.com/RHU/A640]). Lastly, we estimated and pooled the crude

mean difference between the following groups: aTA versus HCs, aTA versus iTA, and iTA versus HCs.

We applied a random-effects model in all analyses using weighted estimation to pool the effect sizes and performed unconditional inferences beyond the included studies.<sup>19</sup> Random-effects meta-analysis assumes a distribution of studies, allowing inferences not only on this collection of studies but also on studies that may not have been included in this study. The 95% confidence interval (CI) for the overall mean effect was calculated using the Knapp-Hartung adjustment.<sup>20</sup> The Paule-Mandel method was used to estimate the between-study variance. Heterogeneity was quantified through  $\tau$  and  $I^2$ , whereas its impact was evaluated with 95% prediction intervals. We used contour-enhanced funnel

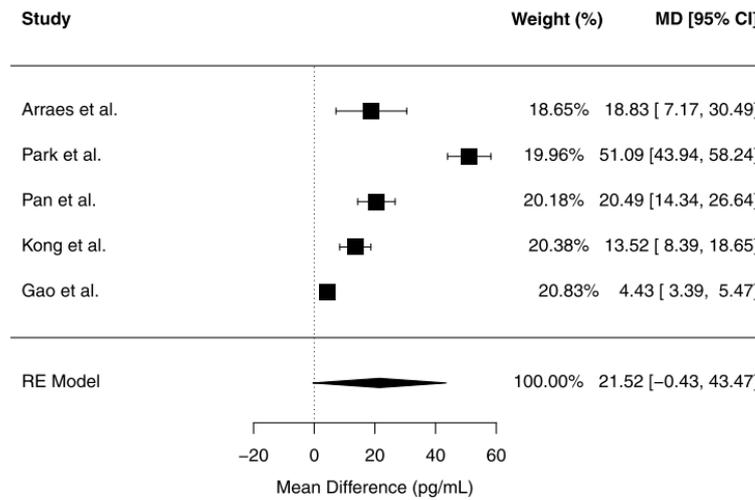


FIGURE 2. Comparison of IL-6 levels between healthy controls and patients with active Takayasu arteritis.

plots to assess small study effects visually. Notably, we did not use the test for funnel plots because there were fewer than 10 studies. All analyses were conducted in R (version 4.2.1; R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) with the metafor version 3.9-6.

RESULTS

Study Selection

Overall, 91 articles were identified in the databases using the descriptors: 37 articles in MEDLINE/PubMed and 54 in EMBASE, whereas 2 were found through manual searches, totaling 93 articles. After removing duplicates, 62 articles were screened with 32 reports assessed for eligibility. Finally, 21 studies were excluded, and 11 studies were included in this review. Figure 1 shows the flowchart of the systematic review.

Study Methodological Quality and Risk of bias

We administered STROBE for the 11 eligible articles to verify the methodological quality (Supplemental Fig. 1 [http://links.lww.com/RHU/A641]). Overall, 10 of the 11 articles met more than 70% of the criteria and were included in this review; only the study by Noris et al.<sup>21</sup> was excluded. Subsequently, the Newcastle-Ottawa tool and Joanna Briggs Institute Risk of Bias were used (Supplemental Tables 2 and 3 [http://links.lww.com/RHU/A642; http://links.lww.com/RHU/A643]).

We observed that the studies by Pan et al.,<sup>22</sup> Arraes et al.,<sup>23</sup> and Goel et al.<sup>24</sup> had a low risk of bias, whereas those by Park et al.,<sup>25</sup> Alibaz-Oner et al.,<sup>23</sup> and Kong et al.<sup>27</sup> had a moderate risk of bias.

Study Main Characteristics

The total number of patients evaluated was 1825. Most studies specified the mean age of each group, which ranged from 24 to

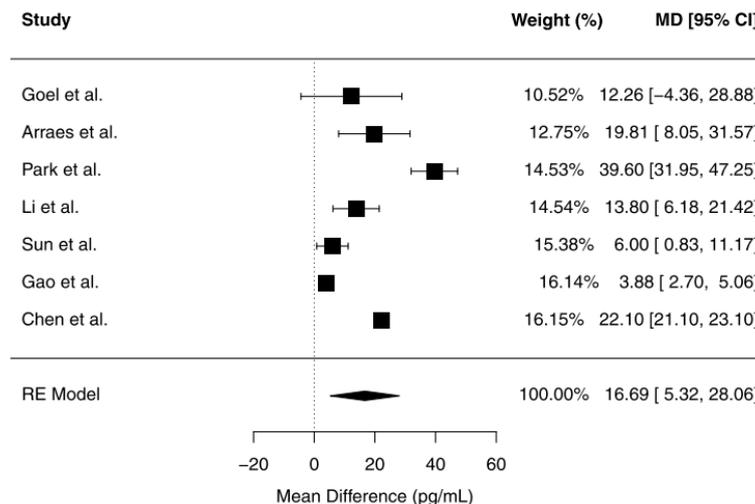


FIGURE 3. Comparison of IL-6 levels between patients with active and inactive Takayasu arteritis.

Downloaded from https://journals.lww.com/jclinrheum by BIDD/MSF/PHK/AVT/EQUUM/1QIN4A+KJLHEZGSH/HD4XMI0HCY WCX1AMWVQp/IIQIHID3I3D0DRY/TVSH4C3VCAQAVDPDDBK2+YabH5tSKE= on 01/09/2024

40.6 years. To optimize the analyses, we chose to separate the groups of patients into HCs and patients with iTA or aTA according to the authors' assessments. Table 1 presents the study main characteristics.

Table 2 lists data related to inflammatory markers (ESR and CPR), imaging studies performed to evaluate disease activity, and medications in use. Of the 10 studies, 7 provide data on ESR and CRP. There were only 3 studies that utilize imaging techniques to evaluate disease activity; Arraes et al.<sup>23</sup> used positron emission tomography–computed tomography (PET-CT); Li et al.<sup>30</sup> used Doppler ultrasound, and Chen et al.<sup>31</sup> used whole-body magnetic resonance angiography (MRA).

