

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTÔNIO DE MORAES

WEIDER ANDRADE TOMÉ

**ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA, CLÍNICA E LABORATORIAL DOS  
PACIENTES COM ARTERITE DE TAKAYASU DO HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTÔNIO DE MORAES (HUCAM)**

VITÓRIA

2021

WEIDER ANDRADE TOMÉ

**ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA, CLÍNICA E LABORATORIAL DOS  
PACIENTES COM ARTERITE DE TAKAYASUDO HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTÔNIO DE MORAES (HUCAM)**

Trabalho de conclusão da Residência Médica, do programa de Residência de Reumatologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes-UFES como requisito para obtenção do título de especialista.

Orientadora: Valquíria Garcia Dinis

Co-orientador: Ruben Horst Duque

VITÓRIA

2021

WEIDER ANDRADE TOMÉ

**ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA, CLÍNICA E LABORATORIAL DOS  
PACIENTES COM ARTERITE DE TAKAYASUDO HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTÔNIO DE MORAES (HUCAM)**

APROVADO EM \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

BANCA EXAMINADORA:

---

PROFESSOR:

---

PROFESSOR:

## **Apresentação**

O trabalho de pesquisa intitulado: ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA, CLÍNICA E LABORATORIAL DOS PACIENTES COM ARTERITE DE TAKAYASU DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTÔNIO DE MORAES (HUCAM), fará parte do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) da Residência de Reumatologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes-UFES.

### **Autores do projeto de pesquisa:**

Residente: Weider Andrade Tomé;

Orientadora: Prof<sup>ª</sup> Valquíria Garcia Dinis;

Coorientador: Prof<sup>º</sup> Ruben Horst Duque.

### **Local de desenvolvimento do projeto:**

Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes  
HUCAM/UFES.

### **Disciplinas inicialmente envolvidas:**

Reumatologia.

## RESUMO

A Arterite de Takayasu (AT) é uma doença autoimune caracterizada por vasculite de grandes vasos, ocasionada por desregulação imunológica. O quadro clínico é composto por sintomas constitucionais inespecíficos, com inflamação mural das grandes artérias, evoluindo para diminuição ou ausência de pulsos e/ou pressão arterial nos membros superiores e inferiores; sopros arteriais e claudicação intermitente de extremidades (KERR et al.,1994; VANOLI et al.,2005; PARK et al., 2005; HELLMICH et al., 2018). Existem poucos registros sobre o perfil de pacientes com AT no Brasil, o presente trabalho visa realizar uma análise do perfil clínico, laboratorial e epidemiológico dos portadores desta doença.

Na nossa população observamos predomínio da doença no sexo feminino 86,58% e de afrodescendentes 80%, o sítio arterial mais acometido foi a Artéria Carótida Interna Esquerda acometendo também 80% da amostra. Quando realizada comparação por raça, não houve diferença estatística em relação ao padrão de acometimento arterial, comorbidades ou complicações vasculares entre os grupos. Já na análise comparativa entre os gêneros revelou que as mulheres apresentaram doença mais extensa, com acometimento de vasos cervicais, torácicos e das extremidades de membros superiores e inferiores; enquanto os homens apresentaram apenas acometimento da Aorta abdominal e seus ramos viscerais. Em relação as comorbidades, o sexo feminino também apresentou mais Osteopenia/Osteoporose, Hipotireoidismo e Doença Renal Crônica.

Nosso estudo também demonstrou que a maioria dos pacientes necessitou do uso de algum imunossupressor, sendo o Metotrexato o mais utilizado. Observamos que 66,6% dos pacientes foram refratários ao uso de imunossupressores convencionais e necessitaram do uso de imunobiológicos, sendo o Infiximabe a droga mais prescrita. Ainda em relação ao tratamento, recentemente o Estado do Espírito Santo realizou a troca automática do tratamento com Infiximabe original (Remicade) pelo seu bioequivalente (Remicade) nos pacientes com AT. O presente estudo avaliou a eficácia e a segurança dessa medicação, mostrando que o Remsima apresentou menos eficácia e mais efeito adverso se comparado ao Infiximabe original.

**Palavras-chave:** Vasculite, Arterite de Takayasu, Infiximabe, Bioequivalente, Remicade, Remsima.

## **ABSTRACT**

Takayasu Arteritis (TA) is an autoimmune disease characterized by large vessel vasculitis, caused by immune dysregulation. The clinical picture is composed of nonspecific constitutional symptoms, with mural inflammation of the great arteries, progressing to a decrease or absence of pulses and / or blood pressure in the upper and lower limbs; arterial murmurs and intermittent claudication of extremities (KERR et al., 1994; VANOLI et al., 2005; PARK et al ., 2005; HELLMICH et al., 2018). There are few records on the profile of patients with TA in Brazil, the present work aims to analyze the clinical, laboratory and epidemiological profile of patients with this disease.

In our population, we observed a predominance of the disease in females, 86.58%, and Afro-descendants, 80%, the most affected arterial site was the Left Internal Carotid Artery, also affecting 80% of the sample. When comparing by race, there was no statistical difference in relation to the pattern of arterial involvement, comorbidities or vascular complications between the groups. In the comparative analysis between genders, it was revealed that women had a more extensive disease, with involvement of cervical and thoracic vessels and of the extremities of upper and lower limbs; while men presented only involvement of the abdominal Aorta and its visceral branches. Regarding comorbidities, females also presented more Osteopenia / Osteoporosis, Hypothyroidism and Chronic Kidney Disease.

Our study also demonstrated that the majority of patients required the use of an immunosuppressant, with Methotrexate being the most used. We observed that 66.6% of patients were refractory to the use of conventional immunosuppressants and required the use of immunobiologicals, with Infliximab being the most prescribed drug. Still in relation to treatment, the State of Espírito Santo recently carried out the automatic exchange of treatment with original Infliximab (Remicade) for its biosimilar (Remicade) in patients with TA. The present study evaluated the efficacy and safety of this medication, showing that Remsima had less efficacy and less adverse effect when compared to the original Infliximab.

**Keywords:** Vasculitis, Takayasu's arteritis, Infliximab, Biosimilar, Remicade, Remsima.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Características epidemiológicas dos pacientes com Arterite de Takayasu acompanhados no HUCAM.....22.

Tabela 2- Perfil de comorbidades nos pacientes com AT no HUCAM.....25.

Tabela 3- Comparação do acometimento vascular entre o sexo Feminino e Masculino nos pacientes com AT acompanhados no HUCAM.....27.

Tabela 4- Motivo da suspensão e eventos adversos dos imunossupressores e imunobiológicos em pacientes com Arterite de Takayasu acompanhados no HUCAM.....28.

Tabela 05- Análise comparativa da eficácia e segurança do Infliximabe original com o Remsima em pacientes com Arterite de Takayasu acompanhados no HUCAM.....30.

