

Características da Arterite de Takayasu no Início da Doença e de Acordo com o Gênero

Features of the Onset of Takayasu's Arteritis According to Gender

Andrea Rocha de Saboia Mont'Alverne, Luiz Eduardo de Paula, Samuel Katsuyuki Shinjo

Divisão de Reumatologia - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo – Brasil

Resumo

Fundamento: Embora haja diversos estudos epidemiológicos publicados referentes à artrite de Takayasu (AT), nenhum analisou a influência do gênero nas manifestações clínicas e laboratoriais ou as alterações vasculares no início da doença.

Objetivos: Analisar a influência do gênero nas manifestações clínicas e laboratoriais e nas variações de imagiologia vascular no início da AT.

Métodos: Estudo de coorte retrospectivo, unicêntrico que avaliou 55 pacientes consecutivos com AT entre 1982 e 2012. Todos os dados clínicos e resultados de testes laboratoriais relacionados ao início da doença foram analisados. Incluímos apenas pacientes de 12 a 35 anos no diagnóstico para excluir fatores relacionados à idade.

Resultados: Analisamos 17 homens e 38 mulheres, sendo a maioria caucasiana, com uma média de idade comparável entre os gêneros. Não houve diferença de gênero referente às características clínicas ou laboratoriais, comorbidades ou tabagismo, exceto pela dor abdominal, que apresentou ser mais comum em homens. Com relação às lesões vasculares, a presença de aneurismas da aorta ascendente foi significativamente mais frequente em homens. O gênero masculino representou um fator de risco independente para a ocorrência de dor abdominal e aneurismas da aorta ascendente em pacientes com AT.

Conclusão: A dor abdominal e aneurismas da aorta ascendente ocorreram com mais frequência em homens com AT, sugerindo um perfil de doença mais severa em homens. (Arq Bras Cardiol. 2013;101(4):359-363)

Palavras-Chave: Arterite de Takayasu / epidemiologia; Masculino; Feminino; Estudos de Coortes; Aneurisma da Aorta Abdominal; Dor Abdominal.

Abstract

Background: Although there are various published epidemiological studies regarding Takayasu's arteritis (TA), none have analyzed the influence of gender on the clinical and laboratory manifestations or vascular alterations at disease onset.

Objectives: To analyze the influence of gender on clinical and laboratory manifestations and variations in vascular imaging at TA onset.

Methods: A retrospective, unicentric cohort study that evaluated 55 consecutive TA patients between 1982 and 2012. All available clinical data and laboratory test results related to the onset of the disease were analyzed. We included only patients aged 12-35 years at diagnosis to exclude age-related factors.

Results: We analyzed 17 men and 38 women, mostly Caucasian, with a comparable mean age between genders. There was no gender difference regarding the clinical or laboratory characteristics, comorbidities, or smoking habit, except for abdominal pain, which was more common in men. Regarding vascular lesions, the presence of ascending aortic aneurysms was significantly more frequent in males. Male gender represented an independent risk factor for the occurrence of abdominal pain and ascending aortic aneurysms in TA patients.

Conclusion: Abdominal pain and ascending aortic aneurysms occurred more frequently in men with TA, suggesting a more severe disease profile in males. (Arq Bras Cardiol. 2013;101(4):359-363)

Keywords: Takayasu Arteritis / epidemiology; Male; Female; Cohort Studies; Aortic Aneurysm, Abdominal; Abdominal Pain.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Samuel Katsuyuki Shinjo •

Divisão de Reumatologia - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - Av. Dr. Arnaldo, 455, 3º andar, sala 3150. CEP 01246-903, São Paulo - Brasil

E-mail: samuel.shinjo@gmail.com

Artigo recebido em 10/12/12; revisado em 22/12/12; aceito em 28/03/13.