### IL-6 Levels

Overall, the pooled levels of IL-6 progressively increased according to disease activity as follows: HCs: 3.08 (95% CI, 0.88–5.28), iTA: 7.21 (95% CI, 3.61–10.82), and aTA 22.67 (95% CI, 12.44–32.91) pg/mL. Figures 2–3 depict the direct comparisons of IL-6 levels between the groups in each study. Compared with the HC group, the aTA group had higher IL-6 levels (21.52 [95% CI, –0.43 to 43.47]; Fig. 2), whereas there was no difference between the HC and iTA groups (3.62 [95% CI, –13.18 to 20.42]; Supplemental Fig. 2 [http://links.lww.com/RHU/A644]). Lastly, the aTA group had higher IL-6 levels than the iTA group (16.69 [95% CI, 5.32–28.06]; Fig. 3). Regarding the heterogeneity analysis for aTA versus HCs, the  $\tau$  was 17.3, and the  $I^2$  was 98.0% (95% CI, 94%–99.7%). The corresponding prediction interval ranged from –31.3 to 74.37. For aTA versus iTA, the  $\tau$  was 11.6, and the  $I^2$  was 98.2% (95% CI, 96.8%–99.8%). The corresponding prediction interval ranged from –13.8 to 47.16. Furthermore, when comparing iTA versus HCs, the  $\tau$  was 6.7, and the  $I^2$  was 97.9% (95% CI, 92.0%–99.8%). The corresponding prediction interval ranged from –29.6 to 36.8. Visual inspection of funnel plots indicated good symmetry (Supplemental Fig. 3 [http://links.lww.com/RHU/A645]). However, the low number of studies and high between-study heterogeneity preclude further analyses.

### DISCUSSION

Previous studies have suggested that IL-6 is a central cytokine involved in the pathophysiology of TAK and is a biomarker that best reflects disease activity because it is produced in the arterial walls of patients with aTA.<sup>4</sup> This is the first systematic review that compiled findings from the literature and performed a meta-analysis that allows to better describe the association of IL-6 levels with disease activity.

All selected studies demonstrated higher plasma IL-6 levels in patients with TAK than in HCs. However, when comparing IL-6 levels between HCs and those with iTA through meta-analysis, we noticed a wide CI that indicated IL-6 does not differentiate between iTA and HCs. Meanwhile, when comparing IL-6 levels between HCs and patients with aTA (Fig. 2) as well as between those with aTA and iTA (Fig. 3), we confirmed the role of IL-6 in evaluating disease activity.

A single study included in this review used PET-CT; in this report, the highest value of standard uptake value ( $SUV_{max}$ ) found in each artery was recorded, and only the highest value ( $SUV_{max}$ ) was used for statistical analysis; patients with  $SUV_{max}$  value  $\geq 1.3$  presented higher IL-6 levels ( $p = 0.036$ ).<sup>23</sup> We believe that the use of composite scores for disease activity that combine serum biomarkers with imaging parameters has a big potential, as proposed by a Chinese group when combining acute-phase reagent results and <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose PET-CT findings.<sup>32</sup>

The present study has several limitations, such as the heterogeneity among the studies and that 6 of the 11 included studies showed a considerable risk of bias. The duration of the studies was also short for a disease that progressed slowly, except for Chen and colleagues<sup>31</sup> study that evaluated patients for 120 months. Most studies included patients with TAK treated with corticosteroids, and we could not consider the impact of drugs as an explanatory variable. Another limitation is the lack of imaging data to assess disease activity concomitant with the analysis of IL-6 levels. Routine noninvasive imaging with CT angiography, MRA, or FDG-PET is recommended because vascular changes in TA can occur when the disease is considered clinically quiescent.

In conclusion, the results of this systematic review and meta-analysis show that circulating levels of IL-6 are significantly increased in patients with aTA compared with those with iTA and HCs but not in patients with iTA compared with HCs. More longitudinal studies with adequate use of different disease activity measures are needed to ensure the clinical applicability of IL-6 as a biomarker of disease activity in TAK.

### KEY POINTS

- (1) Assessing disease activity in TAK is a significant challenge; previous studies have suggested IL-6 as a potential biomarker.
- (2) This systematic review confirmed that circulating levels of IL-6 are significantly increased in patients with aTA compared with those with iTA and HCs but not in patients with iTA compared with HCs.
- (3) This tool should become more widely available in clinical practice, especially using future composite disease activity scores that combine serum biomarkers with imaging and clinical parameters.

### REFERENCES

1. Kim ESH, Beckman J. Takayasu arteritis: challenges in diagnosis and management. *Heart*. 2018;104:558–565.
2. Terao C, Yoshifuji H, Mimori T. Recent advances in Takayasu arteritis. *Int J Rheum Dis*. 2014;17:238–247.
3. Direskeneli H, Aydin SZ, Merkel PA. Assessment of disease activity and progression in Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(1 Suppl 64):S86–S91.
4. Savioli B, Abdulahad WH, Brouwer E, et al. Are cytokines and chemokines suitable biomarkers for Takayasu arteritis? *Autoimmun Rev*. 2017;16:1071–1078.
5. Pulsatelli L, Boiardi L, Assirelli E, 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 103(1)):102–110.
6. Calabrese LH, Rose-John S. IL-6 biology: implications for clinical targeting in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:720–727.
7. Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study). *Ann Rheum Dis*. 2018;77:348–354.
8. Nakaoka Y, Isobe M, Tanaka Y, et al. Long-term efficacy and safety of tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: final results of the randomized controlled phase 3 TAKT study. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59:2427–2434.
9. Hellmich B, Agueda A, Monti S, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:19–30.