## **LISTA DE SIGLAS**

AT- Arterite de Takayasu

ABA-Abatacepte

ADA-Adalimumabe

AZA- Azatioprina

CFM- Ciclofosfamida

CTZ – Certolizumabe

DB- Doença de Behçet

DM- Diabetes Mellitus

DMARDs- Agentes modificadores de doenças reumáticas

ETA-Etanercepte

GC-Glicocorticóide

GEPA- Granulomatose eosinofílica com Polingeíte

GPA- Granulomatose com Poliangeíte

HAS- Hipertensão Arterial Sistêmica

IL-6- Inibidor de Interleucina-6

MTX-Metotrexato

MMF- Micofenolato de Monfetil

PAN- Poliarterite Nodosa

PAM- Poliangeíte Microscópica

PCR- Proteína C Reativa

RTX- Rituximabe

TNFi- Inibidor do fator de necrose tumoral

TCZ- Tocilizumabe

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	11
<b>1.1 OBJETIVOS</b> .....	17
1.1.1 Objetivo primário .....	17
1.1.2 Objetivos secundários .....	17
<b>1.2 JUSTIFICATIVA</b> .....	18
<b>2 METODOLOGIA</b> .....	18
<b>2.1 TIPO DE ESTUDO</b> .....	19
<b>2.2 LOCAL DA INVESTIGAÇÃO</b> .....	19
<b>2.3 ASPECTOS ÉTICOS</b> .....	19
2.3.1 Critérios de inclusão e de exclusão.....	20
<b>2.4 REVISÃO DE PRONTUÁRIO</b> .....	20
<b>2.5 NORMAS DE BIOSSEGURANÇA</b> .....	20
<b>3 RESULTADOS</b> .....	21
<b>4 DISCUSSÃO</b> .....	31
<b>5 CONCLUSÃO</b> .....	35
REFERÊNCIAS.....	36
ANEXO I.....	44
ANEXO II.....	45
ANEXO III.....	46

## INTRODUÇÃO

A Arterite de Takayasu (AT) é uma vasculite granulomatosa de grandes vasos caracterizada pelo envolvimento da aorta e seus ramos principais resultando na formação de estenoses, oclusões e aneurismas (ALIBAZ-ORNER et al., 2015). Trata-se de uma doença inflamatória crônica autoimune de causa desconhecida e que geralmente apresenta curso indolente composto por sintomas constitucionais e vasculares (SOUZA et al., 2006), sendo descritos na literatura predomínio de acometimento do território vascular da artéria subclávia esquerda, seguida da artéria aorta, artéria carótida comum, artéria renal e artéria vertebral (MAFFEI et al., 2006).

Clinicamente a AT se divide em três fases, na primeira fase existem sintomas constitucionais inespecíficos, sendo manifestações possíveis a febre, fadiga, sudorese noturna e perda ponderal (KERR et al., 1994; VANOLI et al., 2005; PARK et al., 2005; HELLMICH et al., 2018). Na segunda fase, a inflamação mural começa nas grandes artérias, causando sintomas vasculares como carotidínia e dor torácica e dorsal. A terceira fase representa a fase tardia, caracterizada com diminuição ou ausência de pulsos e/ou pressão arterial nos membros superiores e inferiores; sopros arteriais e claudicação intermitente de extremidades. Enquanto a fase aguda representa a fase sistêmica e inicial da inflamação vascular, a fase oclusiva, que ocorre semanas a anos mais tarde, é caracterizada por sintomas isquêmicos (KERR et al., 1994; VANOLI et al., 2005; PARK et al., 2005).

Os tipos angiográficos foram definidos de acordo com a classificação angiográfica de Hata, desenvolvida na Conferência Internacional da AT em Tóquio em 1994, sendo o Tipo I: Envolvimento primário dos ramos do arco aórtico. Tipo IIa: Aorta ascendente, arco aórtico e seus ramos. Tipo IIb: Aorta ascendente, arco aórtico e seus ramos e aorta torácica descendente. Tipo III: Aorta descendente, aorta abdominal ou artéria renal. Tipo IV: Apenas a aorta abdominal ou artéria renal. Tipo V: Combinação de IIb e IV (HATA et al., 1996).

O aparecimento da doença parece combinar predisposição genética relacionados ao gatilho ambiental. Em relação aos fatores genéticos, há associação de AT com a positividade para HLA-B52, HLA-B67 e polimorfismos na IL-12B e FCGR2A/3A (ALIBAZ-ORNER et al., 2015). Um dos possíveis gatilhos ambientais sugeridos é a

tuberculose; a AT é mais comum em indivíduos originários da Ásia, África e América do Sul, onde a incidência de tuberculose é elevada, somada a isso, foram relatados casos de pacientes com ocorrência simultânea de AT e tuberculose (SERRATRICE et al., 2008 e DUZOVA et al., 2000). Outras evidências de uma possível relação entre as doenças são que ambas apresentam lesões granulomatosas na biópsia (LUIP-HERRERA et al., 1977 e MWIPATAYI et al., 2005), achados laboratoriais sugerem que haja uma reação imunológica antígeno específica contra *M. tuberculosis* na AT; as respostas imunes humorais mediadas por células direcionadas aos antígenos do *M. tuberculosis* foram encontradas em pacientes com AT (AGGARWAL et al., 1996 e MORAES et al., 1999) e é possível a existência de um aumento da resposta imune humoral direcionada à proteína de choque térmico de 65 kDa micobacteriana (mHSP65) em pacientes com AT (AGGARWAL et al., 1996 e MORAES et al., 1999). Também foi demonstrado correlação significativa entre células T reativas contra mHSP65 e seu homólogo humano (hHSP60), bem como entre anticorpos IgG anti-mHSP65 e anti-hHSP60, sugerindo que *M. tuberculosis* possa ter um papel na imunopatogênese de AT por meio de um mecanismo de mimetismo molecular (KUMAR et al., 2004).

Quanto a epidemiologia, a AT apresenta maior prevalência descrita em países como Japão, Coréia, Índia e Turquia (AGCA et al., 2017), acometendo predominantemente mulheres jovens entre a segunda e terceira década de vida. No Brasil, a AT é umas das vasculites mais frequentes, sendo a mais comum na região Nordeste (36,9%) e a segunda mais comum na região Sudeste (26,4%) com mediana de idade de início ao redor dos 27 anos e relação de 8.3 mulheres para 1 homem acometido (BELÉM et al., 2019). Essa predominância do sexo feminino está em concordância com outros países como Japão, relação mulher: homem 9:1; Norte da Europa com relação mulher: homem 11:1 e Turquia com relação mulher: homem 12:1 (KOIDE K. et al., 1992; GUDBRANDSSON B, et al., 2017; BIRLIK M, et al., 2016). No Brasil, para os indivíduos menores de 18 anos, a mediana de idade foi de 15 anos no diagnóstico de AT (BELÉM et al., 2019). Em relação a gravidade, é descrita uma menor sobrevida em 5 anos em relação a população geral (94.6% vs 97.1%) (PARK et al. 2017) e uma taxa de mortalidade entre 3-15% (ALIBAZ-ONER, AYDIN E DIRESKENELI. 2013), sendo a principal causa de mortalidade, a presença de doenças cardiovasculares (PARK et al., 2017 e SCHMIDT et al., 2013). Fatores étnicos raciais e geográficos também parecem afetar o curso de doença, enquanto em árabes a doença parece apresentar um curso

estável em 50% dos pacientes (MUSTAFFA et al., 2014); em norte africanos a AT é caracterizada por maior incidência de eventos isquêmicos e pior sobrevida em 10 anos quando comparados a população branca (95% vs 67,45%) (ARNAUD et al., 2010). Somado a isso, o gênero também parece influenciar o curso e desfecho da doença sendo a taxa de mortalidade maior entre mulheres do que em homens (3.8 vs 1.8) (PARK et al., 2017) e a presença de aneurisma de aorta abdominal mais frequente em homens (DE PAULA et al., 2013).

Em relação ao manejo terapêutico, foram publicadas em 2018 as recomendações EULAR para manejo das vasculites de grandes vasos (HELLMICH et al., 2018). Neste guideline, constitui-se a primeira linha de tratamento o uso de glicocorticóide (GC) em altas doses (40-60 mg/dia equivalente à prednisona) que deve ser iniciado imediatamente na AT ativa seguida de descalonamento progressivo e lento devido à alta taxa de recidiva (HELLMICH et al., 2018). Os imunossuppressores como Metotrexato (MTX), Azatioprina (AZA), Micofenolato de Mofetil (MMF) ou Ciclofosfamida (CFM) devem ser administrados em combinação com GC em todos os pacientes com AT ao diagnóstico (HELLMICH et al. 2018 e PARK et al., 2018). Estudo realizado na Índia com 251 pacientes com AT sendo 94% deles tratados com combinação de GC e imunossuppressores (MMF 64%, AZA 22% e MTX 8%) observou taxas de sobrevida livre de recidiva em 1, 3, 5 e 10 anos de 93%, 73%, 66% e 52%, respectivamente; Entre estes pacientes, sendo que 87% mostraram nenhuma ou mínima progressão de doença (GOEL et al., 2018).