DOI: 10.5935/abc.20130180

Introdução

A artrite de Takayasu (AT) é um tipo de vasculite sistêmica primária que afeta as artérias médias e grandes, incluindo a aorta e seus principais ramos, bem como as artérias coronárias e pulmonares¹. A patofisiologia de AT caracteriza-se pela inflamação da parede do vaso, levando ao espessamento, estenose, dilatação e/ou formação de aneurisma dos vasos afetados². Os sinais e sintomas que refletem o contexto da inflamação sistêmica ou isquemia de um órgão ou membro, incluem a presença de claudicação, angiodinia, pulso periférico impalpável, sopros, hipertensão arterial sistêmica grave, infarto do miocárdio e AVC isquêmico, entre outros^{2,3}.

Em geral, as doenças sistêmicas autoimunes afetam mais as mulheres que os homens, em uma proporção de 2-10:1. O lúpus eritematoso sistêmico e a síndrome de Sjogren, por exemplo, possuem proporções de 7-10:1, enquanto a artrite reumatóide e a esclerose sistêmica possuem proporções de 2-3:1⁴, enquanto que a AT tende a afetar mulheres com maior frequência, a uma proporção de 1,2-29:1^{3,5}.

Embora tenha existido diversos estudos epidemiológicos referentes à AT, nenhum relatou a influência do gênero nas manifestações clínicas e laboratoriais e as alterações vasculares no início da doença. Embora Sharma e Jain⁶ tenham estudado a possibilidade da função do sexo na distribuição das lesões vasculares em AT e tenham descoberto uma tendência a um maior envolvimento da aorta abdominal em homens e o arco aórtico e seus ramos nas mulheres, não foi especificado se os achados foram cumulativos ou relacionados ao início da doença.

Dessa forma, neste estudo avaliamos as manifestações clínicas iniciais e as alterações vasculares no início de AT de acordo com o gênero.

Métodos

Avaliamos 55 pacientes consecutivos com AT (17 homens e 38 mulheres) tratados na unidade de tratamento de vasculite de nosso serviço terciário entre 1982 e 2012. Incluímos apenas pacientes com idades entre 12 e 35 anos no diagnóstico de AT e que atendiam pelo menos três dos seis critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia (1990)⁷. O protocolo do estudo foi aprovado pelo comitê de ética local.

Os dados demográficos, as manifestações clínicas e as imagens vasculares foram obtidas através de uma revisão sistemática dos relatórios médicos dos pacientes. Os seguintes parâmetros foram analisados: (A) manifestações clínicas: sintomas constitucionais (perda de peso, febre, fadiga), cefaleia, tontura, deficiência visual (cegueira), convulsões, carotidínia, claudicação, dor abdominal, dor torácica, dispneia, manifestações articulares (artrite/artralgia) e eritema nodoso; (B) achados laboratoriais: proteína C reativa (PCR) (valor de referência: < 5 mg/L) e velocidade de hemossedimentação (VHS) (valor de referência: < 19 mm/1^a hora); (C) comorbidades: infarto do miocárdio, AVC isquêmico, hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca, diabetes mellitus tipo 2 e dislipidemia; (D) hábitos: tabagismo; e (E) ecocardiografia: insuficiência aórtica.

Todas as imagens vasculares foram obtidas através de angiografia ou angiografia por tomografia computadorizada, na qual avaliamos os seguintes parâmetros: estenose/oclusão, aneurisma/ectasia vascular, e o local anatômico dessas lesões.

Os resultados foram expressos como as médias \pm desvio padrão (DP) ou como porcentagens. Usamos o teste *t* de Student para analisar os dados paramétricos e o teste U de Mann-Whitney para os dados não paramétricos. Os intervalos de confiança de 95% (IC de 95%) das porcentagens foram calculados por distribuição binomial. Todos os cálculos foram realizados utilizando o software estatístico STATA ver. 7.0 (Stata Corp., College Station, TX, EUA). Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Analisamos os relatórios de 17 homens e 38 mulheres com AT, sendo a maioria caucasiana e tinham uma média de idades comparável entre os gêneros (Tabela 1). As características clínicas e laboratoriais e comorbidades de pacientes no início da doença são apresentadas na Tabela 1. Não houve diferenças de gênero referente à distribuição de indícios e sintomas, salvo pela dor abdominal (35,3% vs. 5,3%, $p = 0,004$ em homens e mulheres, respectivamente). A presença de insuficiência aórtica, elevação de VHS e PCR, comorbidades e hábitos (tabagismo) também foram semelhante entre os gêneros.

