NILTON SALLES ROSA NETO

Avaliação não invasiva das propriedades estruturais de grandes artérias em pacientes com arterite de Takayasu

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do grau de Doutor em Ciências
Programa de: Ciências Médicas
Área de Concentração: Processos Imunes e Infecciosos
Orientador: Profa. Dra. Rosa Maria Rodrigues Pereira

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Rosa Neto, Nilton Salles
Avaliação não invasiva das propriedades estruturais de grandes artérias em pacientes com arterite de Takayasu / Nilton Salles Rosa Neto. -- São Paulo, 2013.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Ciências Médicas. Área de concentração: Processos Imunes e Infecciosos.
Orientadora: Rosa Maria Rodrigues Pereira.

Descritores: 1.Arterite de Takayasu 2.Técnicas de diagnóstico cardiovascular 3.Velocidade de onda de pulso 4.Rigidez arterial 5.Ultrassonografia doppler de pulso

USP/FM/DBD-187/13

Dedico este trabalho à minha esposa Judith,

pelo amor, amizade e compreensão,

e ao querido Heitor, que logo estará conosco.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Luiz Francisco e Maria Elisa, que lutaram muito para que eu pudesse chegar até aqui, e incentivaram e apoiaram minhas escolhas.

Aos meus irmãos, Túlio e Lêda, que sempre foram parceiros para todos os momentos.

À minha avó Zuréa, que é peça fundamental em nosso quebra-cabeça.

A meus tios, tias e primos, porque família é tudo.

Aos meus amigos, por me ajudarem a ser quem eu sou.

À Profa. Dra. Rosa Pereira, pela dedicação, compreensão e auxílio a fim de que meus sonhos se concretizassem.

Ao Dr. Maurício Levy, pelas ideias e pelo interesse em vasculites e doenças raras.

À Disciplina de Reumatologia, pela estrutura e retaguarda fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho.

À Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração, ao Prof. Dr. Luiz Bortolotto e à Elaine Tolezani, pela execução dos exames.

Aos pacientes, pois sem os quais não progrediríamos.

A Deus, *Dominus illuminatio mea et salus mea; quem timebo? Dominus protector vitae meae; a quo trepidabo?*

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Não fosse isso

e era menos

Não fosse tanto

e era quase

Paulo Leminski

DAS UTOPIAS

Se as coisas são inatingíveis... ora!

Não é motivo para não querê-las...

Que tristes os caminhos, se não fora

A presença distante das estrelas!

Mário Quintana

SUMÁRIO

Lista de figuras..... ix

Lista de tabelas..... x

Lista de abreviaturas e siglas..... xi

Lista de símbolos..... xiii

Resumo..... xiv

Abstract..... xvi

1 INTRODUÇÃO..... 19

1.1 Arterite de Takayasu..... 19

1.2 Rigidez arterial..... 20

1.3 Rigidez arterial em doenças reumatológicas..... 24

1.4 Rigidez arterial em arterite de Takayasu..... 26

2 OBJETIVOS..... 28

3 MÉTODOS..... 30

3.1 Aprovação do Comitê de Ética..... 30

3.2 Seleção dos pacientes e controles..... 30

3.3 Protocolo do Estudo..... 32

3.4 Análise Estatística..... 35

4 RESULTADOS..... 38

5 DISCUSSÃO..... 48

6 CONCLUSÕES..... 53

7 ANEXOS..... 55

8 REFERÊNCIAS 62

9 APÊNDICE 74

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Esquematização dos pontos de aferição da velocidade de onda de pulso, conforme Pizzi et al. 2006..... 34

Figura 2 – Adaptação de esquematização da obtenção das variáveis para o cálculo da velocidade de onda de pulso, conforme Bortolotto; Safar 2006..... 34

Figura 3 – Classificação dos pacientes com arterite de Takayasu avaliados de acordo com Hata et al. 1996..... 38

Figura 4 – Curva ROC obtida a partir dos valores de velocidade de onda de pulso carótido-femoral..... 41

Figura 5 – Curvas de regressão linear estimadas com PAM = 85,99 mmHg..... 43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Dados clínicos e demográficos de pacientes e controles submetidos ao exame de velocidade de onda de pulso carótido-femoral..... 40

Tabela 2 – Análise univariada pelo teste t de Student ou pelo teste do qui-quadrado de acordo com o valor de corte de VOP-CF estabelecido em 8,34m/s..... 42

Tabela 3 – Regressão linear múltipla..... 42

Tabela 4 – Análise logística multivariada usando como variável dependente o valor de corte de VOP-CF > 8,34 m/s..... 43

Tabela 5 – Correlação entre velocidade de onda de pulso carótido-femoral e variáveis clínicas, antropométricas e laboratoriais em 27 pacientes com AT..... 45

Tabela 6 – Comparações de velocidade de onda de pulso carótido-femoral com variáveis clínicas em 27 pacientes com arterite de Takayasu..... 46

Tabela 7 – Correlação entre velocidade de onda de pulso carótido-femoral e variáveis laboratoriais marcadoras de inflamação em pacientes com arterite de Takayasu de acordo com *status* de remissão ou atividade de doença..... 46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR	American College of Rheumatology – Colégio Americano de Reumatologia
ANCA	Anticorpo Anticitoplasma de Neutrófilo
AR	Artrite Reumatoide
AT	Arterite de Takayasu
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
CONEP	Conselho Nacional de Ética em Pesquisa
DP	Desvio-padrão
GC	Glicocorticoide
HDL	High Density Lipoprotein – Lipoproteína de Alta Densidade
IC	Intervalo de Confiança
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de Massa Corpórea
LDL	Low Density Lipoprotein – Lipoproteína de Baixa Densidade
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico

OR	Odds Ratio – Razão de Chances
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAM	Pressão Arterial Média
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PCR	Proteína C-reativa
PP	Pressão de Pulso
ROC	Receiver Operating Characteristics – Característica de Operação do Receptor
SAF	Síndrome Antifosfolípide
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index – Índice de Atividade de Doença Lúpus Eritematoso Sistêmico
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
VHS	Velocidade de Hemossedimentação
VOP	Velocidade de Onda de Pulso
VOP-CF	Velocidade de Onda de Pulso Carótido-Femoral

LISTA DE SÍMBOLOS

dl	decilitro
h	hora
kg	kilograma
l	litro
m	metro
m^2	metro quadrado
mg	miligrama
min	minuto
mm	milímetro
mmHg	milímetro de mercúrio
s	segundo

RESUMO

Rosa Neto NS. **Avaliação não invasiva das propriedades estruturais de grandes artérias em pacientes com arterite de Takayasu** [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

A Arterite de Takayasu (AT) é uma vasculite granulomatosa de aorta e grandes vasos associada a elevado risco cardiovascular. A velocidade de onda de pulso (VOP) é um método de avaliação indireta de diminuição da distensibilidade arterial, e valores elevados de VOP correlacionam-se com maior morbimortalidade cardiovascular. A avaliação da VOP em pacientes com arterite de Takayasu é complexa devido a muitos fatores de confusão. O objetivo do presente estudo foi avaliar a rigidez arterial, por meio da velocidade de onda de pulso carótido-femoral (VOP-CF) em pacientes do sexo feminino com arterite de Takayasu e controles saudáveis com variáveis clínicas e antropométricas comparáveis, e sua possível associação com os parâmetros da doença. Método: Pacientes com arterite de Takayasu (n = 27) foram avaliados consecutivamente e foram selecionados controles saudáveis com idade, pressão arterial, peso e altura comparáveis (n = 27). Os critérios de exclusão foram menopausa, tabagismo, diabetes, insuficiência renal, hipertensão mal controlada, arritmias cardíacas, obesidade, comorbidades inflamatórias, gravidez e história de procedimentos cirúrgicos que envolvessem a aorta. A atividade da doença foi determinada por parâmetros clínicos e laboratoriais. As medições de VOP-CF foram obtidas pelo Sistema *Complior*. Resultados: A média de VOP-CF foi maior em pacientes com arterite de Takayasu do que em controles (9,77 ± 3,49 vs. 7,83 ± 1.06 m/s, p = 0,009). Apesar dos rigorosos

critérios de seleção, os pacientes com arterite de Takayasu ainda apresentavam, em média, pressão arterial sistólica de 8 mmHg maior do que os controles ($p > 0,05$), e os valores de pressão de pulso significativamente mais elevados. O modelo de regressão linear múltipla mostra que 93,8% da variabilidade da VOP é explicada pelas variáveis idade, pressão arterial média (PAM) e pela própria doença (R^2 ajustado = 0,938). A análise logística *stepwise* usando como variável dependente o valor de corte de VOP estabelecido pela curva ROC (> 8,34 m/s) e, como variáveis independentes, os parâmetros com significância na análise univariada, revelou que arterite de Takayasu (OR: 4,69, IC 95% 1,31 - 16,72; $p = 0,017$) e PAM (OR: 1,06, IC 95% 1,00 - 1,12, $p = 0,048$) foram independentemente associados a maior VOP. Uma análise mais aprofundada dos parâmetros de doença revelou que os valores de VOP não foram correlacionados com velocidade de hemossedimentação, proteína C-reativa, dose cumulativa de glicocorticoides e fração de ejeção ($p > 0,05$). Conclusão: Nesta coorte de pacientes do sexo feminino com arterite de Takayasu, a própria doença e a pressão arterial média foram os determinantes mais fortemente associados com elevada rigidez arterial e não houve correlação dos valores de VOP com parâmetros de atividade da doença.

Descritores: arterite de Takayasu, técnicas de diagnóstico cardiovascular, velocidade de onda de pulso, rigidez arterial, ultrassonografia doppler de pulso.

ABSTRACT

Rosa Neto NS. **Noninvasive evaluation of structural properties of large arteries in patients with Takayasu arteritis** [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2013.

Takayasu arteritis (TA) is a granulomatous vasculitis that affects the aorta and large vessels and is associated with higher cardiovascular risk. Pulse wave velocity (PWV) is a method of indirect evaluation of decreased arterial distensibility, and elevated PWV correlates with increased cardiovascular morbidity and mortality. The assessment of PWV in patients with Takayasu arteritis is complex due to many confounding factors. The aim of this study was to evaluate arterial stiffness, assessed by carotid-femoral pulse wave velocity (CF-PWV) in female patients with TA and healthy controls with comparable anthropometric and clinical variables, and the possible association with parameters of the disease. Method: Patients with TA (n = 27) were consecutively evaluated and healthy controls were selected with comparable age, blood pressure, weight and height (n = 27). Exclusion criteria were menopause, smoking, diabetes, renal insufficiency, poorly controlled hypertension, cardiac arrhythmias, obesity, inflammatory comorbidities, pregnancy and history of surgical procedures involving the aorta. Disease activity was determined by clinical and laboratory parameters. The CF-PWV measurements were obtained by the Complior System. Results: The mean CF-PWV was higher in patients with TA than in controls (9.77 ± 3.49 vs. 7.83 ± 6.1 m / s, p = 0.009). Despite the strict selection criteria, TA patients still had, on average, systolic blood pressure of 8 mmHg greater than controls (p > 0.05), and pulse pressure values significantly higher. The multiple linear regression model showed that 93.8% of the

variability in PWV is explained by the variables age, mean arterial pressure (MAP) and the disease itself (adjusted R^2 = 0.938). A stepwise logistic analysis using as the dependent variable the cutoff value of VOP established by the ROC curve (> 8.34 m/s) and, as independent variables, parameters with significance in the univariate analysis, revealed that Takayasu arteritis (OR: 4.69 95% CI 1.31 - 16.72, p = 0.017) and MAP (OR: 1.06, 95% CI 1.00 - 1.12, p = 0.048) were independently associated with increased PWV. Further analysis of disease parameters revealed that PWV values were not correlated with erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, cumulative dose of glucocorticoids or ejection fraction (p > 0.05). Conclusion: In this cohort of female patients with Takayasu arteritis, the disease itself and mean arterial pressure were determinants most strongly associated with elevated arterial stiffness and no correlation of PWV values and parameters of disease activity was found.