10. Maz M, Chung SA, Abril A, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation guideline for the management of giant cell arteritis and Takayasu arteritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73:1349–1365.
11. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.
12. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, et al. Rayyan—a Web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5:210.
13. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum*. 1990;33:1129–1134.
14. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med*. 1994;120:919–929.
15. Misra R, Danda D, Rajappa SM, et al. Development and initial validation of the Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010). *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:1795–1801.
16. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM*. 1994;87:671–678.
17. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1827–1832.
18. Wan X, Wang W, Liu J, et al. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol*. 2014;14:135.
19. Schmidt FL, Oh I-S, Hayes TL. Fixed- versus random-effects models in meta-analysis: model properties and an empirical comparison of differences in results. *Br J Math Stat Psychol*. 2009;62(Pt 1):97–128.
20. Knapp G, Hartung J. Improved tests for a random effects meta-regression with a single covariate. *Stat Med*. 2003;22:2693–2710.
21. Noris M, Daina E, Gamba S, et al. Interleukin-6 and RANTES in Takayasu arteritis: a guide for therapeutic decisions? *Circulation*. 1999;100:55–60.
22. Pan LL, Du J, Gao N, et al. IL-9-producing T<sub>H</sub>9 cells may participate in pathogenesis of Takayasu's arteritis. *Clin Rheumatol*. 2016;35:3031–3036.
23. Arraes AE, de Souza AW, Mariz HA, et al. (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and serum cytokines and matrix metalloproteinases in the assessment of disease activity in Takayasu's arteritis. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2016;56:299–308.
24. Goel R, Kabeerdoss J, Ram B, et al. Serum cytokine profile in Asian Indian patients with Takayasu arteritis and its association with disease activity. *Open Rheumatol J*. 2017;11:23–29.
25. Park MC, Lee SW, Park YB, et al. Serum cytokine profiles and their correlations with disease activity in Takayasu's arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:545–548.
26. Alibaz-Oner F, Yentür SP, Saruhan-Direskeneli G, et al. Serum cytokine profiles in Takayasu's arteritis: search for biomarkers. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(2 Suppl 89):S3–5.
27. Kong X, Sun Y, Ma L, et al. The critical role of IL-6 in the pathogenesis of Takayasu arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(3 Suppl 97):S21–S27.
28. Gao Q, Lv N, Dang A, et al. Association of interleukin-6 and interleukin-10 expression, gene polymorphisms, and Takayasu arteritis in a Chinese Han population. *Clin Rheumatol*. 2019;38:143–148.
29. Sun Y, Kong X, Wu S, et al. YKL-40 as a new biomarker of disease activity in Takayasu arteritis. *Int J Cardiol*. 2019;293:231–237.
30. Li J, Wang Y, Wang Y, et al. Association between acute phase reactants, interleukin-6, tumor necrosis factor- $\alpha$ , and disease activity in Takayasu's arteritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2020;22:285.
31. Chen R, Ma L, Lv P, et al. Serum complement 3 is a potential biomarker for assessing disease activity in Takayasu arteritis. *Arthritis Res Ther*. 2021;23:63.
32. Ma LY, Wu B, Jin XJ, et al. A novel model to assess disease activity in Takayasu arteritis based on <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT: a Chinese cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(SI):SI14–SI22.

Downloaded from <http://journals.lww.com/jclinrheum> by BHDMSfSPHKrav1ZEqum1IQNa+kLLhEZqpsH04XMI0hCy  
wCX1AMWYQpJlQH3D00DRy7TVSFI4G3VCA/DAVpDD8Rk2+Y6H515KE= on 01/09/2024

Supplemental Figure 1: Checklist STROBE

	CHECKLIST STROBE	Noris, 1999	Park, 2006	Alibaz-Oner, 2015	Pan, 2016	Arraes, 2016	Kong, 2016	Goel, 2017	Gao, 2018	Sun, 2019	Li, 2020	Chen, 2021
1	Title and abstract	Yellow	Green	Yellow	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green
	<b>Introduction</b>											
2	Background/rationale	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
3	Objectives	Yellow	Green	Green	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
	<b>Methods</b>											
4	Study design	Red	Red	Red	Red	Green	Red	Red	Green	Red	Green	Green
5	Setting	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green	Green	Green
6	Participants	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
7	Variables	Green	Green	Yellow	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green	Green	Green
8	Data sources/ measurement	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
9	Bias	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red
10	Study size	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red
11	Quantitative variables	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
12	Statistical methods	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
	<b>Results</b>											
13	Participants	Yellow	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Yellow	Green	Green	Green	Green
14	Descriptive data	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
15	Outcome data	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
16	Main results	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
17	Other analyses	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
	<b>Discussion</b>											
18	Key results	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
19	Limitations	Red	Red	Green	Green	Green	Red	Yellow	Yellow	Green	Green	Green
20	Interpretation	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
21	Generalisability	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green