Nas lesões vasculares encontradas na primeira imagiologia de cada paciente foi observado que não houve diferenças de gênero na frequência ou no local das estenoses/oclusões, que eram mais comuns na carótida e artérias subclávias em mulheres que em homens (Tabela 2). No entanto, a presença de aneurismas na aorta ascendente foi significativamente mais frequente em homens (35,3 vs. 10,5%, $p = 0,028$), embora outros locais do aneurisma não apresentam diferenças entre os gêneros.

A análise multivariada demonstrou que o gênero masculino era um fator de risco para a ocorrência de dor abdominal (IP, 18,75; IC de 95%, 2,89–121,54) e aneurisma aórtico (IP, 9,51; IC de 95%, 1,94–46,70) (Tabela 3).

Discussão

De acordo com o nosso conhecimento, este estudo é o primeiro a analisar a presença de AT em termos de manifestações clínicas e alterações de imagiologia vascular de acordo com o gênero. Em comparação às mulheres, os homens apresentaram maior prevalência de dor abdominal e aneurisma da aorta ascendente no diagnóstico de AT.

Apesar da existência de diversas séries epidemiológicas referentes a pacientes com AT^{3,8-19}, nenhuma comparou a presença da doença entre homens e mulheres. Neste estudo, todos os parâmetros se referem claramente ao início dos sintomas antes de qualquer tratamento farmacológico ou cirúrgico tenha sido iniciado. Além disso, avaliamos somente pacientes entre 12 e 35 anos para excluir manifestações clínicas, comorbidades ou alterações vasculares que poderiam estar relacionadas à idade avançada e não à AT isoladamente.

Tabela 1 - Características demográficas, clínicas e laboratoriais da artrite de Takayasu de acordo com o gênero

Características	Homem (n = 17)	Mulher (n = 38)	p
Idade no início da doença ± DP (anos)	23,5 ± 7,6	25,3 ± 5,5	0,371
Etnia: branco (%)	9 (52,9)	28 (73,7)	0,130
Manifestações clínicas iniciais			
Perda de peso (%)	8 (47,1)	9 (23,7)	0,083
Febre (%)	7 (41,2)	10 (26,3)	0,270
Fadiga (%)	2 (11,8)	6 (15,8)	0,696
Cefaleia (%)	1 (5,9)	6 (15,8)	0,308
Tontura (%)	0	2 (5,3)	0,335
Deficiências visuais (%)	1 (5,9)	2 (5,3)	0,926
Amaurose (%)	1 (5,9)	0	0,131
Convulsões (%)	1 (5,9)	0	0,131
Carotidínia (%)	3 (17,6)	8 (21,1)	0,770
Claudicação do membro superior (%)	5 (29,4)	16 (42,1)	0,371
Claudicação do membro inferior (%)	2 (11,8)	12 (31,6)	0,119
Dor abdominal (%)	6 (35,3)	2 (5,3)	0,004
Dor torácica (%)	0	6 (15,8)	0,083
Dispneia (%)	1 (5,9)	6 (15,8)	0,308
Manifestações articulares (%)	1 (5,9)	4 (10,5)	0,165
Eritema (%)	1 (5,9)	4 (10,5)	0,580
VHS e/ou PCR elevado (%)	6 (35,3)	23 (60,5)	0,613
Insuficiência aórtica (%)	3 (17,6)	6 (15,8)	0,863
Comorbidades			
AVC isquêmico (%)	1 (5,9)	10 (26,3)	0,143
Hipertensão arterial sistêmica (%)	10 (58,8)	20 (52,6)	0,370
Insuficiência cardíaca (%)	0	1 (2,6)	0,500
Infarto do miocárdio (%)	0	1 (2,6)	0,500
Diabetes mellitus (%)	0	2 (5,3)	0,335
Dislipidemia (%)	2 (11,8)	12 (31,6)	0,119
Fumantes (%)	2 (11,8)	4 (10,5)	0,892