Descriptors: Takayasu arteritis; diagnostic techniques, cardiovascular; pulse wave analysis; arterial stiffness; ultrasonography, doppler, pulsed.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1 Arterite de Takayasu

A arterite de Takayasu (AT) é uma doença inflamatória crônica que afeta predominantemente grandes artérias, caracteristicamente a aorta e seus ramos principais. A apresentação clínica da doença pode ser variada, o que dificulta e atrasa o seu diagnóstico. A AT associa-se a maior risco de complicações cardiovasculares como acidente vascular encefálico, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, ruptura de aneurismas e insuficiência renal, todos associados a aumento de mortalidade. O sexo feminino é o mais afetado (Ishikawa 1978; Subramanyan et al. 1989; Arend et al. 1990; Ishikawa; Maetani 1994; Kerr et al. 1994; Mason 2010).

No Brasil verifica-se o predomínio do tipo V, de acordo com a classificação de Hata et al. (1996), e, de maneira similar às descrições na literatura médica, as mulheres são mais afetadas, na proporção de 5:1 (Sato et al. 1998).

A AT é caraterizada histologicamente como panarterite, com acometimento de todas as camadas da parede arterial, incluindo espessamento e fibrose de camada íntima, lesões ateromatosas, destruição das camadas elástica e muscular, infiltração celular e fibrose do colágeno na camada média, espessamento da camada adventícia e infiltração celular ao redor da *vasa vasorum*. A lesão inicia-se de fora para dentro do vaso. Uma vez acometida a camada íntima, ocorre a formação de edema e acúmulo de substâncias, em especial lipídeos e células inflamatórias. Com o diagnóstico e tratamento precoces, a

sobrevida destes pacientes melhorou e as doenças ateroscleróticas estão se tornando fatores complicadores de seu prognóstico (Numano et al. 2000).

A atividade inflamatória pode ser avaliada em pacientes com AT, além de queixas clínicas e alterações de exames laboratoriais, pelo método de ultrassom. Nestes pacientes são encontrados maior diâmetro e maior espessamento naqueles com doença ativa em comparação aos com doença inativa. A hipertensão nestes pacientes é subestimada devido às dificuldades de aferição de pressão arterial (PA) por oclusões arteriais periféricas (Borg; Dasgupta 2009).

Pacientes com AT avaliados por ultrassonografia modo-B apresentam taxa de placas ateroscleróticas semelhante à de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e significativamente maior do que controles sadios; e os valores da espessura íntima-média são significativamente maiores no grupo AT do que nos grupos de pacientes com LES e do que nos controles (Seyahi et al. 2006).

Ainda não é conhecido se o processo de aceleração de aterosclerose ocorre somente durante fase de atividade de doença ou se as condições pró-aterogênicas persistem durante a fase de remissão clínica em pacientes com vasculites sistêmicas (Tervaert 2009).

1.2 Rigidez Arterial

As propriedades mecânicas das grandes artérias são importantes determinantes da fisiologia circulatória em saúde e doença. Define-se a rigidez arterial como a redução da distensibilidade da artéria. Ela está intimamente relacionada ao aumento de pressão arterial sistólica (PAS). A medida da rigidez arterial pode ser realizada em qualquer região do sistema circulatório e baseia-se em modelos matemáticos do comportamento

in vivo do sistema arterial. A rigidez afeta predominantemente a aorta e as artérias elásticas proximais, e em menor grau, as artérias musculares periféricas. A velocidade de onda de pulso (VOP) é amplamente usada como um índice indireto de distensibilidade arterial.

As células endoteliais atuam como sensores que detectam e transmitem as forças físicas de tensão arterial. Estas forças mecânicas participam do remodelamento do sistema vascular. A estrutura arterial também é influenciada por fatores aterogênicos como substâncias vasoativas e mediadores de inflamação. A rigidez aórtica é uma consequência esperada destas alterações (Alan et al. 2003; London et al. 2004).

O risco cardiovascular relacionado à hipertensão arterial é ligado às medidas de PAS e pressão arterial diastólica (PAD), porém em idosos os riscos cardiovasculares têm sido mais relacionados à PAS e à pressão de pulso (PP). A pressão de pulso tem sido considerada preditora de eventos cardiovasculares em diferentes populações de indivíduos como hipertensos, diabéticos e nefropatas em diálise (Boutouyrie et al. 2002; Bortolotto 2007).

A aferição da rigidez arterial direta requer técnicas invasivas, impróprias para uso clínico rotineiro. A análise da VOP é o melhor método de avaliação indireta da rigidez arterial, sendo obtida de maneira não invasiva e apresentando boa correlação com medidas diretas. Os precursores do estudo da VOP foram Bramwell e Hill (1922) em Manchester, Inglaterra. Eles demonstraram já naquela década que a velocidade dependia especialmente do componente elástico da parede arterial. A VOP é calculada por meio de aferições do tempo entre as ondas de pulso e a distância percorrida pelo pulso medida entre dois locais pré-estabelecidos (Asmar et al. 1995). A aferição pela velocidade de onda de pulso carótido-femoral (VOP-CF) tem sido mais utilizada em

estudos epidemiológicos (O´Rourke et al. 2002; Bortolotto 2007; Laurent; Boutouyrie 2007a).

Além de receber influência das propriedades viscoelásticas da parede arterial, os valores de VOP são relacionados à pressão de pulso aórtica e à geometria do vaso. A VOP elevada conduz a aumento das pressões de aorta e de ventrículo esquerdo, aumento de consumo miocárdico de oxigênio e a hipertrofia ventricular esquerda (Asmar et al. 1995; London; Cohn 2002; Boutouyrie et al. 2002; Alan et al. 2003; Cohn 2006).

A baixa distensibilidade arterial reflete alterações estruturais da parede vascular, que leva a aumento da PAS e diminuição da PAD, com consequente aumento da pressão de pulso, grande determinante de eventos cardiovasculares. Sabe-se que a VOP elevada é preditora independente de mortalidade geral e cardiovascular em pacientes hipertensos e em diabéticos tipo 2 (Farrar et al. 1991; Laurent; Boutouyrie et al. 2001; Laurent 2006a; Pizzi et al. 2006). A PP aumentada prediz mortalidade cardiovascular, atuando mais em vasos coronarianos do que cerebrais, inclusive em indivíduos com níveis de PAS dentro da normalidade, porém com PAD baixa (Thomas et al. 2008).

A rigidez arterial associa-se à presença de aterosclerose avançada. As placas ateroscleróticas alteram inicialmente as funções mecânicas da artéria e, após, reduzem a distensibilidade arterial, ou, em outras palavras, aumentam sua rigidez (Alan et al. 2003). Por consequência, a VOP relaciona-se com a presença de alterações ateroscleróticas tais como: doença arterial coronariana, doença vascular periférica, doença cerebrovascular e aneurisma de aorta abdominal (Blacher et al. 1999).

O aumento da rigidez arterial é também fator de risco independente de morbidade e mortalidade em população geral e em pacientes agrupados por hipertensão e

insuficiência renal crônica dialítica e prediz o risco de coronariopatia em pacientes com idade menor do que 60 anos (Willum Hansen et al. 2006; Bortolotto 2007).

A idade é o maior determinante da rigidez arterial. O aumento da VOP é sempre gradual e contínuo, em especial após os 50 anos. Entretanto há outros fatores associados a este aumento, como hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, presença de aterosclerose avançada e insuficiências renal ou cardíaca (Bortolotto et al. 1999; Benetos; Adamopoulos et al. 2002; Benetos; Waeber et al. 2002; van Bortel et al. 2002). Em relação ao gênero, mulheres sempre apresentam 5 a 10% menos rigidez do que homens da mesma idade (Benetos, Waeber et al. 2002).

A inflamação avaliada por dosagem de proteína C-reativa (PCR) e interleucina-6 (IL-6) em pacientes hipertensos correlacionou-se com maiores valores de VOP (Laurent, Boutouyrie 2007b). Um estudo de quantificação de inflamação aórtica em pacientes oncológicos submetidos à tomografia por emissão de pósitrons e sua relação com a VOP revelou que a maior atividade inflamatória e a presença de calcificações associaram-se a maior rigidez aórtica (Joly et al. 2009).

A presença de VOP acima de 13,5 m/s é um forte preditor de mortalidade cardiovascular isoladamente em pacientes hipertensos, com risco relativo de 7,1 (Blacher et al. 1999). Em pacientes aparentemente saudáveis, a detecção de maiores valores de VOP correlacionou-se com mais eventos coronarianos e de acidente vascular encefálico de maneira forte e independente de outros fatores de risco cardiovasculares (Mattace-Raso et al. 2006).

O monitoramento da progressão da doença ao invés da utilização de fatores de risco cardiovasculares isoladamente como preditores de morbimortalidade cardiovascular pode trazer melhores perspectivas no tratamento e na prevenção de doenças cardiovasculares (Laurent 2006b; Laurent; Boutouyrie 2007a).

1.3 Rigidez arterial em doenças reumatológicas

O estudo de VOP já foi realizado em populações com diversas doenças reumatológicas. Revisão recente de técnicas de avaliação precoce da disfunção endotelial em doenças reumáticas por Kerekes et al (2012) determinou que um indicador padrão-ouro de rigidez arterial é a VOP.

Pacientes de um grupo brasileiro com síndrome antifosfolípide (SAF) primária com eventos trombóticos arteriais apresentam VOP maior do que os pacientes com SAF primária e eventos exclusivamente venosos. Em pacientes com SAF primária a VOP correlacionou-se positivamente à idade e aos níveis de triglicérides, colesterol total e LDL (Andrade 2007).

Pacientes com vasculites ANCA-relacionadas apresentaram maior rigidez arterial em relação a controles pareados por sexo, idade, altura, PA e colesterol total. A rigidez arterial nestes pacientes correlaciona-se ao grau de atividade inflamatória avaliada por níveis séricos de PCR e IL-6, porém não com fator de necrose tumoral-alfa (TNF-α). Ao se comparar pacientes com doença ativa e inativa, aqueles apresentam VOP mais elevada, sugerindo que o tratamento da inflamação e a indução de remissão possam reduzir a rigidez arterial (Booth et al. 2004).

Pacientes com LES foram avaliados em relação a fatores de risco associados à rigidez arterial. O grupo de pacientes não foi comparado a controles sadios. Nestes pacientes verificou-se que os níveis de C3, a presença de anti-DNA positivo, a não utilização de hidroxicloroquina, a baixa contagem de leucócitos, a elevação da pressão arterial média (PAM) e a presença de placas ateroscleróticas correlacionaram-se com maior VOP, especialmente naquelas na fase de pré-menopausa. De maneira geral o valor médio de VOP ficou ao redor de 6,1 ± 1,7 m/s (Selzer et al. 2001). Este é um valor

baixo levando-se em conta os valores associados a risco cardiovascular como, por exemplo, em pacientes hipertensos (Blacher et al. 1999). Em um grupo brasileiro de pacientes com LES verificou-se redução da VOP em relação ao grupo controle pareado por sexo, idade e dados antropométricos, de maneira também inversa ao que seria esperado, dado a grande associação com morbimortalidade cardiovascular desta doença. A VOP foi inversamente proporcional nos pacientes em relação ao grau de atividade de doença avaliado pelo SLEDAI. Verificou-se também não haver diferenças entre os grupos na avaliação da espessura íntima-média pelo *Echo-tracking* (Prokopowitsch 2007).

Pacientes com artrite reumatoide (AR), doença sabidamente relacionada à maior morbimortalidade cardiovascular, todos selecionados com idade menor ou igual a 50 anos apresentaram maior VOP em relação a controles pareados por sexo, idade, PAM, IMC, e frequência cardíaca. (Klocke et al. 2003). Outro estudo, por Turesson et al (2005), avaliou a rigidez arterial em pacientes com AR pela utilização de índices de elasticidade da artéria aorta abdominal encontrando menor distensibilidade em relação ao grupo controle.

Pacientes com AR tratados com atorvastatina tiveram redução da rigidez arterial avaliada pela análise da onda de pulso – índice de aumento (*augmentation index*). Não houve modificação nos marcadores inflamatórios – PCR e velocidade de hemossedimentação (VHS) –, porém o benefício foi mais bem evidenciado naqueles pacientes com doença em maior atividade (Van Doornum et al. 2004). Em outro grupo de pacientes com AR, sem presença de doença cardiovascular, que foram tratados com ezetimibe e sinvastatina verificou-se queda dos níveis de mediadores inflamatórios (PCR e VHS) e da VOP pós-tratamento hipolipemiante sugerindo melhora da função vascular nestes pacientes (Mäki-Petäjä et al. 2007).

1.4 Rigidez arterial e arterite de Takayasu

A medição da rigidez arterial em pacientes com AT pode predizer o risco de complicações cardiovasculares e permitir intervenção precoce e monitorização não invasiva da eficácia terapêutica.