O uso de biológicos está indicado diante a refratariedade às terapias imunossupressoras orais (HELLMICH et al., 2018) e como se trata de uma doença rara, somente dois estudos controlados randomizados (RCTs) com essa classe de drogas foram realizados, um deles com Abatacepte (ABA) e outro com tocilizumabe (TOC), sendo que nenhum deles atingiu seu endpoint primário (NAKAYOKA Y, et al., 2017; LANGFORD CA et al., 2017).

Estudos retrospectivos e observacionais sugerem que a inibição do fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNFi) seja uma opção terapêutica eficaz (PARK et al., 2018). Um estudo de coorte recente com base na população da Noruega mostrou que apenas 10% de pacientes tratados com aTNFi progrediram a doença em 2 anos em comparação com 40% dos pacientes em uso de outros imunossuppressores e com 93% dos pacientes que

fizeram uso de monoterapia com glicocorticóide. Além disso, a remissão sustentada foi maior com TNFi (42%) em comparação com DMARDs (20%) (BARRA et al., 2018). Em um estudo prospectivo, Hoffman e colaboradores sugeriram benefício do Etanercept (ETA) e Infiximabe em AT refratário (HOFFMAN et al., 2004), sendo descrito também que o Infiximabe pareceu melhorar a sobrevida e reduzir recidivas e danos (BARRA et al., 2018). Uma revisão sistemática analisando o uso biológicos em vasculite de grandes vasos demonstrou que em 32% dos pacientes com AT refratária, o uso de Infiximabe foi associado à melhora da doença e os pacientes foram capazes de descontinuar a terapia com GC (OSMAN et al., 2014). Outro estudo de coorte prospectivo descritivo avaliou os efeitos da terapia escalonada com csDMARDs e então com biológicos (TNFi ou TCZ) em AT refratários que não responderam ao GC demonstrou que 64% dos pacientes alcançou e manteve a remissão com o tratamento com biológico (OHIGASHI et al., 2017). Em relação a utilização de outros TNFi, uma recente série de casos retrospectivos multicêntricos com 10 pacientes tratados com Certolizumabe (CTZ) mostraram uma resposta rápida com diminuição dos níveis de proteína c reativa (PCR) e dos escores do Takayasu Activity Score 2010 (NAKAOKA et al., 2018); neste mesmo estudo, uma remissão inicial foi obtida em média 4 meses em todos os pacientes, sendo que em nenhum dos pacientes houve progressão por imagem (NAKAOKA et al., 2018). Oito séries de casos retrospectivos avaliando o papel do TNFi (IFX, ETA, Adalimumabe), principalmente na TAK refratária que não responderam ao tratamento anterior, demonstraram um benefício geral do tratamento com TNFi (GUDLBRANDSSON et al., 2017 ; KARAGEORGAKI et al., 2007; NOVIKOV et al., 2013; SCHIMIDT et al., 2012; MOLLOY et al., 2008; QUARTUCCIO et al., 2012; MEKINIAN et al., 2012).

A inibição da IL-6 é outra opção de tratamento biológico para AT; apesar do ensaio randomizado controlado com 36 pacientes não ter obtido seu endpoint primário que era a avaliação do tempo até recidiva de doença em pacientes em uso de Tocilizumabe (TCZ); houve uma tendência a maior tempo de remissão (NAKAOKA et al., 2017). Uma série de casos com TCZ que incluiu 89 pacientes com AT demonstrou eficácia clínica com essa medicação, sendo que apenas quatro desses pacientes evoluíram com progressão radiológica, segundo avaliação por angio-ressonância e ultrassonografia. Entretanto, não foi observado efeito sustentado da droga, havendo recidiva da AT após descontinuação do medicamento (TOMBETTI et al., 2013).

O papel potencial das células B na AT com base na presença das mesmas infiltrando a parede do vaso afetado e níveis elevados de subconjuntos de células B, particularmente plasmoblastos no sangue periférico, incentivou o uso de Rituximabe (RTX) na AT (INDER et al., 2000; HOYER et al., 2012); entretanto estudos demonstraram resultados conflitantes. Em uma série de casos recente, sete pacientes refratários a glicocorticóides e imunossupressores foram tratados com RTX com acompanhamento de 12 a 72 meses; quatro dos pacientes apresentaram atividade da doença e/ou progressão da doença por exame de imagem (PET CT) (PAZZOLA et al., 2018). Este achado contrastou com relatos de casos anteriores que mostraram remissão clínica e laboratorial em 8/9 pacientes tratados com Rituximabe com diminuição significativa nos níveis de PCR, da dose de prednisolona e pontuação do índice de Kerr com acompanhamento de 12 meses (NAGAKOMI et al., 2018).

Em relação ao ABA, um estudo controlado randomizado não atingiu seu endpoint primário que foi a não recidiva de doença; neste estudo não houve recidiva em 12 meses em 22% dos pacientes do grupo do ABA e 40% para o placebo, sendo a duração mediana da remissão de 5,5 meses para o grupo ABA e 5,7 meses para o grupo placebo (NAKAYOKA, et al., 2017; LANGFORD et al., 2017). Outro estudo mostrou que o ABA não reduziu recidivas em comparação com GC sozinho, além de não ter apresentado qualquer efeito poupador de glicocorticóide (LANGFORD et al., 2017).

Em relação as modalidades de tratamento disponíveis para AT, meta análise realizada por Serra et al em 2018, demonstrou que tanto os DMARDs sintéticos, quanto os biológicos são eficazes na AT e ambos foram capazes de reduzir a dose de GC e os reagentes de fase aguda, porém apresentaram altas taxas de recidivas, sendo de 54% e 31%, respectivamente (PARK et al., 2018). Esses resultados demonstram que ainda são necessários mais estudos para determinar o melhor regime terapêutico para essa doença.

Os biossimilares têm sido novas opções terapêuticas para as doenças imunomediadas, principalmente por apresentarem melhor perfil farmacoeconômico. Entretanto, a sua intercambialidade deve ser avaliada para cada indicação. O Remsima é um biossimilar do IFX aprovado pelo Comitê Europeu Agência de Medicamentos em setembro de 2013 e pelos EUA Food Drug Administration em abril de 2016 para todas as indicações do produto originador (SERRA et al., 2014; NOVIKOV et al., 2013). No Brasil seu uso foi liberado desde 2017, sendo que no estado do Espírito Santo o uso foi imposto no Sistema Único de Saúde em substituição ao Remicade para as indicações

Arterite de Takayasu, Sarcoidose, Doença de Behçet e Uveítes no ano de 2019 (Brasil,2017, artigo 6).

Em relação ao uso de Remisima na AT, até o momento, apenas um estudo unicêntrico em população oriental avaliou a sua eficácia na semana 30 de tratamento utilizando parâmetros como sintomas clínicos, provas inflamatórias e FDG-PET em pacientes AT; e neste estudo foi observado que 3 (27,3%) pacientes obtiveram remissão completa, 6 (54,5% ) remissão parcial e 2 (18,2%) não responderam ao tratamento; não tendo sido observados eventos adversos graves e apenas 1 paciente apresentou reação infusional. (PARK et al.,2018)

Como a Arterite de Takayasu é uma das vasculites mais comuns no Brasil e atinge população jovem em idade ativa e que apresenta redução de sobrevida em relação a população geral; considerando que pode haver variação geográfica relacionadas ao fenótipo de doença, é possível que isso também possa refletir em resposta terapêutica; sendo assim, são cada vez mais necessários estudos que identifiquem o comportamento de doença e resposta terapêutica nesta população. Portanto, o objetivo do presente trabalho é realizar uma avaliação em relação ao perfil clínico, epidemiológico e laboratorial dos pacientes portadores dessa patologia, além da comparação em relação a segurança e eficácia entre Remsima (biossimilar do Infliximabe) e Remicade (Infliximabe original) em pacientes portadores de Arterite de Takayasu seguidos no Ambulatório de Vasculites do Hospital das Clínicas da HUCAM/UFES.