PCR: proteína C reativa; VHS: velocidade de hemossedimentação; DP: desvio padrão.

O gênero é provavelmente um determinante no prognóstico de diversas doenças reumáticas. Por exemplo, o lúpus sistêmico eritematoso tende a apresentar um prognóstico pior nos homens, embora esta afirmação apresente controvérsias²⁰⁻²³. Na artrite reumatóide, o gênero feminino foi associado a pontuação mais alta de atividade da doença²⁴ e é um preditor estabelecido da progressão radiográfica²⁵. Além disso, a resposta inflamatória aparentemente é mais grave em mulheres que em homens, bem como a presença de artrite de células gigantes e polimialgia reumática²⁶. No entanto, não há estudos que avaliam o sexo como um fator determinante do prognóstico de AT. Nossos resultados mostraram uma forte relação entre a presença do aneurisma aórtico e o

gênero masculino, correlacionando este gênero a um fator de prognóstico pobre.

Outros fatores normalmente associados ao pobre prognóstico em AT incluem: retinopatia, hipertensão, regurgitação aórtica grave e a presença de aneurisma aórtico ou arterial, conforme anteriormente mencionado²⁷. Subsequentemente, a presença de deficiência funcional grave e o envolvimento cardíaco foram relatados como preditores de óbito ou outros eventos relevantes durante o monitoramento²⁸. Sharma e Jain.⁶ relataram uma tendência a uma maior frequência de hipertensão em homens com AT em comparação às mulheres, mas isso não foi observado neste estudo. Chugh e cols.²⁹ estudaram a hipertensão renovascular em indianos com AT e também

Tabela 2 - Características angiográficas da artrite de Takayasu de acordo com o gênero

Vasos	Estenose / Oclusão			Aneurisma / Ectasia		
	Homem	Mulher	p	Homem	Mulher	p
Coronária esquerda (%)	0	1 (2,6)	1,000	0	0	1,000
Coronária direita (%)	0	1 (2,6)	1,000	0	0	1,000
Vertebral esquerdo (%)	0	6 (15,8)	0,131	1 (5,9)	0	0,131
Vertebral direito (%)	0	6 (15,8)	0,131	1 (5,9)	0	0,131
Carótida esquerdo (%)	7 (41,2)	20 (52,6)	0,487	0	0	1,000
Carótida esquerda (%)	6 (35,3)	20 (52,6)	0,200	0	0	1,000
Subclávia esquerda (%)	6 (35,3)	21 (55,3)	0,926	1 (5,9)	2 (5,3)	0,926
Subclávia direita (%)	4 (23,5)	14 (36,8)	0,552	1 (5,9)	1 (2,6)	0,552
Tronco braquiocéfálico (%)	1 (5,9)	5 (13,2)	0,391	2 (11,8)	2 (5,3)	0,391
Tronco pulmonar (%)	0	1 (2,6)	0,500	0	1 (2,6)	0,500
Aorta						
Ascendente (%)	1 (5,9)	2 (5,3)	0,926	6 (35,3)	4 (10,5)	0,028
Cruzada (%)	1 (5,9)	4 (10,5)	0,168	2 (11,8)	1 (2,6)	0,168
Torácica (%)	1 (5,9)	7 (18,4)	0,108	4 (23,5)	3 (7,9)	0,108
Abdominal (%)	2 (11,8)	7 (18,4)	0,552	1 (5,9)	1 (2,6)	0,552
Infrarenal (%)	2 (11,8)	8 (21,1)	0,131	1 (5,9)	0	0,131
Renal esquerda (%)	7 (41,2)	5 (13,2)	0,500	0	0	0,500
Renal direita (%)	6 (35,3)	5 (13,2)	0,131	1 (5,9)	1 (2,6)	0,131
Mesentérica superior (%)	3 (17,6)	7 (18,4)	0,945	0	0	1,000
Mesentérica inferior (%)	2 (11,8)	3 (7,9)	0,645	0	0	1,000
Tronco celíaco (%)	2 (11,8)	4 (10,5)	0,131	1 (5,9)	0	0,131
Iliaca esquerda (%)	1 (5,9)	6 (15,8)	0,308	0	0	1,000
Iliaca direita (%)	1 (5,9)	5 (13,2)	0,424	0	0	0,500