Um estudo inglês de 2006 por Ng et al com pacientes com arterite de Takayasu revelou maior VOP-CF nestes pacientes em relação ao grupo controle. Entretanto houve uma diferença significativa entre a média de idade e do índice de massa corpórea dos pacientes e do grupo controle o que gerou interferências na análise dos resultados.

Um estudo ultrassonográfico de pacientes com AT avaliou índices de elasticidade de artérias carótidas e femorais calculados por meio de constantes de rigidez que compreendem valores de PAS, PAD e diâmetro diastólico mínimo do lúmen. Identificou-se menor complacência nas artérias carótidas com diferença significativa, e tendência de menor complacência nas artérias femorais em relação a controles sadios pareados por idade e gênero. Os grupos apresentavam diferença significativa nos valores pressóricos sistólico e de pulso (Raninen et al. 2002).

Com este estudo pretendemos analisar a rigidez arterial em pacientes com AT do sexo feminino e em controles comparáveis por meio da análise da velocidade de onda de pulso carótido-femoral; correlacionar os resultados obtidos de VOP-CF com os parâmetros clínicos e laboratoriais da doença; e avaliar a possível contribuição da doença para o resultado final dos valores de VOP-CF.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

1. Avaliação da distensibilidade arterial por meio da velocidade de onda de pulso carótido-femoral em pacientes com arterite de Takayasu e controles comparáveis;

2. Correlação dos valores de velocidade de onda de pulso carótido-femoral em pacientes com arterite de Takayasu com marcadores inflamatórios.

MÉTODOS

3. MÉTODOS

3.1 Aprovação do Comitê de Ética

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética local (CAPPesq – Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, registro número 0712/10) e todos os pacientes assinaram termo de consentimento.

3.2 Seleção dos pacientes e controles

Os pacientes elegíveis preencheram os critérios para arterite de Takayasu de 1990 do Colégio Americano de Reumatologia [American College of Rheumatology (ACR)] conforme Arend et al (1990). Todos frequentavam o Ambulatório de Vasculites da Disciplina de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Os candidatos elegíveis obedeceram aos seguintes critérios de inclusão:

- Sexo feminino;
- Idade máxima de 50 anos inclusive;
- Capacidade de permanecer 30 minutos na posição supina.

Pacientes do sexo masculino foram excluídos para evitar a interferência de gênero.

Os critérios de exclusão foram:

- Menopausa;
- Diabetes *mellitus* ou glicemia de jejum > 100 mg/dl;

- Insuficiência renal ou depuração da creatinina estimada pela fórmula de Cockroft-Gault < 75 ml/min para mulheres;
- Tabagismo atual ou passado;
- Hipertensão mal controlada (PAS > 140 mmHg e/ou PAD > 90 mmHg em nível ambulatorial, conforme definido por Chobanian et al (2003);
- Arritmias cardíacas;
- Índice de massa corporal (IMC) > 30 kg/m^2;
- Presença de outras comorbidades inflamatórias;
- Gravidez;
- Aneurismas da aorta;
- Endoprótese aórtica;
- Cirurgias de *bypass* relacionadas à aorta;
- Recusa em participar.

A pressão arterial foi avaliada nos quatro membros e o maior valor foi levado em consideração. Utilizou-se método oscilométrico para triagem e método digital na data da realização do exame de VOP-CF.

Ao todo, cento e dezenove (119) pacientes preencheram os critérios do ACR para AT. Destes, dezenove pacientes (19) eram homens e, dentre as mulheres, setenta e três pacientes (73) foram excluída pelos seguintes motivos:

- Idade acima do limite estabelecido (22);
- Perda de seguimento (15);
- Morte (2);
- Correção de aneurisma da aorta (2);
- Endoprótese de aorta (8);

- Cirurgias de *bypass* relacionados à aorta:
  - Aorto-aórtico (2),
  - Aorto-renal (1)
  - Aorto-carotídea (1);
- Gravidez (1);
- Diabetes *mellitus* (1);
- Presença de comorbidades inflamatórias (5);
- Tabagismo (3);
- Doença renal em fase terminal (5);
- Recusa em participar (5).

Os pacientes submetidos ao exame de análise de velocidade de onda de pulso totalizaram vinte e sete (27).

Vinte e sete (27) controles saudáveis comparáveis de acordo com sexo, idade, pressão arterial, altura e peso foram consecutivamente selecionados a partir de uma coorte de check-up do Instituto do Coração que consistia de indivíduos assintomáticos sem evidência de doença cardiovascular ou utilização de qualquer medicamento.

3.3 Protocolo do Estudo

As medições de velocidade de onda de pulso carótido-femoral foram obtidas por dois observadores treinados, na parte da manhã, no Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Utilizou-se o aparelho do Sistema de *Complior* (Colson, Paris, França). Os coeficientes intra e interobservador deste método são 0,935 e 0,890, respectivamente, conforme relatado por Asmar et al (1995) e ratificados por Tolezani (2012).

Como pode ser observado na Figura 1, a artéria carótida comum direita e a artéria femoral comum direita foram utilizadas para avaliação da VOP-CF, e a distância direta entre os pontos pré-estabelecidos foi aferida e usada no cálculo. As ondas de pulso de ambas as artérias foram digitalizadas pelo aparelho e armazenadas na sua memória. Um sistema de pré-processamento analisou automaticamente os ganhos para que houvesse equivalência entre os sinais. Assim que o operador observasse ondas com qualidade suficiente para análise ocorria a interrupção para o cálculo do tempo transcorrido entre os pulsos [intervalo de tempo entre o início da onda carotídea e o início da onda femoral]. Mediu-se, também, a distância entre os transdutores (L), para que pudesse ser calculada a velocidade de onda de pulso carótido-femoral. A VOP é aferida através da fórmula:

$$\mathbf{VOP = L / \Delta T}$$

onde **L** é a distância percorrida pela onda de pulso medida através da superfície corporal entre os dois pontos utilizados para aquisição dos dados, e **ΔT** é o tempo transcorrido entre as duas ondas de pulso, como exemplificado na Figura 2.

Ao menos duas medidas foram realizadas para cada paciente e o valor médio foi utilizado. Uma vez que não é recomendável a análise das artérias com estenose de alto grau e os pacientes com diagnóstico de AT podem apresentar estenose ou oclusão grave de artérias, foram utilizados o *echo-tracking* e a análise da onda de pulso na artéria carótida comum direita para identificação de estenose de alto grau, que exigiria a medição contralateral ou a exclusão do paciente. Não houve necessidade de exclusão de pacientes por este critério.

Figura 1. Esquematização dos pontos de aferição da velocidade de onda de pulso, conforme Pizzi et al. 2006

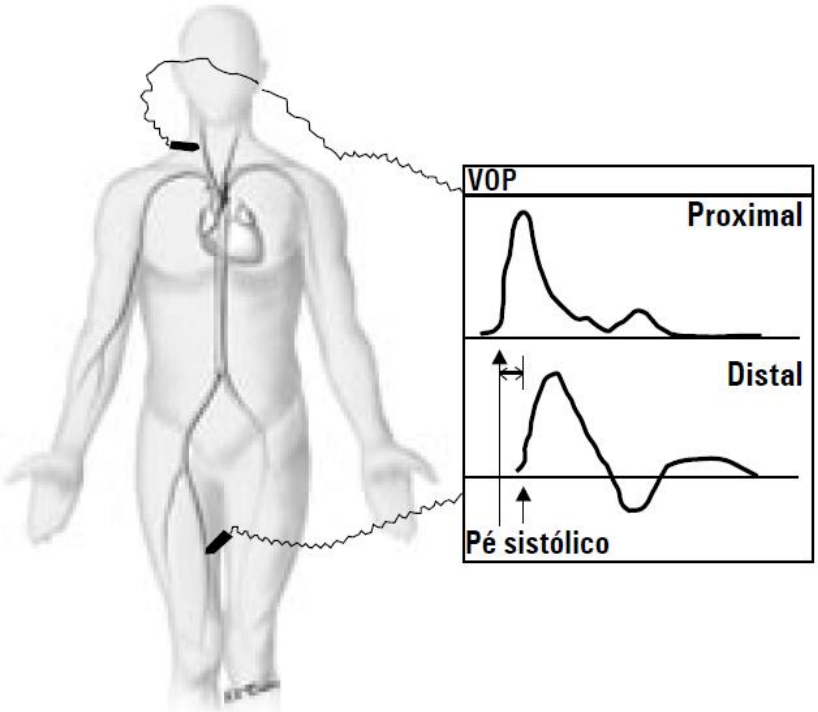
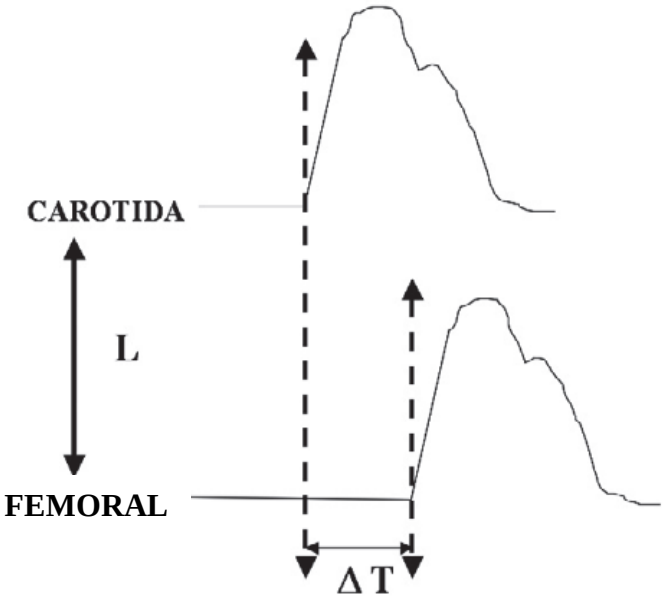


Figura 2. Adaptação de esquematização da obtenção das variáveis para o cálculo da velocidade de onda de pulso, conforme Bortolotto; Safar 2006



Os dados clínicos dos pacientes foram obtidos por revisão de prontuários – até dezembro de 1999 – e, a partir de janeiro de 2000, por revisão de banco de dados de prontuário eletrônico. A revisão abrangeu todos os pacientes e consistiu de uma extensa avaliação clínica e laboratorial. Foram levantados os exames de imagem evolutivos dos pacientes para se determinar a classificação, e o ecocardiograma do último ano para avaliar a fração de ejeção.

A atividade clínica foi definida com base no aparecimento ou agravamento de febre, queixas músculo-esqueléticas, isquemia vascular ou de sintomas relacionados à inflamação vascular, tais como claudicação, pulso diminuído ou ausente, novo sopro, carotidínia ou pressão arterial assimétrica entre membros (Kerr et al. 1994, Bezerra et al. 2005).

A atividade laboratorial foi caracterizada por elevação da VHS $\geq$ 20 mm na primeira hora e/ou do valor de PCR $\geq$ 5 mg/l, verificando-se a exclusão de infecção à época da realização do exame (Bezerra et al. 2005). Os exames analisados foram os ambulatoriais solicitados de rotina para acompanhamento clínico e realizados próximo à data de consulta médica e da realização da análise da velocidade de onda de pulso. Os exames incluíram proteína C-reativa, velocidade de hemossedimentação, glicemia em jejum, colesterol total e frações, triglicerídeos, ureia e creatinina.

3.4 Análise Estatística

Os resultados são apresentados como média e desvio-padrão (DP) para as variáveis contínuas, e porcentagens para as variáveis categóricas. Os dados para variáveis contínuas foram comparados pelo teste t de Student e qui-quadrado para avaliar diferenças entre pacientes e controles. Os coeficientes de correlação de Pearson ou de

Spearman e a probabilidade foram estimados. A relação entre a VOP e as variáveis clínico-laboratoriais foi avaliada comparando-se os valores por meio do teste t de Student e por meio de regressões linear e logística multivariada. A análise de regressão logística foi realizada utilizando os parâmetros que apresentaram significância estatística na análise univariada e controlando-se a idade.

O software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) para Windows, versão 15.0, foi utilizado para as análises estatísticas. O valor de $p < 0,05$ foi considerado como significativo.