## **1.1-OBJETIVOS**

### **1.1.2-Objetivos primários**

Realizar um estudo do perfil clínico, laboratorial e epidemiológico dos portadores de Arterite de Takayasu, em pacientes acompanhados no serviço de reumatologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes.

### **1.1.2-Objetivos secundários**

- Avaliar o perfil de acometimento vascular em pacientes com AT.
- Avaliar a frequência de comorbidades como Hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes, dislipidemia, osteoporose, hipotireoidismo, doença renal crônica, tabagismo e etilismo.
- Avaliar a frequência de doenças cardiovasculares como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral isquêmico em pacientes com AT.
- Avaliar a frequência de tuberculose e/ou tuberculose latente em pacientes com AT.
- Comparar o perfil de acometimento vascular entre raças (afrodescendentes versus brancos) e sexo (feminino versus masculino).
- Comparar a presença de comorbidades e vícios como: Hipertensão arterial sistêmica, (HAS), diabetes, dislipidemia, osteoporose, hipotireoidismo, doença renal crônica, tabagismo e etilismo entre raças (afrodescendentes versus brancos) e sexo (feminino versus masculino).
- Comparar o perfil de acometimento vascular e frequência de infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral isquêmico entre raças (afrodescendentes versus brancos) e sexo (feminino versus masculino).
- Avaliar a frequência de medicações usadas no tratamento da AT como glicocorticoides, Metotrexato, Leflunomida, Azatioprina, Micofenolato de Mofetil, Ciclofosfamida e Imunobiológicos.
- Avaliar média de tempo de uso de cada imunossupressor utilizado para o tratamento da AT (imunobiológicos e não imunobiológicos).
- Avaliar os motivos de troca das terapias imunossupressoras em termos de falha terapêutica, evento adversos, parada de distribuição pelo SUS e infecções em pacientes com AT.
- Comparar principais causas de descontinuação, média de tempo de uso e eventos adversos entre Remsima e Remicade.

## 1.2 JUSTIFICATIVA

A Arterite de Takayasu é uma Vasculite rara de grandes vasos. Poucos relatos na literatura até o momento descrevem o perfil dos pacientes com AT no Brasil, tal carência dificulta a compreensão e o tratamento precoce da doença. O presente estudo pretende avaliar o perfil clínico, laboratorial e epidemiológico dos portadores de AT em pacientes acompanhados no serviço de reumatologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes, a fim de compreender diferenças de comportamento da doença, atentar para fatores de pior prognóstico e auxiliar no tratamento precoce das manifestações orgânicas. Além disso o estudo realiza uma comparação de eficácia e segurança do biossimilar do Infliximabe (Remsima) com o Infliximabe original (Remicade) no tratamento de pacientes portadores de AT, avaliando essa nova modalidade terapêutica.

## 2 MÉTODOS

A população estudada será composta por pacientes maiores de 18 anos com diagnóstico de Arterite de Takayasu segundo os critérios do American College of Rheumatology (ACR) 1990 (Arend WP, 1990) e em acompanhamento médico ambulatorial no ambulatório de vasculites do Hospital Universitário Antônio Cassiano Moraes (HUCAM/UFES).

Os dados demográficos e clínicos serão recordados dos registros de prontuário eletrônico e incluem: Idade, sexo, etnia, escolaridade, naturalidade, ano do diagnóstico, peso, altura, IMC, presença de comorbidades (Hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes, dislipidemia, osteoporose, hipotireoidismo, doença renal crônica, tabagismo e etilismo), presença de doenças cardiovasculares (infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi), território arterial acometido, frequência de tuberculose e tuberculose latente, medicações em uso, uso atual e prévio de imunossupressores (Metotrexato, Leflunomida, Azatioprina, Micofenolato de Mofetil, Ciclofosfamida), Glicocorticóides e biológicos, presença de efeitos adversos das medicações, motivos de troca de terapia biológica (falha terapêutica, evento adverso, parada de distribuição pelo SUS e infecção).

Foi considerado atividade de doença: claudicação nova, sintomas constitucionais (perda ponderal superior a 2 kg, febre, fadiga, sudorese noturna, mialgia, artralgias, artrite, dor abdominal, hipertensão arterial, AVCi, convulsão, síncope, vertigem, parestesia de extremidades, infarto do miocárdio, angina, sintomas visuais agudos como amaurose

fugaz e diplopia; piora ou novo sopro em território arterial, nova redução ou ausência de pulso, carotídea (HELLMICH et al., 2018); aumento de provas inflamatórias (PCR e/ou VHS) ou progressão por exames de imagem.

As reações infusionais foram categorizadas quanto a sua gravidade em:

Grau I - Sintomas cutâneos generalizados: eritema, urticaria, com ou sem angioedema

Grau II - Envolvimento moderado multissistêmico, com sintomas cutâneos, hipotensão e taquicardia, hiperreatividade brônquica: tosse, dificuldade de ventilação

Grau III - Envolvimento grave de multissistêmico: colapso, taquicardia ou bradicardia, arritmias e broncoespasmo. Sinais cutâneos podem estar presentes ou aparecer após normalização da pressão arterial

Grau IV - Parada cardiorrespiratória.

## **2.1 TIPO DE ESTUDO**

Estudo descritivo, observacional, retrospectivo baseado em dados obtidos em prontuário médico do paciente no ambulatório de vasculites do Hospital Universitário Antônio Cassiano Moraes (HUCAM/UFES)

## **2.2 LOCAL DA INVESTIGAÇÃO**

Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM).

## **2.3 ASPECTOS ÉTICOS**

Estudo descritivo, observacional, retrospectivo baseado em dados obtidos em prontuário médico do paciente no ambulatório de vasculites do Hospital Universitário Antonio Cassiano Moraes (HUCAM/UFES).

Considerando tratar-se de estudo retrospectivo cuja coleta de dados se limita a informações registradas em prontuários físicos e eletrônicos, não interferindo no cuidado recebido pelo paciente no serviço, foi solicitada a Dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido- TCLE e inserido o Termo de Sigilo e Confidencialidade (Anexo I e Anexo II, em linguagem acessível, que será enviado ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), incluindo tópicos do sujeito indispensáveis frente aos aspectos de objetividade, risco e benefícios. A coleta de informações será realizada apenas após aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa.

Nos procedimentos empregados serão assegurados a confidencialidade e a privacidade, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou

comunidade, inclusive em termos de autoestima, de prestígio e/ou econômico-financeiro. Considerando tratar de um trabalho em que as informações que serão utilizadas estão arquivadas no sistema informatizado do hospital, os riscos de exposição tornam-se eventuais. As informações serão sigilosas sobre o paciente e terão garantia contra acesso indevido, monitorado pelo pesquisador responsável.

A carta de anuência necessária foi assinada pelo diretor do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (ANEXO III), que liberou o acesso às informações. A carta de anuência e o TCLE obedecem às exigências do Conselho Nacional da Saúde, Resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde que estabelece as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas envolvendo Seres Humanos.

## **1.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO**

Serão incluídos pacientes maiores de 18 anos com diagnóstico de Arterite de Takayasu segundo os critérios do American College of Rheumatology (ACR) 1990 (Arend WP, 1990) que fazem acompanhamento ambulatorial no Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM-UFES). Os critérios de exclusão serão de pacientes com Arterite de Takayasu com idade inferior a 18 anos, pacientes com diagnóstico de outras vasculites sistêmicas, pacientes com AT que tenham alguma outra doença autoimune concomitante, pacientes que não consentirem ao TCLE, pacientes com AT que não realizam acompanhamento médico no HUCAM/UFES.