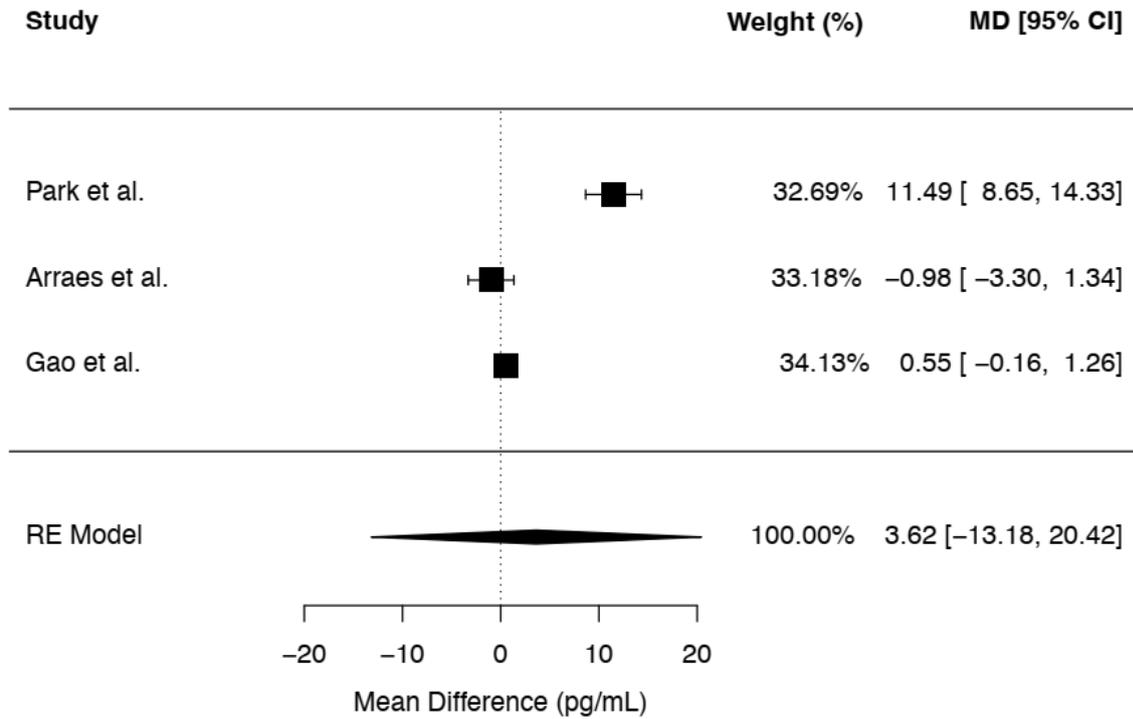
Supplemental Figure 1: Checklist STROBE

Other information												
22	Funding	Red	Red	Red	Green	Yellow	Red	Green	Red	Yellow	Yellow	Yellow
	Fullfiment of the criteria (%)	67,5	74,25	72	87	81	74,25	72	76,5	78,5	85,5	78,75

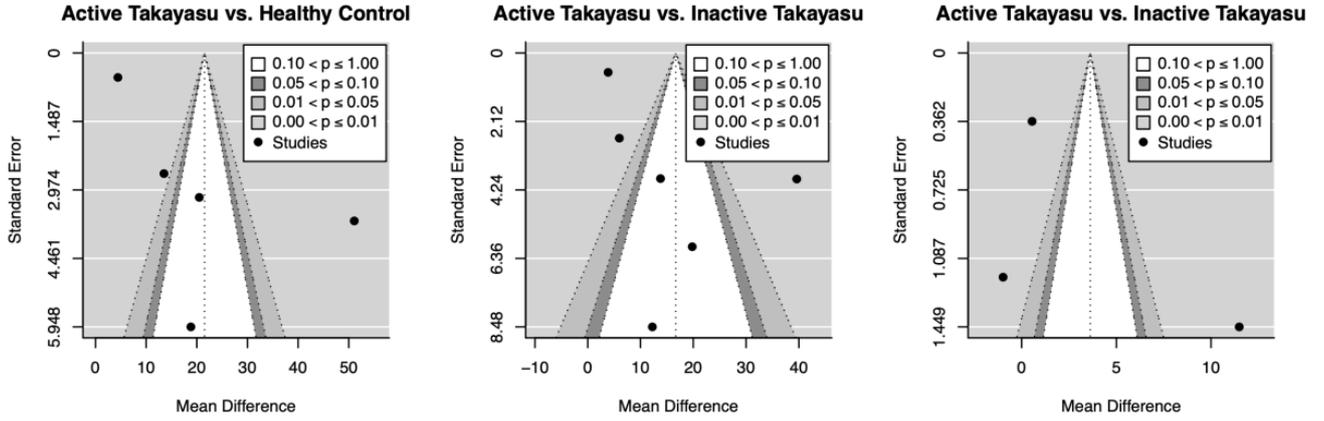
**LEGEND**

- Green All information is described
- Yellow Contain partial information
- Red Does not have this information

**Supplemental Figure 2. Comparison of IL6 levels between healthy controls and patients with inactive Takayasu's arteritis**



**Supplemental Figure 3: Contour-enhanced funnel plots for small study effect assessment.**



**Supplemental Table 1: Search strategy string**

*((("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 "IL-6"[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])*

**Supplemental Table 2: Newcastle Ottawa Risk of bias of cohort and case-control studies included in this review**

<b>Author</b>	<b>Study design</b>	<b>Selection</b>	<b>Comparability</b>	<b>Outcome</b>	<b>Total</b>
<b>Gao et al.</b>	Case control	3	1	1	5
<b>Sun et al.</b>	Case control	4	1	2	7
<b>Li et al.</b>	Prospective cohort	2	1	3	6
<b>Chen et al.</b>	Prospective Cohort	2	1	2	5

**Supplemental Table 3: Joanna Briggs- Risk of bias of cross-sectional studies included in this review.**

Author	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Total	Risk of bias
Park <i>et al.</i>	N	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	5/8	Moderate
Alizbar-Oner <i>et al.</i>	N	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	5/8	Moderate
Pan <i>et al.</i>	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	6/8	Low
Arraes <i>et al.</i>	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	6/8	Low
Kong <i>et al.</i>	N	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	5/8	Moderate
Goel <i>et al.</i>	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	6/8	Low

Legend: N: no Y:yes

**Supplemental Table 4: Mean serum IL-6 values in each group.**

Author	Active Takayasu			Inactive Takayasu			Healthy Control		
	N <sup>a</sup>	Mean	SD <sup>b</sup>	N	Mean	SD	N	Mean	SD
Park <i>et al.</i>	34	54.30	21.20	15	14.7	5.5	12	3.21	1
Pan <i>et al.</i>	21	22.06	14.37				10	1.57	0.18
Arraes <i>et al.</i>	14	23.79	22.13	11	3.98	3.33	36	4.96	3.79
Kong <i>et al.</i>	45	14.61	17.46				20	1.09	1.32
Goel <i>et al.</i>	15	22.50	31.85	17	10.24	8.54			
Gao <i>et al.</i>	88	9.20	4.75	96	5.32	3.16	235	4.77	2.51
Sun <i>et al.</i>	28	11.70	10.40	12	5.7	6.1			
Li <i>et al.</i>	188	21.20	42.30	240	7.4	36.7			
Chen <i>et al.</i>	406	26.50	7.10	113	4.4	3.93			

<sup>a</sup>Sample size

<sup>b</sup>Standard Deviation

## Anexo 3 – Glossário Suplementar dos Termos utilizados no ITAS2010 e no ITAS.A

### Glossário Suplementar dos Termos Utilizados no ITAS2010 e no ITAS.A

#### Propósito da Avaliação e da Pontuação do ITAS2010

O objetivo do ITAS2010 é registrar as manifestações relacionadas com AT que sejam atribuíveis a uma nova atividade da doença nos últimos três meses. Características da doença serão marcadas somente se forem atribuíveis à vasculite, depois de excluídas outras causas, tais como infecção. O ITAS2010 registra a atividade clínica, provas de fase aguda e anormalidades nos exames de imagem, embora exames de imagem se realizem com menos frequência do que a cada três meses. Ao marcar anormalidades cardiovasculares tais como ausência de pulso, deve-se levar em conta toda imagem feita anteriormente à análise.