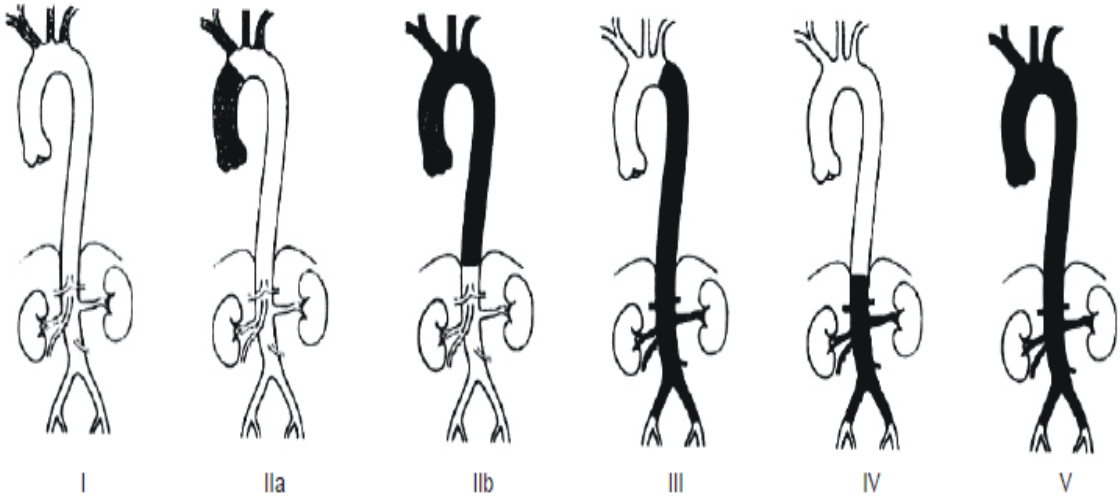
RESULTADOS

4. RESULTADOS

Os exames foram realizados em 27 pacientes do sexo feminino com arterite de Takayasu e em 27 controles saudáveis do sexo feminino.

Em relação às características clínicas dos pacientes, de acordo com a classificação de Hata et al (1996), 23 pacientes (85,2%) eram da classe V, 2 pacientes (7,4%) de classe II-B e 2 pacientes (7,4%) de classe I [Figura 3].

Figura 3. Classificação dos pacientes com arterite de Takayasu avaliados de acordo com Hata et al. 1996



N=2 (7,4%) **N=2 (7,4%)** **N=23 (85,2%)**

Doze (44,4%) foram consideradas estar em remissão, sem o uso de glicocorticoides (GC) ou drogas imunossupressoras além de não manifestarem sintomas clínicos. Entre as 15 pacientes restantes, 9 (33,3%) estavam em uso de GC e 11 (40,7%) utilizavam imunossupressores:

- Metotrexato (6);

- Azatioprina (2);
- Metotrexato e azatioprina (1);
- Micofenolato de mofetil (2).

A dose média diária de prednisona foi de 6,4 ± 11,9 mg e a dose média cumulativa de prednisona foi de 14.592 ± 17.141 mg. Dezoito (66,7%) tiveram o diagnóstico prévio de hipertensão no início do estudo, mas apenas 14 permaneceram em uso de medicação anti-hipertensiva e foram consideradas com a pressão adequadamente controlada em nível ambulatorial (critérios de inclusão). Seis (22,2%) pacientes estavam em uso de estatinas, e 22 (81,5%) em uso de aspirina. Seis (22,2%) pacientes foram submetidos ao menos a um procedimento vascular devido a complicações da doença, que incluem:

- Angioplastia das artérias renais e mesentérica (1);
- Angioplastia da artéria renal (1);
- Angioplastia artéria mesentérica superior + ligadura da artéria hepática (1);
- Angioplastia da artéria renal direita e nefrectomia esquerda (1),
- Angioplastia da artéria renal esquerda e autotransplante renal esquerdo (1),
- Troca valvar aórtica (1).

A tabela 1 mostra que em ambos os grupos verificou-se semelhança em relação à idade, altura, peso médio e IMC ($p > 0,05$). Embora PAS (121 ± 20 vs 113 ± 13 mmHg) e PAD (68 ± 15 vs 73 ± 10 mmHg) tenham sido comparáveis em pacientes e controles ($p > 0,05$), a PP foi estatisticamente diferente (54 ± 22 vs 40 ± 9 mmHg, $p = 0,004$). Na mesma tabela é possível verificar que a há uma diferença de **8** mmHg em favor dos pacientes na PAS.

A média da VOP-CF foi maior nos pacientes com AT do que em controles saudáveis (9,77 ± 3,49 vs 7,83 ± 1.06 m / s, $p = 0,009$).

A distribuição dos valores de VOP-CF segundo o teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov foi normal:

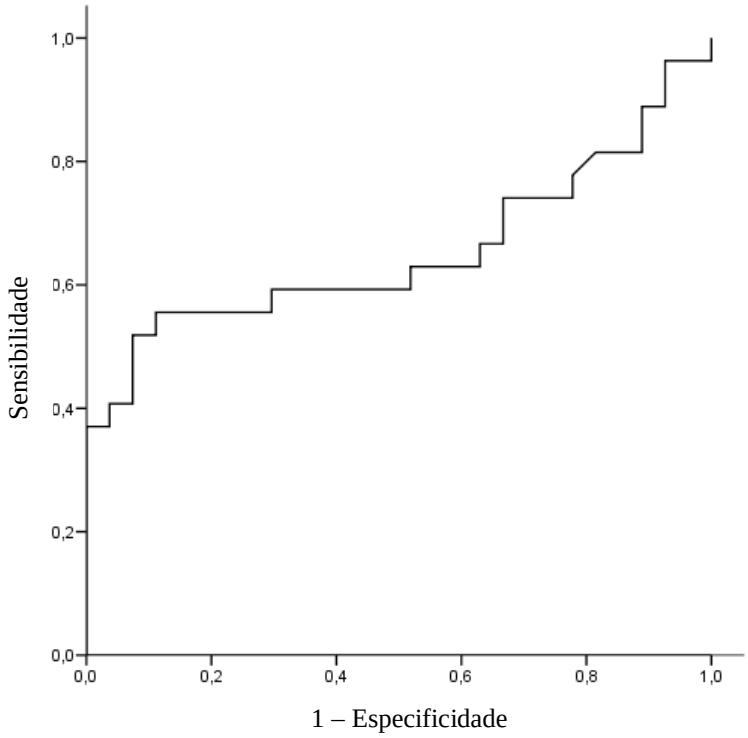
- AT: p = 0,98;
- Controles: p = 0,67.

Tabela 1. Dados clínicos e demográficos de pacientes e controles submetidos ao exame de velocidade de onda de pulso carótido-femoral

Variáveis	**Arterite de Takayasu** (N = 27) média ± DP	**Controles** (N = 27) média ± DP	***P***
Idade, anos	32,37 ± 8,26	33,89 ± 10,12	0,55
Altura, m	1,60 ± 0,06	1,60 ± 0,08	0,86
Peso, kg	56,93 ± 7,42	60,70 ± 8,26	0,08
Índice de massa corpórea, kg/m^2	22,3 ± 2,64	23,7 ± 2,99	0,07
Pressão arterial sistólica, mmHg	121 ± 20	113 ± 13	0,07
Pressão arterial diastólica, mmHg	68 ± 15	73 ± 10	0,13
Pressão arterial média, mmHg	86 ± 13	86 ± 10	0,83
Pressão de pulso, mmHg	54 ± 22	40 ± 9	**0,004**
Velocidade de onda de pulso carótido-femoral, m/s	9,77 ± 3,49	7,83 ± 1,06	**0,009**

Utilizando-se todos os resultados obtidos de pacientes e controles, obteve-se um valor de corte para VOP-CF, estabelecido pela curva ROC (*receiver operating characteristic*), que foi de 8,34 m/s, tendo como sensibilidade, 59,3%, e especificidade 70,4%, conforme expresso pela Figura 4.

Figura 4. Curva ROC obtida a partir dos valores de velocidade de onda de pulso carótido-femoral



A análise multivariada incluiu as variáveis que foram significantes na análise univariada como pode ser observado na Tabela 2.

O modelo de regressão linear múltipla mostra que 93,8% da variabilidade VOP é mais bem explicada pelas seguintes variáveis: idade, PAM e pela própria doença (R^2 ajustado = 0,938) conforme expresso na Tabela 3. A Figura 5 mostra as curvas de regressão linear estimadas com PAM igual ao valor da média dos valores, 85,99 mmHg.

O aumento na idade de **um** ano leva a aumento de 0,078 na VOP; e o aumento na PAM de **1** mmHg resultou em elevação de 0,06 no valor da VOP. Pacientes AT do sexo feminino têm, significativamente, valores de VOP 2,097 maiores do que os controles. O ajuste do modelo foi verificado com as análises de resíduos e não há fuga das suposições do modelo.

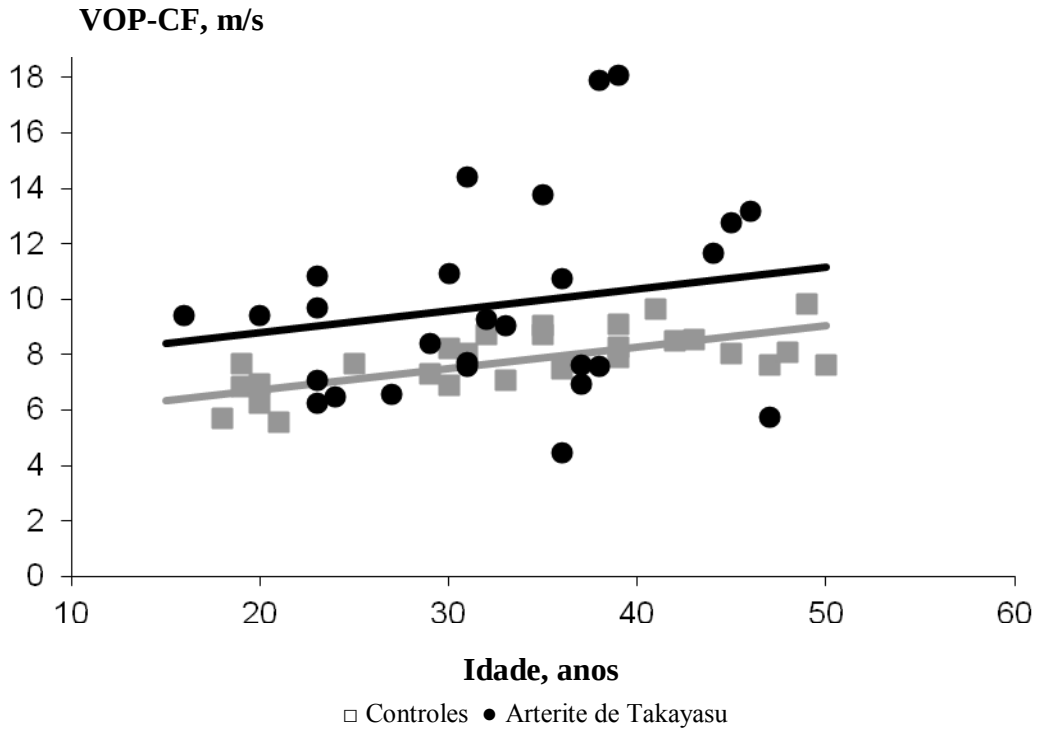
Tabela 2. Análise univariada pelo teste t de Student ou pelo teste do qui-quadrado de acordo com o valor de corte de VOP-CF estabelecido em 8,34m/s

Variável	VOP-CF	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	N	*p*
Idade, anos	≤ 8,34	31,77	9,61	31	18	50	30	0,23
	> 8,34	34,83	8,50	35	16	49	24	
	Total	33,13	9,18	33	16	50	54	
Peso, kg	≤ 8,34	59,27	7,72	58	47	77	30	0,65
	> 8,34	58,25	8,48	59	40	75	24	
	Total	58,81	8,01	58	40	77	54	
Altura, m	≤ 8,34	1,61	0,08	1,6	1,5	1,8	30	0,44
	> 8,34	1,59	0,06	1,59	1,5	1,7	24	
	Total	1,60	0,07	1,6	1,5	1,8	54	
Índice de massa corpórea, kg/m^2	≤ 8,34	23,04	3,03	23,39	18,36	30,00	30	0,92
	> 8,34	22,96	2,76	23,06	18,36	28,07	24	
	Total	23,00	2,88	23,38	18,36	30,00	54	
Pressão arterial sistólica, mmHg	≤ 8,34	112,13	15,60	110	80	150	30	**0,02**
	> 8,34	123,21	18,33	121	92	160	24	
	Total	117,06	17,60	113,5	80	160	54	
Pressão arterial diastólica, mmHg	≤ 8,34	68,50	10,45	70	45	90	30	0,21
	> 8,34	72,92	14,94	70,5	40	100	24	
	Total	70,46	12,71	70	40	100	54	
Pressão de pulso, mmHg	≤ 8,34	43,63	17,22	39	20	94	30	0,18
	> 8,34	50,29	18,69	44,5	28	98	24	
	Total	46,59	18,03	40	20	98	54	
Pressão arterial média, mmHg	≤ 8,34	83,04	9,39	82,00	66,67	110	30	**0,04**
	> 8,34	89,68	13,53	89,83	66,67	120	24	
	Total	85,99	11,78	85,33	66,67	120	54	
Arterite de Takayasu, (%)	≤ 8,34			11 (36,7)			30	**0,03**
	> 8,34			16 (66,7)			24	
	Total			27 (50)			54	