## **1.2 REVISÃO DE PRONTUÁRIO**

Será aguardada a aprovação pelo CEP para então, resgatar o prontuário do paciente, de todo o período de seguimento ambulatorial e internação, no sistema de informatização do HSCMV a fim de realizar a revisão retrospectiva desse documento para o relato de caso.

## **2.6 NORMAS DE BIOSSEGURANÇA**

Serão obedecidas as normas de biossegurança preconizadas pelo Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes, como o uso de jalecos, luvas, e demais equipamentos de proteção individuais (EPIs), quando necessários.

### 3 RESULTADOS

Foram incluídos no presente estudo 15 pacientes com diagnóstico de TAK, sendo a média de idade de 41,5( $\pm$  15) anos, média de tempo de doença de 13,9( $\pm$  9,2) anos e média de idade ao diagnóstico de 27,6( $\pm$ 14,06) anos. Foi observado predomínio do sexo feminino (86,58%) e em relação a etnia, a maioria era composta por afro descendentes (pardos e negros), sendo que havia 9 pardos (60%), 3 negros (20%) e 3 brancos (20%). (Tabela 1).

Quanto ao território arterial, os cinco sítios mais frequentemente acometidos foram: Artéria Carótida Interna Esquerda (80%); segmento abdominal da Aorta descendente (73,33%); Artéria Carótida Comum Esquerda (53,33%); Artéria Renal Direita (60%) e Artéria Renal Esquerda (53,33%). Os outros sítios acometidos por ordem decrescente de frequência foram: Aorta descendente segmento torácico (46,66%), Artéria subclávia Esquerda (40%); Tronco celíaco (40%); A mesentérica superior (40%); Artéria Subclávia Direita (33,3%); Aorta Ascendente (33,3%); Artéria Carótida Externa Esquerda (26,66%), Artéria Carótida Comum Direita (26,66%); Artéria Ilíaca Comum Direita (26,66%); Artéria Ilíaca Comum Esquerda (26,66%); Artéria Carótida Interna Direita (13,33%); Artéria Vertebral Esquerda (13,33%); Artéria Vertebral Direita (13,33%); Arco Aórtico (13,33%); Artéria Carótida Externa Direita (6,66%); A mesentérica inferior (6,66%), Artéria Ilíaca Interna Direita (6,66%); Artéria Ilíaca Interna Esquerda (6,66%); Artéria Ilíaca Externa Direita (6,66%) e Artéria Ilíaca Externa Esquerda (6,66%). Nenhum paciente apresentou acometimento da artéria basilar e do tronco braquiocefalico (Tabela 1).

A maioria dos pacientes apresentava alguma comorbidade. Foi observado que 73,33% eram hipertensos, 53,33% eram dislipidêmicos, 20% apresentava doença renal crônica, 13,33% hipotireoidismo e 13,33% osteopenia/osteoporose; além disso, 6,66% eram tabagistas. Nenhum paciente apresentou diabetes ou era etilista. Foi identificado também que 5 pacientes (33,33%) apresentaram diagnóstico de tuberculose latente (Tabela1). Em relação as complicações vasculares, nenhum paciente apresentou infarto agudo do miocárdio (IAM) ou acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) (Tabela 1).

Tabela 1. Características clínicas e epidemiológicas nos pacientes com Arterite de Takayasu acompanhados no HUCAM.

<b>Características clínicas e epidemiológicas</b>	<b>AT</b>
<b>N</b>	15
<b>IDADE (ANOS)</b>	41,5 ( $\pm$ 15)
<b>TEMPO DE DOENÇA (ANOS)</b>	13,9 ( $\pm$ 9,2)
<b>IDADE DO DIAGNÓSTICO (ANOS)</b>	27,6 ( $\pm$ 14,06)
<b>SEXO</b>	
Feminino	13 (86,58%)
Masculino	2 (13,42%)
<b>RAÇA</b>	
Branco	3 (20%)
Pardo	9 (60%)
Negro	3 (20%)
<b>COMORBIDADES</b>	
HAS	11(73,3%)
Dislipidemia	8 (53,3%)
Tuberculose latente	5 (33,3%)
Doença Renal Crônica	3 (20%)
Hipotireoidismo	2 (13,3%)
Osteoporose/Osteopenia	2 (13,3%)
DM	0 (0%)

<b>MANIFESTAÇÕES VASCULARES</b>	
IAM	0 (0%)
AVC	0 (0%)
<b>HÁBITOS E VÍCIOS</b>	
Tabagismo	1 (6,6%)
Etilismo	0 (0%)
<b>ARTÉRIAS ACOMETIDAS</b>	
Artéria Carótida Interna Esquerda	12 (80%)
Aorta Abdominal Descendente	11 (73,3%)
Artéria Renal Direita	9 (60%)
Artéria Carótida Comum Esquerda	8 (53,3%)
Artéria Renal Esquerda	8 (53,3%)
Aorta Descendente Segmento Torácico	7 (46,6%)
Artéria subclávia Esquerda	6 (40%)
Tronco celíaco	6 (40%)
A mesentérica superior	6 (40%)
Artéria Subclávia Direita	5 (33,3%)
Aorta Ascendente	5 (33,3%)
Artéria Carótida Externa Esquerda	4 (26,6%)
Artéria Carótida Comum Direita (26,66%);	4 (26,6%)
Artéria Ilíaca Comum Direita (26,66%);	4 (26,6%)
Artéria Ilíaca Comum Esquerda (26,66%);	4 (26,6%)
Artéria Carótida Interna Direita (13,33%);	2 (13,3%)
Artéria Vertebral Esquerda (13,33%);	2 (13,3%)
Artéria Vertebral Direita (13,33%);	
Arco Aórtico (13,33%);	2 (13,3%)

Artéria Carótida Externa Direita (6,66%);	2 (13,3%)
A mesentérica inferior (6,66%),	1 (6,6%)
Artéria Ilíaca Interna Direita (6,66%);	1 (6,6%)
Artéria Ilíaca Interna Esquerda (6,66%);	1 (6,6%)
Artéria Ilíaca Externa Direita (6,66%)	1 (6,6%)
Artéria Ilíaca Externa Esquerda (6,66%)	1 (6,6%)
Artéria Basilar	1 (6,6%)
Tronco Braquiocefalico	0 (0%)
	0 (0%)

Quando realizada comparação por etnia, não houve diferença estatística em relação ao padrão de acometimento arterial, comorbidades ou complicações vasculares entre os grupos. Os três territórios mais comumente afetados em pardos foram: Artéria Carótida Interna Esquerda (88,8%), Artéria Carótida Externa (77,7%) e Artéria Aorta porção Abdominal (77,7%). Em negros foi a Artéria Renal Direita (66,6%), Artéria Carótida Interna Esquerda (66,6%) e Artéria Carótida Comum Esquerda (66,6%). Em brancos, a Artéria Carótida Interna Esquerda (100%), seguido pelo acometimento em igual frequência (66,6%) das artérias: Artéria Renal Direita, Artéria Renal Esquerda, Tronco Celíaco, Aorta Porção abdominal, Aorta porção Torácica, Aorta Ascendente e Tronco Braquiocefálico.

A análise comparativa entre os gêneros revelou que as mulheres apresentaram doença mais extensa com acometimento de vasos cervicais, torácicos e das extremidades de membros superiores e inferiores; enquanto os homens apresentaram apenas acometimento da Aorta abdominal e seus ramos viscerais. Os únicos sítios arteriais com frequências semelhantes entre os sexos foram: Aorta descendente segmento abdominal ( $p=0,21$ ), Tronco celíaco ( $p=0,37$ ), Artéria mesentérica superior ( $p=0,37$ ), Artéria renal direita ( $p=0,37$ ) e Artéria Renal esquerda ( $p=0,45$ ) (Tabela 2).

Tabela 2: Comparação do acometimento vascular entre os gêneros masculino e feminino em pacientes com Arterite de Takayasu acompanhados no HUCAM.