O ITAS2010, assim, diferencia-se do DEI.Tak (Disease Extent Index for Takayasu), o qual pretende incluir todas as manifestações da doença. Podem-se registrar no campo “Outras Manifestações Vasculíticas” quaisquer características que não estejam incluídas no formulário, mas que sejam consideradas pelo médico como atribuíveis à AT, as quais sejam causadas por atividade atual da doença ou requeiram tratamento imunossupressor. Devem-se excluir as alterações persistentes que estejam presentes há mais de três meses, as quais sejam consideradas como sendo o resultado final de inflamação ou de complicações do tratamento e não sejam reversíveis com tratamento clínico.

#### Glossário de Termos

##### 1. Sistêmicas:

Mal-estar: sensação de não estar bem ou de fatigabilidade. Na AT, pode ser causado por inflamação sistêmica.

Perda ponderal: perda inexplicada de mais de 2 kg. Excluir emagrecimento intencional e outras doenças (diabetes mellitus, tuberculose, HIV, câncer etc.).

Mialgia: dores musculares generalizadas causadas por inflamação sistêmica. Não confundir mialgia com claudicação, a qual piora com a atividade física de um determinado grupo muscular.

Artralgia: dores articulares.

Artrite: inflamação articular acompanhada de edema e dor à palpação e frequentemente associada a eritema e calor, com ou sem restrição de movimentos.

Febre: temperatura aferida igual ou superior a 38 °C.

Cefaleia: cefaleia nova ou cefaleia atípica intensa e persistente. Na AT, costuma estar associada a hipertensão.

##### 2. Abdominais:

Dor abdominal intensa: dor que se apresenta como emergência médica e que tenha características de isquemia intestinal, preferencialmente confirmada por imagem ou cirurgia e excluindo outras doenças que causam dor abdominal intensa (doença ulcerosa péptica, doença hepática, doença da vesícula biliar, pancreatite, colelitíase, litíase reno-ureteral, peritonite, apendicite, colite, pólipos).

##### 3. Geniturinárias:

Aborto: perda fetal espontânea dentro das últimas 12 semanas, não atribuída a alterações genéticas, a infecções maternas, a anticorpos como o anticoagulante lúpico ou a quaisquer outras doenças maternas.

##### 4. Renais:

Hipertensão arterial sistêmica (HAS): Pressão arterial diastólica superior a 90 mmHg ou sistólica superior a 140 mmHg aferida no momento do exame. Se o paciente tiver recebido de um médico o diagnóstico de HAS pela primeira vez nos últimos três meses e estiver em tratamento, a nova HAS deve ser assinalada mesmo que a pressão arterial esteja atualmente sob controle.

##### 5. Neurológicos:

AVC: acidental vascular cerebral que produza sinais neurológicos focais. Devem-se considerar outras causas como a aterosclerose e, havendo a suspeita, deve-se consultar um neurologista.

Convulsões: movimentos tônico-clônicos característicos e frequentemente associados a alterações comportamentais causadas por descargas elétricas paroxísticas no cérebro.

Síncope: perda súbita e temporária de consciência e frequentemente acompanhada de história de quedas inexplicadas na ausência de trauma, intoxicação etc.

Vertigem/tontura: episódios de desequilíbrio, dificuldade de permanecer em pé ou sensação de movimentos rotatórios sem causa externa.

#### 6. Cardiovasculares:

O sistema cardiovascular é o mais acometido pela AT e cinco itens valem 2 pontos cada um. Quatro deles exigem que o observador registre a extensão do acometimento. Todos os lugares potencialmente acometidos requerem exame a cada avaliação. Exames de imagem tais como angiotomografia computadorizada ou angiorressonância magnética realizados antes da avaliação devem ser levados em conta para caracterizar ausência de pulso.

Sopros: ruídos audíveis na ausculta das artérias. Se estiverem presentes, assinalar o item e, no campo 6a, registrar quais artérias estão acometidas. É essencial auscultar bilateralmente as artérias carótidas, subclávias e renais.

Diferença de pulso e de pressão arterial: pulso fraco num membro em comparação com o mesmo pulso no membro oposto. Confirmar a diferença com aferições da pressão arterial e, se a diferença na pressão sistólica for superior a 10 mmHg entre os dois membros, assinalar 6b.

Nova ausência de pulso: ausência de um pulso previamente presente. Assinalar o item e, no campo 6c, registrar os vasos acometidos.

Claudicação: dor muscular nos membros durante movimentos ou atividade. Assinalar o item e seguir para o campo 6d para registrar se a claudicação acomete o braço ou a perna. Sintomas de síndrome do roubo da subclávia associado a exercícios também podem ser registrados aqui como claudicação.

Carotidínia: sensibilidade ou dor à palpação da artéria carótida.

Insuficiência aórtica: refluxo através da valva aórtica detectado clinicamente ou por ecocardiografia.

Dor cardíaca isquêmica: angina de peito precipitada por refeições ou exercícios e aliviada com repouso ou nitratos.

Infarto do miocárdio: quadro clínico de dor torácica típica e intensa confirmada por eletrocardiograma e alterações enzimáticas. É importante a documentação feita pelo cardiologista ou por outros médicos.

#### 7. Outras Manifestações Vasculíticas:

Qualquer manifestação que não esteja incluída no formulário, mas que o médico considere como sendo causada por atividade da AT no paciente examinado.

#### 8. Provas Laboratoriais de Inflamação Não Específicas:

VHS: velocidade de hemossedimentação medida pelo método de Westergren.

PCR: proteína c-reativa convencional medida por ensaio laboratorial quantitativo.

#### 9. Impressão Geral do Médico:

Avaliação que o médico faz do estado global do paciente. Circular ou sublinhar uma das três categorias:

(a) doença atual ativa; (b) doença ativa em baixo grau; (c) doença inativa.