Tabela 3. Regressão linear múltipla

Fator	Coeficiente	Erro padrão	Valor de t	*p*	R^2
Idade, anos	0,078	0,034	2,299	0,026	0,938
Pressão arterial média, mmHg	0,060	0,014	4,326	<0,001	
Arterite de Takayasu	2,097	0,633	3,312	0,002	

Figura 5. Curvas de regressão linear estimadas com PAM = 85,99 mmHg



A análise logística multivariada utilizando-se VOP-CF > 8,34 m/s como variável dependente e AT e PAM como parâmetros independentes mostraram que a AT (OR: 4,69, IC95% 1,31-16,72, p = 0,017) e PAM (OR: 1,06; IC95 % 1,00-1,12, p = 0,048) foram fatores de risco independentes para maior VOP [Tabela 4]

Tabela 4. Análise logística multivariada usando como variável dependente o valor de corte de VOP-CF > 8,34 m/s

Variáveis	**OR**	**IC95%**		***p***
Arterite de Takayasu	4,69	1,31	16,72	**0,017**
Idade, anos	1,05	0,98	1,12	0,203
Pressão arterial média, mmHg	1,06	1,00	1,12	**0,048**

Uma análise mais aprofundada dos parâmetros de doença (variáveis contínuas) em pacientes AT revelou que os valores de VOP não foram correlacionados com VHS, PCR, dose cumulativa de GC, fração de ejeção ou níveis de lipídeos ($p > 0,05$) [Tabela 5]. Houve correlação entre os valores de VOP-CF e IMC, glicose e história de alguma cirurgia por complicação decorrente da arterite de Takayasu.

Ademais, a avaliação das variáveis binárias demonstrou que a história de submissão a procedimento vascular (sim ou não) foi significativamente associada à VOP-CF ($p = 0,03$), enquanto nenhuma associação foi observada para a atividade da doença (sim ou não), história de hipertensão (sim ou não) e duração da doença (≤ 5 anos e > 5 anos), ($p > 0,05$) [Tabela 6].

Ao se dividir o grupo de pacientes entre doença em atividade e em remissão também não se verificou correlação com as provas de atividade inflamatória, VHS e PCR, conforme exposto na Tabela 7.

Tabela 5. Correlação entre velocidade de onda de pulso carótido-femoral e variáveis clínicas, antropométricas e laboratoriais em 27 pacientes com AT

Variáveis	**Correlação**	***P***
Pressão arterial sistólica, mmHg	0,242	0,23
Pressão arterial diastólica, mmHg	0,296	0,13
Pressão arterial média, mmHg	0,344	0,08
Pressão de pulso, mmHg	0,023	0,91
Frequência cardíaca, bpm	- 0,068	0,74
Índice de massa corpórea, kg/m^2	0,380	0,05
Altura, m	- 0,040	0,84
Peso, kg	0,343	0,08
Velocidade de hemossedimentação, mm 1h	- 0,274	0,17
Proteína C-reativa, mg/l	- 0,075	0,71
Colesterol total, mg/dl	0,064	0,75
Colesterol HDL, mg/dl	0,364	0,06
Colesterol LDL, mg/dl	- 0,144	0,48
Triglicerídeos, mg/dl	0,156	0,44
Glicose, mg/dl	0,407	**0,04**
Ureia, mg/dl	0,272	0,17
Creatinina, mg/dl	0,130	0,52
Depuração de creatinina estimado pela equação de Cockroft-Gault, ml/min	0,031	0,88
Hipertensão, sim/não	- 0,197	0,32
Alguma cirurgia por complicação decorrente da arterite de Takayasu, sim/não	0,412	**0,03**
Remissão, sim/não	0,032	0,88
Tempo de doença, anos completos	- 0,065	0,75
Idade à época do exame, anos completos	0,285	0,15
Fração de ejeção, %	- 0,008	0,97
Dose cumulativa de glicocorticoide, mg	0,102	0,61

Tabela 6. Comparações de velocidade de onda de pulso carótido-femoral com variáveis clínicas em 27 pacientes com arterite de Takayasu

Variáveis		**VOP–CF, m/s**[1]	***P***
História de hipertensão	sim (N = 18)	9,29 ± 3,87	0,32
	não (N = 9)	10,72 ± 2,47	
Idade à época do exame	≤ 30 anos (N = 10)	8,51 ± 1,81	0,09
	> 30 anos (N = 17)	10,51 ± 4,04	
Remissão	não (N = 15)	9,67 ± 4,01	0,88
	sim (N = 12)	9,89 ± 2,86	
Tempo de duração da doença	≤ 5 anos (N = 7)	8,82 ± 1,49	0,23
	> 5 anos (N = 20)	10,03 ± 3,09	
Procedimento vascular	sim (N = 6)	12,40 ± 4,42	**0,03**
	não (N = 21)	9,01 ± 2,87	

[1] média ± desvio–padrão.

Tabela 7. Correlação entre velocidade de onda de pulso carótido-femoral e variáveis laboratoriais marcadoras de inflamação em pacientes com arterite de Takayasu de acordo com *status* de remissão ou atividade de doença

Variáveis	**Correlação**	***p***
Ativo (N = 15)		
Velocidade de Hemossedimentação, mm 1ª. h	- 0,108	0,70
Proteína C-reativa, mg/l	- 0,360	0,19
Remissão (N = 12)		
Velocidade de Hemossedimentação, mm 1ª. h	0,376	0,23
Proteína C-reativa, mg/l	0,051	0,88

DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo sugerem que pacientes do sexo feminino com arterite de Takayasu têm maior velocidade de onda de pulso carótido-femoral do que controles pareados por sexo, idade, peso, altura e níveis pressóricos. Nestes pacientes a rigidez arterial é determinada principalmente por pressão arterial média, idade e pela presença da doença arterite de Takayasu. Neste sentido a presença de arterite de Takayasu e a pressão arterial média elevada são fatores de risco independentes para maior rigidez arterial nesta coorte de pacientes.

O enrijecimento das artérias centrais, especialmente a aorta, já é reconhecido como preditor independente de mortalidade cardiovascular em pacientes hipertensos e na população em geral (Laurent; Boutouyrie et al. 2001; Willum-Hansen et al. 2006; Holewijn et al. 2010) e a aferição da velocidade de onda de pulso é uma medida indireta de fácil execução para detecção de enrijecimento arterial (Kerekes et al. 2012). Além disso, a velocidade da onda de pulso é definitivamente associada com a idade e pressão arterial (Benetos et al. 2002; Cecelja; Chowienczyk 2009).

O achado de VOP elevada em nossos pacientes pode representar uma questão importante no cuidado dos indivíduos diagnosticados com arterite de Takayasu, uma vez que esta vasculite é conhecida por estar associada com elevadas taxas de morbidade e mortalidade cardiovascular (Subramanyan et al. 1989; Ishikawa; Maetani 1994). O único estudo disponível de análise de VOP em AT teve uma discrepância na idade de controles e apresentou diferença significativa entre os grupos em relação às medidas da PAS dificultando a interpretação dos seus resultados (Ng et al. 2006).

Segundo orientações prévias para o rastreio cardiovascular na população assintomática em situação de risco, estabeleceu-se o ponto de corte de valor de VOP-CF em 12,0 m/s como um sinal de lesão de órgão-alvo (Holewijn et al. 2010). Este valor foi também reconhecido pela detecção de lesões ateroscleróticas precoces em pacientes hipertensos (Kerekes et al. 2012). Recentemente, o consenso acerca da padronização de análise de VOP estabeleceu um valor de 10,0 m/s como padrão de valor corte acima do qual há maior risco cardiovascular (Van Bortel et al. 2012). O presente estudo levanta a possibilidade de que este valor de corte pode ainda ser muito alto ao se levar em consideração pacientes mais jovens (≤ 50 anos) como o do estudo em questão, onde se verificou que a doença AT foi considerada um fator de risco independente para VOP elevada usando-se o valor de corte de 8,34 m/s. Mais estudos são necessários para validar este achado.

Nos pacientes hipertensos essenciais, VOP correlacionou-se moderadamente com níveis de PCR, IL-6 e TNF-α sugerindo que a inflamação tem papel importante no desenvolvimento e manutenção da disfunção endotelial (Mahmud; Feely 2005; Pietri et al. 2006; Kim et al. 2007). No cenário de AT, PCR e VHS não podem ser indicadores ideais de atividade da doença uma vez que cerca de metade dos casos de análise histopatológica em um estudo de biópsias arteriais de pacientes com AT revelou inflamação vascular em pacientes que se considerava estar em remissão (Kerr et al. 1994). No entanto, não encontramos associação com a atividade da doença ou marcadores inflamatórios e valores VOP-CF em nossa coorte.

Em contraste com o tratamento GC na polimialgia reumática que foi associado com a redução da rigidez arterial, nenhuma associação foi encontrada em nossa casuística em relação ao uso atual de glicocorticoides e VOP (Pieringer et al. 2008).

Apesar de terem sido excluídos alguns pacientes submetidos a procedimentos vasculares que envolvessem a aorta, observamos uma VOP significativamente maior nos pacientes incluídos submetidos qualquer procedimento vascular. Este achado pode sugerir que, em pacientes AT, o dano estrutural vascular pode ser de grande importância para a rigidez arterial. Nosso grupo demonstrou recentemente que na doença de Behçet, que afeta artérias de todos os tamanhos, a VOP é mais útil do que o ultrassom da carótida na detecção de dano vascular estrutural e funcional e a doença em si tem papel importante na promoção estas alterações (Caldas et al. 2013).

As vantagens do nosso estudo são o número de pacientes e controles avaliados e a baixa variabilidade inter e intraobservador. No entanto, existem algumas limitações para o nosso estudo. Este é um estudo transversal, que analisou dados de apenas uma visita. Análise VOP tem algumas questões sobre a sensibilidade (Kerekes et al. 2012) e seu uso para a prática clínica diária necessita de maior padronização (Van Bortel 2006; Kerekes et al. 2012). Ao se avaliar pacientes com doenças reumáticas e, particularmente, vasculites, outras questões podem estar presentes que podem influenciar o resultado da análise da VOP, tais como o uso de terapias imunossupressoras, GC, anti-hipertensivos e estatinas.

Apesar dos nossos rigorosos critérios de seleção, os pacientes AT ainda tinham, embora não de maneira estatisticamente significativa, o valor médio de PAS **8** mmHg maior do que o valor médio de PAS dos controles. Neste mesmo sentido, os valores de pressão de pulso também foram significativamente mais elevados no pacientes em relação aos controles. Estes achados podem ter influenciado os resultados. No entanto, a regressão logística revelou que tanto PAM como o diagnóstico de AT foram associados com elevada VOP. O intervalo de confiança de 95% para pacientes com AT na

regressão logística foi grande, provavelmente devido ao pequeno tamanho da amostra. Isso sugere uma associação, mas os resultados devem ser verificados em uma população de maior tamanho amostral.

Grandes coortes de pacientes AT são difíceis de encontrar. Além disto, os pacientes podem ter diversas apresentações da doença, formas heterogêneas de acometimento das artérias, em que dilatações e estenoses podem ocorrer ao mesmo tempo (Subramanyan et al. 1989), e os pacientes podem apresentar-se com alto grau de estenose na artéria carótida comum o que pode dificultar a análise VOP adequada. Não foi observada diferença na VOP em relação à presença de envolvimento vascular com predomínio de estenoses ou dilatações em nossos pacientes. No entanto, a pequena representação de pacientes com aneurismas e a exclusão dos aneurismas operados no presente estudo exclui qualquer interpretação definitiva.

CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

Pacientes do sexo feminino com arterite de Takayasu apresentaram média de valores de velocidade de onda de pulso carótido-femoral significativamente maior do que controles sadios comparáveis por idade, peso, altura e níveis pressóricos; e pressão de pulso também significativamente maior em pacientes em relação aos controles.

O aumento da rigidez arterial em pacientes do sexo feminino com arterite de Takayasu não se correlacionou com marcadores inflamatórios.

Neste grupo de pacientes do sexo feminino com arterite de Takayasu, a pressão arterial média e a própria doença foram os determinantes mais fortemente associados à rigidez arterial.

ANEXOS

7. ANEXOS

ANEXO A Termo de consentimento livre e esclarecido do paciente ou responsável (conforme Resolução 196/96 da CONEP)

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – HC – FMUSP
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1.NOME: .....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: ..... SEXO: M □ F □
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....
ENDEREÇO.....Nº.....APTO:.....
BAIRRO:.....CIDADE.....
CEP:.....TELEFONE:DDD(.....).....

2.RESPONSÁVEL LEGAL.....
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M □ F □
DATA NASCIMENTO.: ...../...../.....
ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO:.....
BAIRRO:.....CIDADE:.....
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:

"AVALIAÇÃO NÃO INVASIVA DAS PROPRIEDADES ESTRUTURAIS DE GRANDES ARTÉRIAS EM PACIENTES COM ARTERITE DE TAKAYASU"

2. PESQUISADORES:

NILTON SALLES ROSA NETO
CARGO/FUNÇÃO: MÉDICO

INSCRIÇÃO CRM/SP Nº 122310.
UNIDADE DO HCFMUSP: DISCIPLINA DE REUMATOLOGIA, INSTITUTO CENTRAL

MAURICIO LEVY NETO
CARGO/FUNÇÃO: MÉDICO ASSISTENTE PÓS-DOUTOR.
INSCRIÇÃO CRM/SP Nº 45022, RF 24016.
UNIDADE DO HCFMUSP: DISCIPLINA DE REUMATOLOGIA, INSTITUTO CENTRAL

LUIZ APARECIDO BORTOLOTTO
CARGO/FUNÇÃO: MÉDICO ASSISTENTE PÓS-DOUTOR, PROFESSOR LIVRE-DOCENTE, DISCIPLINA DE CARDIOLOGIA DA FMUSP.
INSCRIÇÃO CRM/SP Nº 51365.
UNIDADE DO HCFMUSP: UNIDADE DE HIPERTENSÃO, INSTITUTO DO CORAÇÃO.

ROSA MARIA RODRIGUES PEREIRA
CARGO/FUNÇÃO: PROFESSORA ASSOCIADA DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP, MÉDICA ASSISTENTE DA DISCIPLINA DE REUMATOLOGIA DA FMUSP
INSCRIÇÃO CRM/SP Nº 45920.
UNIDADE DO HCFMUSP: DISCIPLINA DE REUMATOLOGIA, INSTITUTO CENTRAL

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO	■	RISCO MÉDIO	□
RISCO BAIXO	□	RISCO MAIOR	□

4 .DURAÇÃO DA PESQUISA: 14 MESES

5. OBJETIVOS E ESCLARECIMENTOS:

Você está sendo convidado a participar de um estudo com o objetivo de avaliar a rigidez (endurecimento) e o funcionamento das artérias de pacientes com Arterite de Takayasu. A doença afeta as grandes artérias do corpo. Esta pesquisa tem por finalidade avaliar suas grandes artérias por meio de exames de ultrassom e de análise de onda de pulso. Estes exames são simples e não invasivos, isto é, não agridem o paciente.

Como parte das avaliações, mediremos a pressão arterial, o peso e a altura antes de iniciar os exames. Em seguida, os procedimentos realizados serão: 1) avaliação da velocidade de onda de pulso: será colocado 1 (um) sensor sobre a artéria carótida, localizada no pescoço e 1 (um) na artéria femoral, localizada na virilha; e 2) ultrassonografia da artéria carótida, localizada no pescoço: serão colocados gel no pescoço e eletrodos para eletrocardiograma na região do tórax.

Não é preciso jejum ou qualquer outro preparo. O exame é realizado com o paciente deitado em uma maca. Os procedimentos já foram avaliados em outras doenças e a técnica não é experimental.

O ultrassom e o registro de ondas de pulso não apresentam desconforto, riscos ou complicações. Os exames não são dolorosos, não utilizamos agulhas e a duração é curta, cerca de trinta minutos.

Estes exames nos darão informações importantes para avaliar a condição dos vasos e os riscos de doenças do coração e tentar correlacionar com manifestações da arterite de Takayasu, podendo auxiliar no tratamento e acompanhamento da doença. Não existem outros exames que possam avaliar a rigidez (endurecimento) dos vasos.

Nós também avaliaremos os resultados dos exames laboratoriais colhidos no Laboratório Central do HC-FMUSP realizados para sua consulta de rotina, sem a necessidade de nova coleta de sangue.

Os exames de ultrassom serão agendados para datas próximas das suas consultas regulares.

As consultas serão realizadas no ambulatório de Reumatologia do HC-FMUSP e os exames de ultrassom no laboratório de Hipertensão do Instituto do Coração (InCor) do HC-FMUSP. Não haverá modificação do seu tratamento pelos pesquisadores.

Não haverá benefício diretamente ao paciente. O exame não será cobrado nem será fornecida remuneração em dinheiro ou outra vantagem financeira pela participação no estudo.

As informações pessoais obtidas nas entrevistas e os resultados de seus exames não serão divulgados em público, sendo assegurada a salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade. Fica assegurada ao participante a disponibilidade de assistência no HC-FMUSP através do Serviço/Disciplina de Reumatologia por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa. Em cumprimento desta não caberá indenização.

Todos os participantes do estudo serão informados sobre os resultados parciais da pesquisa sempre que assim o desejar e solicitar, bem como serão informados sobre outros conhecimentos que possam influenciar sua decisão de continuar no estudo.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o médico **Nilton Salles Rosa Neto** que pode ser encontrado no endereço Ambulatório de Reumatologia – Prédio dos Ambulatórios – 5º. Andar – Bloco 4A. Telefone 3069-6384 (local onde o atendimento é realizado).

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "AVALIAÇÃO NÃO INVASIVA DAS PROPRIEDADES ESTRUTURAIS DE GRANDES ARTÉRIAS EM PACIENTES COM ARTERITE DE TAKAYASU".

Eu discuti com o médico NILTON SALLES ROSA NETO sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

São Paulo, de de

_____ _____

Assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

Assinatura do pesquisador

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

_____

Assinatura do responsável pelo estudo Data ___/___/___

REFERÊNCIAS

8. REFERÊNCIAS

Alan S, Ulgen MS, Ozturk O, Alan B, Ozdemir L, Toprak N. Relation between coronary artery disease, risk factors and intima-media thickness of carotid artery, arterial distensibility, and stiffness index. *Angiology*. 2003;54:261-7.

Andrade DCO. *Avaliação não-invasiva das propriedades da parede arterial em pacientes com síndrome antifosfolípide primária* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007.

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;33:1129-34.

Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension*. 1995;26:485-90.

Benetos A, Adamopoulos C, Bureau JM, Temmar M, Labat C, Bean K et al. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-year period. *Circulation*. 2002;105:1202-7.

Benetos A, Waeber B, Izzo J, Mitchell G, Resnick L, Asmar R et al. Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness: clinical applications. *Am J Hypertens*. 2002;15:1101-8.

Bezerra MC, Calomeni GD, Caparbo VF, Gebrim ES, Rocha MS, Pereira RM. Low bone density and low serum levels of soluble RANK ligand are associated with severe arterial calcification in patients with Takayasu arteritis. *Rheumatology* (*Oxford*). 2005;44:1503-6.

Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension*. 1999;33:1111-7.

Booth AD, Wallace S, McEniery CM, Yasmin, Brown J, Jayne DR et al. Inflammation and arterial stiffness in systemic vasculitis: a model of vascular inflammation. *Arthritis Rheum*. 2004;50:581-8.

Borg FA, Dasgupta B. Treatment and outcomes of large vessel arteritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23:325-37.

Bortolotto LA, Hanon O, Franconi G, Boutouyrie P, Legrain S, Girerd X. The Aging Process Modifies the Distensibility of Elastic but not Muscular Arteries. *Hypertension*. 1999;34[part 2]:889-892.

Bortolotto LA, Safar ME. Perfil da Pressão Arterial ao Longo da Árvore Arterial e Genética da Hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2006;86:166-9.

Bortolotto LA. Papel da rigidez arterial no risco cardiovascular do hipertenso. *Rev Bras Hipertens*. 2007;14: 46-47.

Bots ML, Hoes AW, Hofman A, Witteman JC, Grobbee DE. Cross-sectionally assessed carotid intima-media thickness relates to long-term risk of stroke, coronary heart disease and death as estimated by available risk functions. *J Intern Med*. 1999;245:269-76.

Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*. 1997;96:1432-7.

Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension*. 2002;39:10-5.

Bramwell JC, Hill AV. The velocity of the pulse wave in man. *Proc R Soc Lond (Biol)*. 1922;93:298-306.

Caldas CA, Borba EF, Bortolotto LA, Medeiros DM, Bonfa E, Gonçalves CR. Increased arterial stiffness assessed by pulse wave velocity in Behçet's disease and its association with the lipid profile. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:454-9.

Cecelja M, Chowienczyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review. *Hypertension*. 2009;54:1328-36.

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:2560-72. Erratum in: *JAMA*. 2003;290:197.

Cohn JN. Arterial stiffness, vascular disease, and risk of cardiovascular events. *Circulation*. 2006;113:601-3.

Farrar DJ, Bond MG, Riley WA, Sawyer JK. Anatomic correlates of aortic pulse wave velocity and carotid artery elasticity during atherosclerosis progression and regression in monkeys. *Circulation*. 1991;83:1754-63.

Hata A, Noda M, Moriwaki R, Numano F. Angiographic findings of Takayasu arteritis: new classification. *Int J Cardiol*. 1996;54 Suppl:S155-63.

Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med*. 1998;128:262-9.

Holewijn S, den Heijer M, Stalenhoef AF, de Graaf J. Non-invasive measurements of atherosclerosis (NIMA): current evidence and future perspectives. *Neth J Med*. 2010;68:388-99.

Ishikawa K. Natural history and classification of occlusive thromboaortopathy (Takayasu's disease). *Circulation*. 1978;57:27-35.

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;90:1855-60.

Joly L, Djaballah W, Koehl G, Mandry D, Dolivet G, Marie PY et al. Aortic inflammation, as assessed by hybrid FDG-PET/CT imaging, is associated with enhanced aortic stiffness in addition to concurrent calcification. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36:979-85 .

Kerekes G, Soltész P, Nurmohamed MT, Gonzalez-Gay MA, Turiel M, Végh E et al. Validated methods for assessment of subclinical atherosclerosis in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:224-34.

Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, Leavitt RY, Fauci AS, Rottem M et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med*. 1994;120:919-29.

Kim JS, Kang TS, Kim JB, Seo HS, Park S, Kim C et al. Significant association of C-reactive protein with arterial stiffness in treated non-diabetic hypertensive patients. *Atherosclerosis*. 2007;192:401-6.

Klocke R, Cockcroft JR, Taylor GJ, Hall IR, Blake DR. Arterial stiffness and central blood pressure, as determined by pulse wave analysis, in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:414-8.

Laurent S. Arterial stiffness in arterial hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2006a;8:179-80.

Laurent S. Surrogate measures of arterial stiffness: do they have additive predictive value or are they only surrogates of a surrogate? *Hypertension*. 2006b;47:325-6.

Laurent S, Boutouyrie P. Arterial stiffness: a new surrogate end point for cardiovascular disease? *J Nephrol*. 2007a;20(suppl 12):S45-S50.

Laurent S, Boutouyrie P. Recent advances in arterial stiffness and wave reflection in human hypertension. *Hypertension*. 2007b;49:1202-6.

Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37:1236-41.

Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27:2588-605.

London GM, Cohn JN. Prognostic Application of Arterial Stiffness: Task Forces. *Am J Hypertens*. 2002;15:754-8.

London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Pannier B. Arterial stiffness: pathophysiology and clinical impact. *Clin Exp Hypertens*. 2004;26:689-99.