SÍTIO ARTERIAL	FEMININO	MASCULINO	P-valor
----------------	----------	-----------	---------

A carotidainterna E	4 (100%)	0 (0%)	<0.0001
A carotida interna D	2 (100%)	0 (0%)	<0.0001
A carotida externa E	4 (100%)	0 (0%)	<0.0001
A carotida externa D	1 (100%)	0 (0%)	<0.0001
A carótida comum D	4 (100%)	0 (0%)	<0.0001
A carótida comum E	8 (100%)	0 (0%)	<0.0001
A vertebral E	2 (100%)	0 (0%)	<0.0001
A vertebral D	2(100%)	0(0%)	<0.0001
A basilar	0 (0%)	0 (0%)	0
A subclávia D	5 (100%)	0 (0%)	<0.0001
A subclávia E	6 (100%)	0 (0%)	<0.0001
Tronco braquicefálico	0 (0%)	0 (0%)	0
Aorta Ascendente	3 (60%)	2(40%)	0,0158
Arco aórtico	2 (100%)	0 (0%)	<0.0001
Aorta descendente segmento torácico	7 (100%)	0 (0%)	<0.0001
A Aorta descendente segmento abdominal	10(90,9%)	1 (10,1%)	0,2114
Tronco celíaco	5 (83,3%)	1 (17,7%)	0,3782
A mesentérica superior	5 (83,3%)	1 (17,7%)	0,3782
A mesentérica inferior	1 (100%)	0 (0%)	<0.0001
A renal D	8 (88,8%)	1 (12,2%)	0,3782
A renal E	7 (87,5%)	1 (13,5%)	0,4596
A iliaca comum D	4 (100%)	0 (0%)	<0.0001
A iliaca comum E	4 (100%)	0 (0%)	<0.0001
A iliaca interna D	1 (100%)	0 (0%)	<0.0001
A iliaca interna E	1 (100%)	0 (0%)	<0.0001
A iliaca externa D	1 (100%)	0 (0%)	<0.0001
A iliacaexterna E	1 (100%)	0 (0%)	<0.0001
<b>COMORBIDADES</b>			
Osteoporose	2 (15,3%)	0(0%)	<0,0001
Hipotireoidismo	2 (15,3%)	0(0%)	<0,0001
Doença Renal Crônica	3 (23%)	0(0%)	<0,0001
HAS	9 (69,2%)	2 (100%)	0.1798

DM	0 (0%)	0 (0%)	0
Dislipidemia	7 (53%)	1 (50%)	0,4596

Em relação as comorbidades, o sexo feminino apresentou em relação ao sexo masculino, uma maior frequência de Osteopenia/Osteoporose (15,3% vs 0%,  $p < 0,0001$ ), Hipotireoidismo (15,3 vs 0%,  $p < 0,0001$ ) e doença renal crônica (23% vs 0%,  $p < 0,0001$ ). Não houve diferença entre os grupos para a frequência de hipertensão, diabetes e dislipidemia (TABELA 2).

Quanto ao tratamento, a frequência de pacientes que fizeram imunossupressão foi: Metotrexato 13(86,66%), Azatioprina 11(73,33%), Micofenolato de Mofetil 5(33,3%), Ciclofosfamida 5(33,3%) e Leflunomida 1(6,66%). As médias de tempo de uso dessas drogas em meses em ordem decrescente foram: Azatioprina 73,6 ( $\pm 51,08$ ) meses, Micofenolato de Mofetil 35,33 ( $\pm 21,38$ ) meses, Metotrexato 32,33 ( $\pm 35,34$ ) meses, Ciclofosfamida 5 ( $\pm 3,67$ ) meses. O único paciente com Leflunomida fez uso por 24 meses. Não foi possível identificar a frequência e média de tempo de uso de glicocorticoides em 10 pacientes (66%) pois não havia informação precisa em prontuário; para os demais pacientes, 4 (26,66%) usaram previamente e 1 (6,6%) estava em uso atual, sendo a dose média de  $21,25 \pm 26,51$ g/dia (Tabela 3).

Em relação aos imunobiológicos originais, 6 pacientes (40%) fizeram uso de Infliximabe; 3(20%) do Tocilizumabe e 1 (6%) do Rituximabe; o biossimilar Remsima foi prescrito em 5 pacientes (33,3%) em substituição ao Infliximabe devido exigência da Secretaria do Estado do Espírito Santo. Não houve pacientes em uso de Adalimumabe, Etanercepte, Certolizumabe, Golimumabe e Abatacepte. A dose média prescrita de infliximabe foi de 5mg/kg, com média de tempo de uso de  $33(\pm 23,24)$  meses; a de Remsima foi de 5,06mg/kg, com média de tempo de uso de  $8(\pm 6,59)$  meses. A média de tempo de utilização de Tocilizumabe foi  $17,33(\pm 16,19)$  meses. O tempo de uso para o único paciente em uso de Rituximabe foi de 58 meses (Tabela 3). Quando comparados todos os imunobiológicos, não houve diferença estatística da média do tempo de uso ( $p 0,9553$ ).

Tabela 3: Uso de Imunossupressores e imunobiológicos em pacientes com Arterite de Takayasu acompanhados no HUCAM.

IMUNOSSUPRESSORES	N(%)	TEMPO DE USO (meses $\pm$ DP)
-------------------	------	-------------------------------

Metotrexato	13 (86,6%)	32,33(± 35,34)
Azatioprina	11 (73,3%)	73,6(±51,08)
Micofenolato de Mofetil	5 (33,3%)	35,6(± 21,38)
Leflunomida	1 (6,6%)	24
Ciclofosfamida	5 (33,3%)	5 (± 3,67)
<b>IMUNOBIOLÓGICOS</b>		
Infliximabe	6 (40%)	33 (±23,24)
Tocilizumabe	3 (20%)	17,33 (±16,19)
Rituximabe	1 (6%)	58
Remsima	5 (33,3%)	8 (±6,59)

Quando analisados os diferentes tratamentos em relação aos eventos adversos, falhas terapêuticas e motivos de troca, foi observado que dos 13 pacientes que faziam uso de MTX, 3(23%) suspenderam por reação adversa, 2 (15,3%) suspenderam por refratariedade, 1 (7,7%) suspendeu por perda de seguimento. Dos 11 pacientes que usavam Azatioprina 2 (18,18%) suspenderam por falha e 1 (9,09%) por reação adversa. Dos 5 pacientes que fizeram uso de MMF, 1 (20%) suspendeu por reação adversa e 1 (20%) suspendeu por conta própria. Já os pacientes que fizeram uso da Ciclofosfamida nenhum apresentou efeito adverso, foram suspensos pelo término do tratamento de indução e substituído por outras medicações imunossupressoras.

Em relação aos imunobiológicos, para o Infliximabe não foi descrita nenhuma reação adversa durante o seu período de uso, entretanto, dos 6 pacientes que fizeram uso de IFX, 5 (83,33%) trocaram a medicação para seu biossimilar Remsima por falta de distribuição da farmácia cidadã e 1 paciente (16%) apresentou falha terapêutica. Para o Remsima, 1 paciente (20%) apresentou reação adversa com rash cutâneo eprurido e 2 pacientes (40%) apresentaram falha terapêutica. Para Tocilizumabe não houve

ocorrência de reação adversa; dentre os 3 pacientes que usaram TOCI, 2 (66,6%) deles apresentaram falha terapêutica e 1 (33,3%) paciente perdeu seguimento clínico. Para o Rituximabe, não foi descrita nenhuma reação adversa até o momento. (TABELA 4).

Tabela 4- Motivo da suspensão e eventos adversos dos imunossupressores e imunobiológicos em pacientes com Arterite de Takayasu acompanhados no HUCAM.