#### 10. Novos Exames de Imagem:

Se novos exames de imagem tiverem sido realizados nos últimos três meses, deve-se registrar toda alteração vascular observada em relação aos exames anteriores (particularmente estenose ou oclusão).

#### Cálculo do ITAS2010

Somar todos os pontos. Os cinco itens cardiovasculares, além de hipertensão diastólica e AVC, valem dois pontos cada um. Os demais itens valem um ponto cada um. Se, na seção cardiovascular, estiverem assinalados tanto o círculo emoldurado quanto o(s) círculo(s), é necessário somá-los todos: um paciente com nova ausência de pulso (2) observada nas artérias carótida esquerda (1), subclávia direita (1) e braquial esquerda (1) terá, por exemplo, cinco pontos nessa seção.

#### Cálculo do ITAS.A

Calcular todas as anormalidades clínicas do ITAS2010 e somar o índice das provas de fase aguda da seguinte maneira:

ITAS-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 pelo método de Westergren.

ITAS-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.

## Anexo 4 – Parecer Consubstanciado do CEP

<p>UFBA - HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. EDGARD SANTOS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA &amp; HUPES/UFBA</p>	
--	---

### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Avaliação dos parâmetros laboratoriais e de imagem para definição de atividade de doença em Arterite de Takayasu.

**Pesquisador:** Mittermayer Barreto Santiago

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 51979621.1.0000.0049

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.062.633

#### Apresentação do Projeto:

A Arterite de Takayasu (AT) é uma vasculite granulomatosa predominantemente de grandes vasos caracterizada histologicamente por inflamação panarterial da aorta e seus ramos podendo resultar em estenose, oclusão, dilatação e aneurismas. Acomete principalmente mulheres jovens abaixo de 40 anos e as manifestações clínicas variam de sintomas sistêmicos associados ao processo de inflamação como febre, mal-estar e fadiga a sintomas e sinais específicos do acometimento de diferentes vasos como claudicação de membros, sopro abdominal e déficit focal por acidente vascular encefálico isquêmico. Todos os pacientes com diagnóstico de AT baseado nos critérios da Associação Americana Reumatologia (ARA) de 1990, em acompanhamento no ambulatório de reumatologia do HUPES serão convidados a participar do estudo. Os pacientes receberão informações sobre todas as etapas do estudo, desde coleta de dados teóricos até a realização dos exames. Após a coleta dos dados pessoais e demográficos (anexo 1) os mesmos serão agendados para a realização dos exames laboratoriais a serem realizados no Laboratório de Análises Clínicas e Toxicologia da Faculdade de Farmácia na Universidade Federal da Bahia (LACTFAR – UFBA) no período da manhã. Deverão ser excluídos do estudo os pacientes que apresentem contraindicações para realização da angioTC, incluindo disfunção renal grave ou alergia ao contraste iodado, gestantes e menores de

<b>Endereço:</b> Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar	<b>CEP:</b> 40.110-060
<b>Bairro:</b> Canela	
<b>UF:</b> BA	<b>Município:</b> SALVADOR
<b>Telefone:</b> (71)3283-8043	<b>Fax:</b> (71)3283-8140
	<b>E-mail:</b> cep.hupes@ebserh.gov.br

UFBA - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO PROF.  
EDGARD SANTOS DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DA  
BAHIA ç HUPES/UFBA



Continuação do Parecer: 5.062.633

18 anos de idade.

A proposta desta pesquisa é avaliar os parâmetros laboratoriais de provas de atividade inflamatória, níveis da citocina interleucina 6 (IL-6) e da quimiocina pentraxina-3 em comparação aos achados de angiotomografia computadorizada (angioTC) de grandes vasos numa série de pacientes com AT num centro de referência em vasculites.

**Objetivo da Pesquisa:**

Segundo o pesquisador:

Objetivo Primário:

- Avaliar se os parâmetros laboratoriais (VHS, PCR, pentraxina-3 e anti IL-6) tem relação com as alterações vasculares sugestivas de atividade inflamatória vistas à angioTC em pacientes com AT.

Objetivo Secundário:

-Descrever o perfil angiotomográfico vascular dos pacientes com AT e assim propor uma classificação baseada na sua distribuição.

-Investigar se há associação de infecção latente por tuberculose com o padrão específico de envolvimento vascular pela angioTC em pacientes com AT.

-Comparar os achados de angioTC com os da USG de vasos cervicais em pacientes com AT.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Segundo o pesquisador:

Riscos:

Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação são: possibilidade de dor durante a coleta de sangue para a realização dos exames laboratoriais. Em relação a realização da Angiotomografia, considerando que o paciente irá receber contraste iodado via venosa, existem alguns efeitos adversos raros, mas possíveis deste procedimento como reações alérgicas e problema renal. Para minimizar esses riscos os exames serão coletados e realizados por profissionais experientes e habilitados. No setor de tomografia o paciente será acompanhado(a) por um médico durante o exame. Além disso, os exames de função renal serão monitorizados após a Angiotomografia. Os pesquisadores estarão disponíveis para atendimento de qualquer intercorrência durante e após o exame.

Benefícios:

Esta pesquisa também traz benefícios aos participantes como o acompanhamento garantido no

**Endereço:** Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar

**Bairro:** Canela

**CEP:** 40.110-060

**UF:** BA

**Município:** SALVADOR

**Telefone:** (71)3283-8043

**Fax:** (71)3283-8140

**E-mail:** cep.hupes@ebserh.gov.br

UFBA - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO PROF.  
EDGARD SANTOS DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DA  
BAHIA ; HUPES/UFBA



Continuação do Parecer: 5.062.633

serviço de Reumatologia do HUPES, realização de exames laboratoriais mais avançados para sua doença que não são cobertos pelo SUS. Além disso, o melhor conhecimento dos padrões de envolvimento vascular e atividade de doença contribuirão para um melhor acompanhamento clínico e tratamento.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Vide conclusões.

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

Vide conclusões.

**Recomendações:**

Vide conclusões.

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

Após re-análise dos documentos apresentados tem-se a relatar que:

- Sobre os riscos:

Acrescentar os riscos de quebra de confidencialidade e como o pesquisador fará para minimiza-los - ATENDIDO.