Mahmud A, Feely J. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension. *Hypertension*. 2005;46:1118-22.

Mäki-Petäjä KM, Booth AD, Hall FC, Wallace SM, Brown J, McEniery CM et al. Ezetimibe and simvastatin reduce inflammation, disease activity, and aortic stiffness and improve endothelial function in rheumatoid arthritis. *J Am Coll Cardiol*. 2007 28;50:852-8.

Mason JC. Takayasu arteritis – advances in diagnosis and management. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6:406-415.

Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA et al. Arterial Stiffness and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke: The Rotterdam Study. *Circulation*. 2006;113:657-63.

Ng WF, Fantin F, Ng C, Dockery F, Schiff R, Davies KA, Rajkumar C et al. Takayasu's arteritis: a cause of prolonged arterial stiffness. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:741-5.

Numano F, Kishi Y, Tanaka A, Ohkawara M, Kakuta T, Kobayashi Y. Inflammation and atherosclerosis. Atherosclerotic lesions in Takayasu arteritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;902:65-76.

O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *Am J Hypertens*. 2002;15:426-44.

Pieringer H, Stuby U, Hargassner S, Biesenbach G. Treatment with corticosteroids reduces arterial stiffness in patients with polymyalgia rheumatica as measured with pulse wave analysis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:279.

Pietri P, Vyssoulis G, Vlachopoulos C, Zervoudaki A, Gialernios T, Aznaouridis K et al. Relationship between low-grade inflammation and arterial stiffness in patients with essential hypertension. *J Hypertens*. 2006;24:2231-8.

Pizzi O, Brandão AA, Magalhães MEC, Pozzan R, Brandão AP. Velocidade de onda de pulso – o método e suas implicações prognósticas na hipertensão arterial. *Rev Bras Hipertens*. 2006;13:59-62.

Prokopowitsch AS. *Avaliação não-invasiva das propriedades da parede arterial em pacientes portadoras de lúpus eritematoso sistêmico* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007.

Raninen RO, Kupari MM, Hekali PE. Carotid and femoral arterial stiffness in Takayasu's arteritis. An ultrasound study. *Scand J Rheumatol*. 2002;31:85-8.

Sato EI, Hatta FS, Levy-Neto M, Fernandes S. Demographic, clinical, and angiographic data of patients with Takayasu arteritis in Brazil. *Int J Cardiol.* 1998;66 Suppl 1:S67-70; discussion S71.

Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald S, Tracy R, Kuller L, Manzi S. Vascular stiffness in women with systemic lupus erythematosus. *Hypertension.* 2001;37:1075-82.

Seyahi E, Ugurlu S, Cumali R, Balci H, Seyahi N, Yurdakul S et al. Atherosclerosis in Takayasu arteritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1202-7.

Subramanyan R, Joy J, Balakrishnan KG. Natural history of aortoarteritis (Takayasu's disease). *Circulation.* 1989;80:429-37.

Tervaert JWC. Translational Mini-Review Series on Immunology of Vascular Disease: Accelerated atherosclerosis in vasculitis. *Clin Exp Immunol*. 2009;156: 377-385.

Thomas F, Blacher J, Benetos A, Safar ME, Pannier B. Cardiovascular risk as defined in the 2003 European blood pressure classification: the assessment of an additional predictive value of pulse pressure on mortality. *J Hypertens*. 2008;26:1072-7.

Tolezani EC. *Determinantes das propriedades funcionais e estruturais de grandes artérias em uma população de indivíduos adultos saudáveis* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012.

Turesson C, Jacobsson L, Ryden Ahlgren A, Sturfelt G, Wollmer P, Lanne T. Increased stiffness of the abdominal aorta in women with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2005;44:896-901.

Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ, Safar ME, Giannattasio C, Cockcroft J et al. Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *Am J Hypertens*. 2002;15:445-52.

Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2012;30:445-8.

Van Bortel LM. Is arterial stiffness ready for daily clinical practice? *J Hypertens*. 2006;24:281-3.

Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Atorvastatin reduces arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1571-5.

Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation*. 2006;113:664-70.

APÊNDICE

DETERMINANTS OF ARTERIAL STIFFNESS IN FEMALE TAKAYASU ARTERITIS PATIENTS

Rosa Neto NS[1], Levy-Neto M[1], Tolezani EC[2], Bonfa E[1], Bortolotto LA[2], Pereira RM[1].

[1]Division of Rheumatology and [2]Hypertension Unit of the Heart Institute, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo and Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil.

Short Title: Arterial Stiffness in Takayasu Arteritis

Corresponding Author:

Rosa Maria Rodrigues Pereira

Division of Rheumatology, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Av. Dr. Arnaldo, 455, 3º andar, sala 3105 São Paulo, SP, Brazil – 01246-903.

Tel: 5511-30617213 Fax: 5511-30617490

Email: rosamariarp@yahoo.com

ABSTRACT

Objectives: The assessment of pulse-wave velocity (PWV) in Takayasu arteritis (TA) is complex because of many confounding factors. We evaluated PWV in female TA patients and controls with comparable anthropometric and clinical variables and its possible association with disease parameters.

Methods: 27 TA patients were consecutively evaluated. Exclusion criteria were menopause, smoking, diabetes, renal insufficiency, poorly-controlled hypertension, cardiac arrhythmias, obesity, inflammatory comorbidities, pregnancy and surgical procedures involving the aorta. Disease activity was determined by clinical and laboratorial parameters. 27 healthy controls with comparable age, blood pressure (BP), height and weight were selected. Carotid-femoral PWV measurements were obtained by the Complior System.

Results: The mean PWV was higher in TA patients than healthy controls (9.77 ± 3.49 vs. 7.83 ± 1.06 m/s; $p = 0.009$). Despite our strict selection criteria, TA patients still had an average SBP of 8 mmHg higher than controls ($p > 0.05$), and significantly higher pulse pressure values. The multivariate linear regression model shows that 93.8% of the PWV variability is explained by the variables age, mean BP and the disease itself (adjusted $R^2 = 0.938$). Stepwise logistic analysis using the PWV cut-off value established by ROC curve(> 8.34m/s) as dependent variable, and parameters with significance in univariate analysis as independent variables revealed that TA (OR: 4.69; CI95% 1.31-16.72; $p = 0.017$) and mean BP (OR: 1.06; CI95% 1.00-1.12; $p = 0.048$) were independently associated with higher PWV. Further analysis of TA disease parameters revealed that PWV values were not correlated with ESR, CRP, cumulative dose of glucocorticoid, ejection fraction ($p > 0.05$).

Conclusion: In this cohort of female patients with TA, the disease itself and mean blood pressure were the strongest determinants associated with arterial stiffness.

Keywords: Arterial stiffness, Takayasu arteritis, pulse wave velocity, hypertension, atherosclerosis.

INTRODUCTION

Takayasu arteritis (TA) predominantly affects large and middle-sized arteries and is related to a higher cardiovascular risk [1, 2]. Increased arterial stiffness is associated with atherosclerosis and it is a known independent risk factor for cardiovascular events [3, 4]. Recent review of techniques for early assessment of endothelial dysfunction in rheumatic conditions determined that one standard indicator of arterial stiffness is pulse wave velocity (PWV) [5].

The only available study in TA described increased PWV and augmentation index in a limited number of patients but the non-adjustment of confounding variables, namely age and blood pressure (BP), hampered the interpretation of their results [6]. In fact, these two conditions reduce arterial distensibility and are therefore major risk factors for PWV alterations [7, 8].

This study analyzed arterial stiffness in female TA patients and comparable controls by means of carotid-femoral (CF)-PWV analysis and the possible contribution of disease itself and clinical and laboratorial parameters to the results.

METHODS

Ethics Statement

The study was approved by the local ethics committee (CAPPesq - Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, # 0712/10) and all patients provided written informed consent.

Patient selection

Eligible patients met the 1990 American College of Rheumatology (ACR) Takayasu Arteritis criteria [9]. All attended the Vasculitis Outpatient Clinic of the Rheumatology Division, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brazil. Inclusion criteria required female gender, maximum age limit of 50 years inclusive and ability to stay 30 minutes in the supine position. Exclusion criteria were menopause, diabetes or fasting glycemia > 100 mg/dl, renal insufficiency or estimated creatinine clearance < 75 ml/min, current or past smoking, poorly-controlled hypertension (systolic(S)BP > 140 mmHg and diastolic(D)BP > 90 mmHg on outpatient basis) [10], cardiac arrhythmias, body mass index (BMI) > 30 kg/m^2, presence of other inflammatory comorbidities, pregnancy, aortic aneurysms, aortic endoprosthesis, aorta-related bypass surgeries or refusal to participate. Male patients were excluded to avoid gender interference. Blood pressure was evaluated on four limbs and the highest value was taken into consideration.

119 patients fulfilled the TA ACR criteria. Nineteen patients were men. 73 patients were excluded: age above the established limit (22), loss to follow-up (15), death (2),

aortic aneurysm correction (2), aortic endoprosthesis (8), aorta-related bypass surgeries [aorto-aortic (2), aorto-renal (1) and aorto-carotid (1)], pregnancy (1), diabetes (1), presence of inflammatory comorbidities (5), smoking (3), end-stage renal disease (5), and refusal to participate (5). Healthy controls with comparable gender, age, BP, height and weight were consecutively selected from a check-up cohort from the Heart Institute which consisted of asymptomatic subjects with no evidence of cardiovascular disease or use of medications.

Study Protocol

CF-PWV measurements were obtained by two observers [ECT, LAB], in the morning, by using the Complior System (*Colson, Paris, France*). This method´s intraobserver and interobserver coefficients were 0.935 and 0.890, respectively. The right common carotid and right common femoral arteries were assessed and the direct distance was used. Two measurements were made for each patient and the mean value was used. Since it is not recommend the analysis of arteries with high-grade stenosis and TA patients may present with severe stenosis or occlusion, we used echo-tracking and pulse wave analysis in the right common carotid artery to evaluate high-grade stenosis that would require the contralateral measurement or exclusion of the patient.

Clinical data were obtained by retrospective chart review (until December 1999) and from an ongoing electronic database protocol established in January 2000, that was carried out for all patients and consisted of an extensive clinical and laboratory evaluation. Clinical activity was defined based on the presence of new onset or worsening of fever or musculoskeletal complaints, vascular ischemia or inflammation such as claudication, diminished or absent pulse, bruit, carotidynia or asymmetric blood

pressure [11,12]. Laboratory activity was characterized by a high erythrocyte sedimentation rate (ESR) (≥ 20 mm/1st hour) and/or C-reactive protein (CRP) (≥ 5 mg/l) levels in the absence of infection.

Statistical Analysis

Results are presented as mean and standard deviation for continuous variables and percentages for categorical variables. Data for continuous variables were compared by the t-Student's test to evaluate differences between patients and controls. Pearson or Spearman correlation coefficients and probability were estimated, and the relationship between PWV and the variables was assessed by comparing the values using t-Student's test and multivariate linear and logistic regressions. Logistic regression analysis was performed using parameters that showed statistical significance in the univariate analysis and controlling age.

The software SPSS for Windows, version 15.0 was used for statistics. We considered significant a p-value < 0.05.

RESULTS

Twenty-seven female TA patients and 27 female healthy controls were enrolled. Mean age, height, weight, BMI were similar in both groups ($p > 0.05$) [**table 1**].

Regarding the patients clinical characteristics, according to the Hata *et al* [13] classification, 23 (85.2%) were of class V; 2 (7.4%) of class IIb and 2 (7.4%) of class I. Twelve (44.4%) were considered to be in remission, without the use of glucocorticoids or immunosuppressive drugs and without clinical symptoms; among the remaining 16 patients, 9 (33.3%) were taking glucocorticoids and 11 (40.7%) were taking immunosuppressive drugs [methotrexate (6); azathioprine (2); methotrexate+azathioprine (1); mycophenolate mofetil (2)]. The mean daily prednisone dose was 6.4 ± 11.9 mg and the mean cumulative prednisone dose was 14592 ± 17141 mg. Eighteen (66.7%) had a previous diagnosis of hypertension at study entry, but only 14 remained under anti-hypertensive medication and were considered to be under control on outpatient basis (inclusion criteria). Six (22.2%) patients were taking statins, and 22 (81.5%) were using aspirin. Six (22.2%) patients had undergone at least one vascular procedure due to complications of the disease, which included renal and mesenteric arteries angioplasty (1); renal artery angioplasty (1); mesenteric artery angioplasty + hepatic artery ligation (1); right renal artery angioplasty and left nephrectomy (1); left renal artery angioplasty and left renal autotransplantation (1); aortic valve replacement (1).