<b>IMUNOSSUPRESSOR</b>	<b>N(%)</b>
<b>METOTREXATO</b>	13
Intolerância	3 (23%)
Falha Terapêutica	2 (15,3%)
Abandono de tratamento	1 (7,7%)
Troca pela farmácia cidadã	0
<b>AZATIOPRINA</b>	11
Intolerância	1 (9,09%)
Falha Terapêutica	2 (18,18%)
Abandono de tratamento	0
Troca pela farmácia cidadã	0
<b>MICOFENOLATO DE MOFETIL</b>	5
Intolerância	1 (20%)
Falha Terapêutica	1 (20%)
Abandono de tratamento	0
Troca pela farmácia cidadã	0
<b>LEFLUNOMIDA</b>	1
Intolerância	0

Falha Terapêutica	0
Abandono de tratamento	0
Troca pela farmácia cidadã	0
<b>CICLOFOSFAMIDA</b>	5
Intolerância	0
Falha Terapêutica	0
Abandono de tratamento	0
Troca pela farmácia cidadã	0
<b>INFLIXIMABE</b>	6
Intolerância	0
Falha Terapêutica	1 (16%)
Abandono de tratamento	0
Troca pela farmácia cidadã	5 (83,3%)
<b>TOCILIZUMABE</b>	3
Intolerância	0
Falha Terapêutica	2 (66,6%)
Abandono de tratamento	1 (33,3%)
Troca pela farmácia cidadã	0
<b>RITUXIMABE</b>	1
Intolerância	0
Falha Terapêutica	0
Abandono de tratamento	0

Troca pela farmácia cidadã	0
<b>REMSIMA</b>	5
Intolerância	1 (20%)
Falha Terapêutica	2 (40%)
Abandono de tratamento	0
Troca pela farmácia cidadã	0

Quando feita, a análise comparativa apenas dos pacientes que fizeram a troca automática de Infliximabe pelo Remsima, foi observado que com o Remsima, os pacientes apresentaram mais eventos adversos (20% vs 0%,  $p < 0,0001$ ) e mais falhas terapêuticas (40% vs 16%,  $p < 0,0001$ ). Sendo que dos 5 pacientes que estavam em uso do Remsima, 3 (60%) tiveram que suspender a medicação por esses dois motivos acima. Também foi observado que a média de tempo de uso para o Remsima foi quase 4 vezes inferior ao do Infliximabe ( $8 \pm 6,59$  vs  $33 \pm 23,24$  meses,  $p = 0,0338$ ) (Tabela 05).

Tabela 05- Análise comparativa da eficácia e segurança do Infliximabe original com o Remsima em pacientes com Arterite de Takayasu acompanhados no HUCAM.

	<b>INFLIXIMABE ORIGINAL</b>	<b>REMSIMA</b>	<b>P-valor</b>
Efeitos adversos	0 (0%)	1 (20%)	<0,0001
Falha Terapêutica	5 (16%)	2 (40%)	<0,001
Tempo de uso (meses)	33 ( $\pm 23,24$ )	8 ( $\pm 6,59$ )	0,0338

#### **4 DISCUSSÃO:**

A Arterite de Takayasu é uma doença rara, porém, dentre as vasculites sistêmicas, é a segunda mais comum no nosso país (BELÉM et al., 2019). São escassos os estudos que descrevem as características clínico-epidemiológicas e opções terapêuticas dessa população, particularmente em adultos brasileiros. Nossa amostra apresentava média de idade ao diagnóstico foi 27,6 anos, semelhante a outra coorte brasileira publicada por BELÉM et al., 2019, com mediana de idade de início ao redor dos 27 anos. Observamos que a maioria era do sexo feminino (86%) com proporção entre mulheres e homens de 9:1; sendo estes achados semelhantes aos outros trabalhos já publicados em TAK no Brasil com relação de 8.3:1 (BELÉM et al., 2019) e em outros países como Japão (9:1); Norte da Europa (11:1) e Turquia (12:1) (KOIDE . et al.,1992; GUDBRANDSSON , et al., 2017; BIRLIK M, et al., 2016).

Em relação ao sítio arterial, no presente estudo, observamos que o acometimento mais comum foi da Artéria Carótida Interna Esquerda (80%); seguida da Aorta Abdominal (66,6%) e Artéria Renal Direita (60%); o que difere dos dados publicados em outras regiões geográficas, onde há predomínio de acometimento do território vascular da artéria subclávia esquerda, seguida da artéria aorta, artéria carótida comum, artéria renal e artéria vertebral (MAFFEI et al., 2006; NUNES et al.,2010). Entretanto, nossos dados se assemelham a outros dados publicados no Brasil em pacientes TAK juvenis, no qual é descrito alta prevalência de acometimento da aorta abdominal (67,2%) e das artérias renais (55,2%) e menor acometimento das artérias subclávias (26,9%) (CLEMENTE et al., 2016). Em relação as comorbidades, observamos que a Hipertensão Arterial Sistêmica (73%) foi a mais comum; frequência essa superior ao já publicado em outra coorte brasileira no qual foi descrito Hipertensão arterial sistêmica em 60,0% dos pacientes (NUNES et al., 2010). As outras comorbidades encontradas no nosso estudo foram: dislipidemia (53,28%), doença renal crônica (20%), hipotireoidismo (13%) e Osteoporose (13%).

Um dado interessante, é que nosso estudo era composto em sua maioria por afrodescendentes (80%), entretanto quando separada a amostra entre afrodescendentes e brancos a fim de detectar variabilidades raciais sem relação ao padrão de acometimento vascular, não observamos diferenças entre esses grupos. Também não encontramos diferenças em relação as comorbidades e complicações vasculares, sendo assim, é possível sugerir que os pacientes TAK brasileiros apresentam um comportamento de doença que independe da raça e que difere daqueles descritos em TAK de origem

oriental, indiana ou árabe (ALIBAZ-ONER et al 2013; MAFFEI et al., 2006, NUNES et al., 2010; MUSTAFA et al., 2014, ARNAUD et al., 2010).

Quando feita análise comparativa entre os gêneros, notamos que as mulheres brasileiras com AT apresentam doença arterial mais difusa quando comparadas aos homens; sendo o acometimento arterial mais relacionado a classificação tipo V, enquanto que em homens foi observado acometimento do tipo IV, Estudo brasileiro na população juvenil mostrou que tipo mais frequente foi o tipo IV, seguido do tipo V, no entanto nesse estudo não foi feita análise comparativa entre os sexos (CLEMENTE et al., 2016). Também observamos que as mulheres apresentaram mais comorbidades como: Osteopenia/Osteoporose (15,3% vs 0%,  $p < 0,0001$ ), Hipotireoidismo (15,3 vs 0%,  $p < 0,0001$ ) e doença renal crônica (23% vs 0%,  $p < 0,0001$ ) quando comparadas aos homens.

Em relação as complicações, as doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de mortalidade na AT (PARK et al., 2017), sendo as duas doenças mais prevalentes o infarto agudo do miocárdio (34,4%) e acidente vascular cerebral isquêmico e hemorrágico (10,9%), entretanto na nossa amostra não encontramos pacientes com essas complicações, acreditamos que tal fato pode estar relacionado a nossa média de tempo de doença que foi apenas de 13,9 anos.

Observamos na nossa amostra que cerca de 40% dos pacientes tiveram o diagnóstico de tuberculose latente; sendo este dado relevante, uma vez que associação entre AT e tuberculose tem sido sugerida (LUPI-HERRERA et al.1977 ; MWIPATAYI et al. 2005; SERRATRICE et al.2008; DUZOVA et al.,2000; AGGARWAL et al.,1996; MORAES et al.,1999; AGGARWAL et al.,1996; KUMAR et al., 2004), no entanto não tivemos nenhum paciente que desenvolveu tuberculose.