- Sobre o TCLE:

Incluir neste termos os riscos de quebra de confidencialidade e como o pesquisador fará para minimiza-los - ATENDIDO.

- Alterar o endereço eletrônico de e-mail do CEP para cep.hupes@ebserh.gov.br- ATENDIDO.

Assim sendo, diante das solicitações atendidas, dá-se o protocolo como APROVADO.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12) e deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e

<b>Endereço:</b> Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar	
<b>Bairro:</b> Canela	<b>CEP:</b> 40.110-060
<b>UF:</b> BA	<b>Município:</b> SALVADOR
<b>Telefone:</b> (71)3283-8043	<b>Fax:</b> (71)3283-8140
	<b>E-mail:</b> cep.hupes@ebserh.gov.br

**UFBA - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO PROF.  
EDGARD SANTOS DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DA  
BAHIA ¿ HUPES/UFBA**



Continuação do Parecer: 5.062.633

Esclarecido, na íntegra, completamente assinado.

O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou, aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ e ao término do estudo.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1793221.pdf	08/10/2021 15:42:11		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_resposta.pdf	08/10/2021 15:42:00	Mittermayer Barreto Santiago	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_resposta.docx	08/10/2021 15:41:54	Mittermayer Barreto Santiago	Aceito
Declaração de Pesquisadores	04_PROJETO.pdf	08/10/2021 15:41:45	Mittermayer Barreto Santiago	Aceito
Declaração de Pesquisadores	04_PROJETO.docx	08/10/2021 15:41:18	Mittermayer Barreto Santiago	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	04_Termo_de_Consentimento_Livre_e_Esclarecido.pdf	08/10/2021 15:41:07	Mittermayer Barreto Santiago	Aceito

**Endereço:** Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar

**Bairro:** Canela

**CEP:** 40.110-060

**UF:** BA

**Município:** SALVADOR

**Telefone:** (71)3283-8043

**Fax:** (71)3283-8140

**E-mail:** cep.hupes@ebserh.gov.br

**UFBA - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO PROF.  
EDGARD SANTOS DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DA  
BAHIA ¿ HUPES/UFBA**



Continuação do Parecer: 5.062.633

Ausência	04_Termo_de_Consentimento_Livre_e_Esclarecido.pdf	08/10/2021 15:41:07	Mittermayer Barreto Santiago	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	04_Termo_de_Consentimento_Livre_e_Esclarecido.docx	08/10/2021 15:40:58	Mittermayer Barreto Santiago	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_utilizacao_dados_prontuario.pdf	17/09/2021 10:17:19	Mittermayer Barreto Santiago	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Equipe_detalhada.pdf	17/09/2021 10:17:13	Mittermayer Barreto Santiago	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_encaminhamento_CEP.pdf	17/09/2021 10:17:04	Mittermayer Barreto Santiago	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.docx	25/08/2021 18:47:27	ANA LUISA SOUZA PEDREIRA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto.pdf	25/08/2021 10:33:08	ANA LUISA SOUZA PEDREIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	14/07/2021 12:09:03	ANA LUISA SOUZA PEDREIRA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_Responsabilide_sobre_Pesquisador_SEM_vnculo_institucional_com_HUPES.pdf	14/07/2021 12:07:36	ANA LUISA SOUZA PEDREIRA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_de_Anuencia_Radiologia.pdf	14/07/2021 12:07:17	ANA LUISA SOUZA PEDREIRA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_de_Anuencia.pdf	14/07/2021 12:07:09	ANA LUISA SOUZA PEDREIRA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Equipe_Detalhada.docx	14/07/2021 12:06:59	ANA LUISA SOUZA PEDREIRA	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SALVADOR, 26 de Outubro de 2021

\_\_\_\_\_  
**Assinado por:**  
**Pablo de Moura Santos**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar  
**Bairro:** Canela **CEP:** 40.110-060  
**UF:** BA **Município:** SALVADOR  
**Telefone:** (71)3283-8043 **Fax:** (71)3283-8140 **E-mail:** cep.hupes@ebserh.gov.br

UFBA - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO PROF.  
EDGARD SANTOS DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DA  
BAHIA - HUPES/UFBA



Continuação do Parecer: 5.062.633

**Endereço:** Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar  
**Bairro:** Canela **CEP:** 40.110-060  
**UF:** BA **Município:** SALVADOR  
**Telefone:** (71)3283-8043 **Fax:** (71)3283-8140 **E-mail:** cep.hupes@ebserh.gov.br

## Anexo 5 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

---

Título do Estudo: **Avaliação dos parâmetros laboratoriais e de imagem para definição de atividade de doença em Arterite de Takayasu**

Pesquisador Responsável: **Mittermayer Barreto Santiago**

---

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O (A) Senhor (a) está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa. Por favor, leia este documento com bastante atenção antes de assiná-lo. Caso haja alguma palavra ou frase que o (a) senhor (a) não consiga entender, converse com o pesquisador responsável pelo estudo ou com um membro da equipe desta pesquisa para esclarecê-los.

A proposta deste termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) é explicar tudo sobre o estudo e solicitar a sua permissão para participar do mesmo.

O objetivo desta pesquisa é avaliar se alguns exames laboratoriais de sangue (VHS, PCR, pentraxina-3 e anti IL-6) juntamente com alterações de exames de imagem (Angiotomografia de tórax) podem fornecer informações sobre a atividade da Arterite de Takayasu, ou seja, se a doença está piorando ou se está estável.

Se o(a) Sr.(a) aceitar participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos em sua participação são os seguintes:

Será submetido a uma consulta médica com anamnese (entrevista), exame físico completo e preenchimento de um questionário com dados pessoais e clínicos (sintomas da doença) a serem realizados pela equipe responsável por esta pesquisa. Esta consulta será realizada no Ambulatório Magalhães Neto – complexo do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES).

O (o) senhor (a) também será submetida a coleta de uma amostra de 20 ml de sangue de cada paciente no momento da avaliação para a realização de exames laboratoriais incluindo aqueles de rotina, tais como hemograma, creatinina, ureia, provas de atividade inflamatória (VHS e PCR) e a dosagem de IL-6 e pentraxina-3. Tais exames serão realizados no Laboratório LACTFAR da Universidade Federal da Bahia localizado em Ondina.