Although SBP (121 ± 20 vs. 113 ± 13 mmHg) and DBP (68 ± 15 vs. 73 ± 10 mmHg) were comparable in TA patients and controls ($p > 0.05$ for all), the pulse pressure (PP) was statistically different (54 ± 22 vs. 40 ± 9 mmHg; $p = 0.004$).

Distribution of PWV values was normal (Kolmogorov-Smirnov normality test: TA: $p = 0.98$; controls: $p = 0.67$). The mean PWV was higher in TA patients than healthy controls (9.77 ± 3.49 vs. 7.83 ± 1.06 m/s; $p = 0.009$).

The multivariate linear regression model shows that 93.8% of the PWV variability is explained by the variables age, mean(M)BP and the disease itself (adjusted $R^2 = 0.938$) [**Table 2**]. An increase in age of one year leads to an increase of 0.078 in PWV and an increase in MBP of 1 mmHg results in increase of 0.06 in PWV values. Female TA patients have mean PWV values 2.097 higher than controls. The fit of the model was verified with residuals analyzes and there is no escape from the assumptions of the model.

The PWV cut-off value established by the ROC curve was 8.34 m/s (Sensitivity: 59.3%; Specificity: 70.4%). The multivariate logistic analysis using PWV > 8.34 m/s as a dependent variable and TA, age, MBP as independent parameters showed that TA (OR: 4.69; CI95% 1.31-16.72; $p = 0.017$) and MBP (OR: 1.06; CI95% 1.00-1.12; $p = 0.048$) were independent risk factors for higher PWV [**table 3**]

Further analysis of disease parameters (continuous variables) in TA patients revealed that PWV values were not correlated with ESR, CRP, cumulative dose of steroid, ejection fraction or lipid levels ($p > 0.05$) [**table 4**]. In addition, evaluation of binary variables demonstrated that only vascular procedure (yes or no) was significantly associated with CF-PWV ($p = 0.03$) whereas no association was observed for disease activity (yes or no), history of hypertension (yes or no) and disease duration (≤ 5 years and > 5 years), ($p > 0.05$) [**table 5**].

DISCUSSION

The results of the present study suggest that the higher arterial stiffness assessed by carotid-femoral pulse-wave velocity in female Takayasu Arteritis patients is determined by mean blood pressure, age and the disease itself and that Takayasu arteritis and MBP are independent risk factors for elevated arterial stiffness.

The stiffening of central arteries, particularly the aorta, is already acknowledged as an independent predictor of cardiovascular mortality in hypertensive patients and in the general population [3, 4,14] and pulse-wave velocity evaluation is an easy-to-assess indirect measurement of arterial stiffening [5]. Moreover, pulse wave velocity is definitely associated with age and blood pressure [8,15].

The finding of elevated PWV in our patients may represent an important issue in the management those affected by this vasculitis since TA is known to be associated with elevated cardiovascular morbidity and mortality [1,16]. The only available study of PWV in TA had a discrepancy in age of controls and a significant difference between groups regarding systolic BP measurements hampering the interpretation of their results [6].

Previous guidelines for cardiovascular screening in the asymptomatic at-risk population established the cut-off of CF-PWV value at 12.0 m/s as a sign of target organ damage [14]. This value was also recognized for detection of early atherosclerotic lesions in hypertensive patients [5]. Importantly, recent consensus statement established a lesser value of 10.0 m/s as standard cut-off value [17]. The present study raises the possibility that this cut-off value may still be too high when considering younger patients (≤ 50 years) taking into account that TA was found to be an independent risk factor for higher PWV using the value of 8.34 m/s. Further studies are necessary to validate this finding.

In essential hypertensive patients, PWV was shown to be moderately correlated with levels of CRP, IL-6 and TNF-α suggesting that inflammation have a major role in development and maintenance of endothelial dysfunction [18-20]. In the setting of TA, CRP and ESR may not be ideal indicators of disease activity since approximately half of histopathological analysis from a study of TA arterial biopsies revealed inflammation in patients considered to be in remission [11]. Nonetheless, we did not find an association with disease activity or inflammatory markers and PWV values in our cohort. In contrast with GC treatment in polymyalgia rheumatica which was associated with reduced arterial stiffness, no association was found in our cohort regarding the current use of glucocorticoid and PWV [21].

Despite the exclusion criteria of vascular procedures involving the aorta, we observed a significantly higher PWV in the included patients who underwent any vascular procedure. This finding might suggest that in TA patients, vascular structural damage can be of great importance for arterial stiffening. Our group recently showed that in Behçet´s disease, which affects arteries of all sizes, PWV is more useful than carotid ultrasound in detecting structural and functional vascular damage and the disease itself has a major role in promoting these alterations [22].

The advantages of our study are the number of patients and controls enrolled and the low inter and intra-observer variability. However there are some limitations to our study. This is a cross-sectional study, which analyzed data from only one visit. PWV analysis has some issues regarding sensitivity [5] and its use for daily clinical practice needs further standardization [5, 23]. When evaluating rheumatic and, particularly, vasculitis patients, other issues may be present that might influence PWV analysis and results, such as the use of immunosuppressive therapies, steroids, anti-hypertensives and statins.

Despite our strict selection criteria, TA patients still had, though not statistically significant, an average SBP of 8 mmHg higher than controls, and significantly higher pulse pressure values. These findings might have influenced our results. Nevertheless, the logistic regression revealed that both MBP and TA were associated with elevated PWV. The 95% confidence interval for TA patients in the logistic regression was wide, probably due to the small sample size. This suggests an association but the results must be verified in a larger sample population.

Large TA patients' cohorts are difficult to recruit. Patients may have diverse disease presentations, heterogeneous ways of affecting the arteries, where both dilatations and stenosis may occur at the same time [1], and patients might present with high-grade stenosis on the common carotid artery which might hinder proper PWV analysis. No difference in PWV was observed regarding the presence of narrow or dilated vascular involvement in our patients. Nevertheless, the small representation of patients with aneurysms and the exclusion of operated aneurysms in the present study preclude any definitive interpretation.

In conclusion, in this cohort of female patients with TA, mean blood pressure and the disease itself were the strongest determinants associated with arterial stiffness.

REFERENCES

1. Subramanyan R, Joy J, Balakrishnan KG. Natural history of aortoarteritis (Takayasu's disease). Circulation. 1989;80(3):429-37.

2. Mason JC. Takayasu arteritis - advances in diagnosis and management. Nat Rev Rheumatol. 2010;6(7):406-15.

3. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. Hypertension. 2001;37(5):1236-41.

4. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. Circulation. 2006;113(5):664-70.

5. Kerekes G, Soltész P, Nurmohamed MT, et al. Validated methods for assessment of subclinical atherosclerosis in rheumatology. Nat Rev Rheumatol. 2012;8(4):224-34.

6. Ng WF, Fantin F, Ng C, et al. Takayasu's arteritis: a cause of prolonged arterial stiffness. Rheumatology (Oxford). 2006;45(6):741-5.

7. Benetos A, Waeber B, Izzo J, et al. Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness: clinical applications. Am J Hypertens. 2002;15(12):1101-8.

8. Cecelja M, Chowienczyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review. Hypertension. 2009;54(6):1328-36.

9. 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(8):1129-34.

10. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA. 2003;289(19):2560-72.

11. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, et al. Takayasu arteritis. Ann Intern Med. 1994;120(11):919-29.

12. Bezerra MC, Calomeni GD, Caparbo VF, Gebrim ES, Rocha MS, Pereira RM. Low bone density and low serum levels of soluble RANK ligand are associated with severe arterial calcification in patients with Takayasu arteritis. Rheumatology (Oxford). 2005;44(12):1503-6.

13. Hata A, Noda M, Moriwaki R, Numano F. Angiographic findings of Takayasu arteritis: new classification. Int J Cardiol. 1996;54 Suppl:S155-63.

14. Holewijn S, den Heijer M, Stalenhoef AF, de Graaf J. Non-invasive measurements of atherosclerosis (NIMA): current evidence and future perspectives. Neth J Med. 2010;68(12):388-99.

15. Benetos A, Adamopoulos C, Bureau JM, et al. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-year period. Circulation. 2002;105(10):1202-7.

16. 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.

17. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. J Hypertens. 2012;30(3):445-8.

18. Kim JS, Kang TS, Kim JB, et al. Significant association of C-reactive protein with arterial stiffness in treated non-diabetic hypertensive patients. Atherosclerosis. 2007;192(2):401-6.

19. Pietri P, Vyssoulis G, Vlachopoulos C, et al. Relationship between low-grade inflammation and arterial stiffness in patients with essential hypertension. J Hypertens. 2006;24(11):2231-8.

20. Mahmud A, Feely J. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension. Hypertension. 2005;46(5):1118-22.

21. Pieringer H, Stuby U, Hargassner S, Biesenbach G. Treatment with corticosteroids reduces arterial stiffness in patients with polymyalgia rheumatica as measured with pulse wave analysis. Ann Rheum Dis. 2008;67(2):279.

22. Caldas CA, Borba EF, Bortolotto LA, Medeiros DM, Bonfa E, Gonçalves CR. Increased arterial stiffness assessed by pulse wave velocity in Behçet's disease and its association with the lipid profile. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013;27(4):454-9.

23. Van Bortel LM. Is arterial stiffness ready for daily clinical practice? J Hypertens. 2006;24(2):281-3.

Table 1. Demographic and clinical data of TA patients and controls

	TA (N = 27)	**Controls** (N = 27)	***p***
Age, years	32.37 ± 8.26	33.89 ± 10.12	0.55
Height, m	1.60 ± 0.06	1.60 ± 0.08	0.86
Weight, kg	56.93 ± 7.42	60.70 ± 8.26	0.08
BMI, kg/m^2	22.3 ± 2.64	23.7 ± 2.99	0.07
SBP, mmHg	121 ± 20	113 ± 13	0.07
DBP, mmHg	68 ± 15	73 ± 10	0.13
MBP, mmHg	86 ± 13	86 ± 10	0.83
PP, mmHg	54 ± 22	40 ± 9	**0.004**
CF-PWV, m/s	9.77 ± 3.49	7.83 ± 1.06	**0.009**

Data are expressed in mean ± SD; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; MBP: mean blood pressure; PP: pulse pressure; CF-PWV: carotid-femoral pulse-wave velocity

Table 2. Multivariate linear regression

Factor	Coefficient	Std. Error	t-value	*p*	R^2
Age, years	0.078	0.034	2.299	**0.026**	
MBP, mmHg	0.060	0.014	4.326	**<0.001**	0.938
TA	2.097	0.633	3.312	**0.002**	

MBP: mean blood pressure; TA: Takayasu arteritis

Table 3. Multivariate logistic analysis of variables using as dependent variable CF-PWV > 8.34 m/s

Variables	**OR**	**CI (95%)**		***p***
TA	4.69	1.31	16.72	**0.017**
Age, years	1.05	0.98	1.12	0.203
MBP, mmHg	1.06	1.00	1.12	**0.048**

TA: Takayasu Arteritis; MBP: mean blood pressure.

Table 4. Correlation of CF-PWV and disease variables in 27 TA patients

Variables	Correlation	*p*
SBP, mmHg	0.242	0.23
DBP, mmHg	0.296	0.13
ESR, mm 1st h	-0.274	0.17
CRP, mg/L	-0.075	0.71
Ejection Fraction, %	-0.008	0.97
Cummulative steroid dose, mg	0.102	0.61*

* Spearman correlation

SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure;
ESR: erythrocyte sedimentation rate; CRP: C-reactive protein.

Table 5. Comparison of CF-PWV in 27 TA patients

Variables		**CF-PWV, m/s**	***p***
Disease activity	active (N = 15)	9.67 ± 4.01	0.88
	remitted (N = 12)	9.89 ± 2.86	
History of hypertension	yes (N = 18)	9.29 ± 3.87	0.32
	no (N = 9)	10.72 ± 2.47	
Disease duration	≤5 years (N = 7)	8.82 ± 1.49	0.23
	>5 years (N = 20)	10.03 ± 3.09	
Vascular surgery	yes (N = 6)	12.40 ± 4.42	**0.03**
	no (N = 21)	9.01 ± 2.87	

Data are expressed in mean ± SD.