Tabela 3 - Análise multivariada para gênero

Variada	IP	IC de 95%
Idade no início da doença	0,96	0,86-1,07
Dor abdominal	18,75	2,89-121,54
Aneurisma da aorta ascendente	9,51	1,94-46,70

não encontraram diferenças entre gêneros. A regurgitação aórtica também foi semelhante em ambos os sexos em nossa série, em contraste aos achados de Kobayashi e Numano.³⁰, onde foi relatado maior prevalência de regurgitação aórtica em mulheres.

Nosso estudo foi limitado por sua natureza retrospectiva e complicado por problemas típicos deste tipo de coorte. Além disso, os dados coletados dependeram dos relatórios médicos e apesar de todas as variantes serem verdadeiras no momento do diagnóstico, não sabemos se representam precisamente as manifestações no início da doença.

Conclusão

A dor abdominal e os aneurismas da aorta ascendente ocorreram com maior frequência em homens com AT e o gênero masculino foi um fator de risco independente nesses achados. Entretanto, estudos adicionais serão necessários para confirmar se o gênero masculino é um preditor do prognóstico em AT.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Análise estatística: Shinjo SK; Obtenção de dados, Análise e interpretação

dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual: Mont'Alverne ARS, Paula LE, Shinjo SK.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Kerr GS. Takayasu's arteritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 1995;21(4):1041-58.
2. Johnston SL, Lock RJ, Gompels MM. Takayasu arteritis: a review. *J Clin Pathol*. 2002;55(7):481-6.
3. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, Leavitt RY, Fauci AS, Rottem M, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med*. 1994;120(11):919-29.
4. Lockshin MD. Sex differences in autoimmune disease. *Lupus*. 2006;15(11):753-6.
5. Deutsch V, Wexler L, Deutsch H. Takayasu's arteritis: an angiographic study with remarks on ethnic distribution in Israel. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1974;122(1):13-28.
6. Sharma BK, Jain S. A possible role of sex in determining distribution of lesions in Takayasu arteritis. *Int J Cardiol*. 1998;66 Suppl 1:S81-4.
7. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum*. 1990;33(8):1129-34.
8. Zheng, Fan D, Liu L. Takayasu arteritis in China: a report of 530 cases. *Heart Vessels Suppl*. 1992;7:32-6.
9. Piyachon C, Suwanwela N. Takayasu arteritis in Thailand. *Heart Vessels Suppl*. 1992;7:60-7.
10. Koide K. Takayasu arteritis in Japan. *Heart Vessels Suppl*. 1992;7:48-54.
11. Ureten K, Ozturk MA, Onat AM, Ozturk MH, Ozbalkan Z, Guvener M, et al. Takayasu's arteritis: results of a university hospital of 45 patients in Turkey. *Int J Cardiol*. 2004;96(2):259-64.
12. Park MC, Lee SW, Park YB, Chung NS, Lee SK. Clinical characteristics and outcomes of Takayasu's arteritis: analysis of 108 patients using standardized criteria for diagnosis, activity assessment, and angiographic classification. *Scand J Rheumatol*. 2005;34(4):284-92.
13. Vanoli M, Daina E, Salvarani C, Sabbadini MG, Rossi C, Bacchiani G, et al. Takayasu's arteritis: a study of 104 Italian patients. *Arthritis Rheum*. 2005;53(1):100-7.
14. Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Hoffman GS. Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu arteritis patients. *Arthritis Rheum*. 2007;56(3):1000-9.
15. Soto ME, Espinola N, Flores-Suarez LF, Reyes PA. Takayasu arteritis: clinical features in 110 Mexican Mestizo patients and cardiovascular impact on survival and prognosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(3 Suppl 49):S9-15.
16. Watts R, Al-Taiar A, Mooney J, Scott D, Macgregor A. The epidemiology of Takayasu arteritis in the UK. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(8):1008-11.
17. Karageorgaki ZT, Bertias GK, Mavragani CP, Kritikos HD, Spyropoulou-Vlachou M, Drosos AA, et al. Takayasu arteritis: epidemiological, clinical, and immunogenetic features in Greece. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(1):S33-9.
18. Arnaud L, Haroche J, Limal N, Toledano D, Gambotti L, Costedoat-Chalumeau N, et al. Takayasu arteritis in France: a single-center retrospective study of 82 cases comparing white, North African, and black patients. *Medicine (Baltimore)*. 2010;89(1):1-17.
19. Dreyer L, Faurschou M, Baslund B. A population-based study of Takayasu's arteritis in eastern Denmark. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(1 Suppl 64):S40-2.
20. Specker C, Becker A, Lakomek HJ, Bach D, Grabensee B. Systemic lupus erythematosus in men - a different prognosis? *J Rheumatol*. 1994;53(6):339-45.
21. Miller MH, Urowitz MB, Gladman DD, Killinger DW. Systemic lupus erythematosus in males. *Medicine (Baltimore)*. 1983;62(5):327-34.
22. Molina JF, Drenkard C, Molina J, Cardiel MH, Uribe O, Anaya JM, et al. Systemic lupus erythematosus in males: a study of 107 Latin American patients. *Medicine (Baltimore)*. 1996;75(3):124-30.
23. Garcia MA, Marcos JC, Marcos AI, Pons-Estel BA, Wojdyla D, Arturi A, et al. Male systemic lupus erythematosus in a Latin American inception cohort of 1214 patients. *Lupus*. 2005;14(12):938-46.
24. Iikuni N, Sato E, Hoshi M, Inoue E, Taniguchi A, Hara M, et al. The influence of sex on patients with rheumatoid arthritis in a large observational cohort. *J Rheumatol*. 2009;36(3):508-11.
25. Syversen SW, Gaarder PI, Goll GL, Ødegård S, Haavardsholm EA, Mowinckel P, et al. High anti-cyclic citrullinated peptide levels and an algorithm of four variables predict radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(2):212-7.
26. Narvaez J, Nolla-Solé JM, Valverde-García J, Roig-Escofet D. Sex differences in temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. *J Rheumatol*. 2002;29(2):321-5.
27. Ishikawa K, Maetani S. Long-term outcome for 120 Japanese patients with Takayasu's disease: clinical and statistical analyses of related prognostic factors. *Circulation*. 1994;90(4):1855-60.
28. Subramanyan R, Joy J, Balakrishnan KG. Natural history of aortoarteritis (Takayasu's disease). *Circulation*. 1989;80(3):429-37.
29. Chugh KS, Jain S, Sakhuja V, Malik N, Gupta A, Sehgal S, et al. Renovascular hypertension due to Takayasu's arteritis among Indian patients. *Q J Med*. 1992;85(307-308):833-43.
30. Kobayashi Y, Numano F. Takayasu arteritis. *Intern Med*. 2002;41(1):44-6.