No período de até um mês após a coleta dos exames, será realizada um exame de imagem chamado Angio Tomografia de aorta e seus ramos que inclui a avaliação detalhada da circulação no sector de Imagem do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES). Será necessário o uso de contraste venoso (na veia), caso o(a) senhor(a) concorde e não haja histórico de alergias. O exame será realizado e laudado pelo mesmo profissional no serviço de radiologia do HUPES.

No nosso estudo, os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa são mínimos, como a possibilidade de dor durante a coleta de sangue para a realização dos exames laboratoriais. Além disso, considerando que o paciente irá receber contraste iodado via venosa, existem alguns efeitos adversos raros mas possíveis deste procedimento como reações alérgicas e problema renal. Para minimizar esses riscos os exames serão coletados e realizados por profissionais experientes e habilitados. No setor de tomografia o(a) senhor(a) será acompanhado(a) por um médico durante o exame. Além disso, os exames de função renal serão monitorizados após a Angiotomografia. Os pesquisadores estarão disponíveis para atendimento de qualquer intercorrência durante e após o exame. Assim, a pesquisa obedece aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução no. 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

Esta pesquisa também traz benefícios aos participantes como o acompanhamento

---

Rubrica do pesquisador

---

Rubrica do participante/responsável

garantido no serviço de Reumatologia do HUPES, realização de exames laboratoriais mais avançados para sua doença que não são cobertos pelo SUS. Além disso, o melhor conhecimento dos padrões de envolvimento vascular e atividade de doença contribuirão para um melhor acompanhamento clínico e tratamento.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso o(a) Sr.(a) decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento em qualquer momento durante a pesquisa, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição. O sr (a) deve estar ciente que mesmo após assinatura deste termo é possível abandonar a pesquisa a qualquer momento.

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

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e o(a) Sr.(a) não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos, porém, poderá receber por despesas decorrentes de sua participação como transporte, mediante apresentação de recibo. Essas despesas serão pagas pelo orçamento da pesquisa.

Caso ocorra algum problema ou dano com o(a) Sr.(a), resultante de sua participação na pesquisa, o(a) Sr.(a) receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Solicitamos também sua autorização para apresentar os resultados deste estudo em eventos da área de saúde e publicar em revista científica nacional e/ou internacional. Por ocasião da publicação dos resultados, seu nome será mantido em sigilo absoluto, bem como em todas as fases da pesquisa.

É assegurada a assistência durante toda pesquisa, bem como é garantido ao Sr.(a), o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências, enfim, tudo o que o(a) Sr.(a) queira saber antes, durante e depois da sua participação todas as informações referentes a pesquisa serão informadas e esclarecidas, assim como, será prestado todo e qualquer atendimento necessário ao tratamento e acompanhamento durante a pesquisa e após a sua realização mesmo após a finalização do estudo.

Caso o(a) Sr.(a) tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Mittermayer Santiago no Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Edgar Santos (HUPES), ou pelos telefones (71) 32349350 e (71) 988355001 e/ou pelo e-mail: [mitter.santiago@serdabahia.com.br](mailto:mitter.santiago@serdabahia.com.br), com a pesquisadora assistente Dra Adriane Souza Paz no Hospital Professor Edgard Santos, pelo telefone celular (71) 993189985 ou pelo e-mail [adriane.spaz@hotmail.com](mailto:adriane.spaz@hotmail.com). Os contatos do Comitê de Ética em Pesquisa do HUPES são: (71) 3283-8043, email: [cep.hupes@gmail.com](mailto:cep.hupes@gmail.com). Endereço: Rua Dr. Augusto Viana, S/n - Canela, Salvador- Bahia - CEP: 4011060.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma do(a) Sr.(a) e a outra para os pesquisadores.

---

Rubrica do pesquisador

---

Rubrica do participante/responsável

### Declaração de Consentimento

Concordo em participar do estudo intitulado: **Avaliação dos parâmetros laboratoriais e de imagem para definição de atividade de doença em Arterite de Takayasu**

Nome do participante ou responsável  _____ Assinatura do participante ou responsável	Data: ____/____/____
---	----------------------

Impressão  
Datiloscópia

Eu, Mittermayer Barreto Santiago, declaro cumprir as exigências contidas nos itens IV.3 e IV.4, da Resolução nº 466/2012 MS.

_____ Assinatura e carimbo do investigador	Data: ____/____/____
---	----------------------

\_\_\_\_\_  
Rubrica do pesquisador

\_\_\_\_\_  
Rubrica do participante/responsável

## Anexo 6 – Abstract aceito na modalidade pôster no Congresso Americano de Reumatologia (ACR Convergence 2024)



Dear Ana Luisa Pedreira,

We are pleased to inform you that the Abstract Selection Committee has accepted your abstract titled "Serum IL-6 Levels Correlate with Inflammatory Activity in Computerized Tomography Angiography Scans in Takayasu Arteritis" as a poster for ACR Convergence 2024. Posters will be presented **in-person** and added to a virtual poster gallery. All poster presenters must attend the meeting in-person.

This is a courtesy notification to all coauthors of the above abstract. All future communications regarding this abstract will be sent only to the presenting author. The primary contact for information about your abstract is the presenting author. Your presenting author is **Ana Luisa Souza Pedreira**.

- The deadline for requesting a change of the presenting author of a poster is **September 20**.
- Only the presenting author may upload a poster.
- The poster must be uploaded by 11:59 PM on **October 18**.
- Information on uploading the poster and other tasks will be sent directly to the presenting author.
- All poster presentations must be given in person in Washington, DC.

### Abstract Acceptance Information

Presenting Author: **Ana Luisa Souza Pedreira**

Presentation Type: **Poster**

Session: Vasculitis – Non-ANCA-Associated & Related Disorders Poster II

Date: Sunday, November 17

Presentation Time: 10:30 AM - 12:30 PM

Abstract ID: 1869314

Abstract Title: Serum IL-6 Levels Correlate with Inflammatory Activity in Computerized Tomography Angiography Scans in Takayasu Arteritis