Em relação as opções terapêuticas, são poucos os trabalhos publicados até o momento para AT (HELLMICH et al.; 2018; PARK et al.; 2018; NAKAYOKA et al.; 2017; LANGFORD CA et al.;2017; BARRA et al.,2018; OSMAN et al.;2014; OHIGASHI et al.;2017; GUDLBRANDSSON et al.,2017; KARAGEORGAKI et al.,2007; NOVIKOV et al.,2013; SCHIMIDT et al., 2012; MOLLOY et al.,2008; QUARTUCCIO et al., 2012; MEKINIAN et al.,2012; TOMBETTI et al.,2013; INDER et al.,2000; HOYER et al.,2012; PAZZOLA et al., 2018; NAGAKOMI et al.,2018; SERRA et al., 2014; e NOVIKOV et al.,2013),sendo que para os biológicos só existem dois RCTs com abatacepte e tocilizumabe que não atingiram seu endpoint primário(NAKAYOKA , et al., 2017; LANGFORD et al., 2017); porém estudos

retrospectivos e observacionais sugerem que a inibição do fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNFi) seja uma opção terapêutica eficaz (PARK et al., 2018) mostrando menor progressão de doença, remissão sustentada, melhora de sobrevida, redução de recidivas e danos (BARRA et al., 2018), diminuição dos níveis PCR e do Takayasu Activity Score 2010 (NAKAOKA et al., 2018) e redução do uso de glicocorticóide (OSMAN et al., 2014). No Brasil, estudo que avaliou tratamento mostrou que 80% dos pacientes AT não alcançaram remissão sustentada com a terapia com corticosteróides isoladamente e 20% foram refratários ao corticosteróide associado a diversas terapias imunossupressoras necessitando de anti-TNF (NUNES et al., 2010). Outro estudo brasileiro na população pediátrica, mostrou que para os pacientes que iniciaram o tratamento com IFX, 63,63% estabilizaram sua doença por tempo de 25,5 meses e 36,36% apresentaram falha terapêutica; Foi observado que a persistência de marcadores inflamatórios elevados parecia ser mais preditivo para essa última ocorrência (STERN et al., 2014).

No nosso estudo, observamos que a maioria dos pacientes fez ou faz uso de algum imunossupressor, sendo as frequências observadas de: Metotrexato (86,66%), Azatioprina (73,3%), Ciclofosfamida (33,3%), Micofenolato de Mofetil (33,32%) e a Leflunomida (6,6%). Já a indicação de uso de biológico na nossa amostra foi de 66%, dado superior ao encontrado por NUNES, et al., que foi de 20 (NUNES et al., 2010). O biossimilar Remsima foi prescrito em 33% em relação ao total dos pacientes com AT, sendo que não existem dados na população brasileira de sua eficácia e segurança na AT.

No nosso estudo ainda pudemos avaliar a frequência de reações adversas, falha terapêutica e média de tempo de uso de cada tratamento e observamos que em relação aos imunossupressores orais, para o MTX; 23% suspenderam por reação adversa, 15,3% suspenderam por refratariedade e 7,7% suspenderam por perda de seguimento. Para a Azatioprina; 18,18% suspenderam por falha e 9,09% por reação adversa. Para o MMF, 20% suspenderam por reação adversa e 20% suspenderam por conta própria. Para a Ciclofosfamida nenhum apresentou efeito adverso, sendo todos os ciclos suspensos pelo término do tratamento de indução. A única paciente em uso de Leflunomida não apresentou efeitos colaterais e nem perda da eficácia.

Em relação aos biológicos, para o Infliximabe não foi descrita nenhuma reação adversa durante o seu período de uso, entretanto, dos 6 pacientes que fizeram uso de IFX, 83,33% tiveram que trocar a medicação para seu biossimilar Remsima por falta de distribuição da farmácia cidadã (switch não médico) e 16% apresentaram falha

terapêutica. Para o Tocilizumabe não houve ocorrência de reação adversa; dentre os 3 pacientes que usaram Tocilizumabe, 66,6% deles apresentaram falha terapêutica e 33,3% dos pacientes perderam seguimento clínico. Para o Rituximabe, não foi descrita nenhuma reação adversa e nem falha terapêutica até o momento. Para o Remsima, 20% dos pacientes apresentaram reação adversa com rash cutâneo e prurido e 40% dos pacientes apresentaram falha terapêutica. Quando comparadas todas as terapias biológicas, não houve diferença desses desfechos entre os grupos, bem como, também não observamos diferenças em relação aos tempos de uso de cada droga.

Quando considerado o uso de biossimilares, na literatura existe apenas um estudo com 11 dos pacientes da Coreia do Sul que avaliou a eficácia do biossimilar Infliximabe na Arterite de Takayasu; essa amostra era constituída majoritariamente por mulheres (100 %) com média de idade de início da AT de 42,5 anos. Foi demonstrado que na 30ª semana de tratamento; 27,3% alcançaram remissão completa, 54,5% alcançaram remissão parcial e 18% apresentaram falha terapêutica. Foi descrita reação infusional leve em um paciente e não houve eventos adversos graves que necessitassem da descontinuação, porém neste estudo não ficou claro se essa população já tinha feito exposição prévia ao Infliximabe original (PARK et al 2018). Nosso estudo foi o primeiro no Brasil que avaliou a segurança e eficácia terapêutica do biossimilar Remsima em pacientes portadores de Arterite de Takayasu após troca automática do Remicade. Apesar de ser um estudo com tamanho pequeno de amostra, nossos resultados sugerem que a troca automática do biológico Remicade pelo seu biossimilar Remsima (switch não médico) não garantiu a continuidade de eficácia e segurança já obtida pelo produto original, pois observamos que cerca de 60% dos pacientes tiveram que suspender a medicação. Foram observados mais eventos adversos 20% vs 0%, ( $p < 0,0001$ ) e mais falhas terapêuticas (40% vs 16 %,  $p < 0,0001$ ) com Remsima, comparados ao Remicade. Além disso, a média de tempo de uso com Remsima foi cerca de 4 vezes inferior com significância estatística ( $8 \pm 6,59$  vs  $33 \pm 23,24$  meses,  $p = 0,0338$ ). Sendo assim, observamos que a troca automática não foi uma opção terapêutica benéfica para pacientes AT; porém são necessários estudos longitudinais para uma conclusão mais robusta.

## 5. CONCLUSÃO:

O nosso estudo avaliou 15 pacientes com diagnóstico de AT com média de tempo de doença de 13,9 anos e média de idade ao diagnóstico de 27,6 anos. Observamos predomínio do sexo feminino (86,58%) e de afrodescendentes (80%). Em relação ao acometimento arterial os sítios mais frequentemente acometidos foram: Artéria Carótida Interna Esquerda (80%); segmento abdominal da Aorta descendente (73,33) e Artéria Renal Direita (60%). Quando realizada comparação por raça, não houve diferença estatística em relação ao padrão de acometimento arterial, comorbidades ou complicações vasculares entre os grupos, No entanto a análise comparativa entre os gêneros revelou que as mulheres apresentaram doença mais extensa com acometimento de vasos cervicais, torácicos e das extremidades de membros superiores e inferiores; enquanto os homens apresentaram apenas acometimento da Aorta abdominal e seus ramos viscerais. Em relação as comorbidades, o sexo feminino também apresentou mais comorbidades como Osteopenia/Osteoporose, Hipotireoidismo e doença renal crônica.

Nosso estudo também demonstrou que a maioria dos pacientes necessitou do uso de algum imunossupressor, sendo o Metotrexato o mais utilizado. Observamos que 66,6% dos pacientes foram refratários ao uso de imunossupressores convencionais e necessitaram do uso de imunobiológicos, sendo o Infliximabe a droga mais prescrita. O biossimilar Remsima foi prescrito em 33,3% dos pacientes, todos após troca automática do Remicade. Observamos que o Remsima esteve associado a mais eventos adversos e falhas terapêuticas além de menor tempo de uso da droga.

Este estudo demonstra então que a população brasileira adulta com AT apresenta comportamento vascular que difere das coortes publicadas em outros países, porém sem serem detectadas diferenças inter raciais; as mulheres permanecem sendo mais acometidas do que homens e, também, exibem doença mais extensa e mais comorbidades. Em relação ao tratamento, a maioria necessita de imunossupressor para controle de doença, sendo que os biológicos foram indicados na maioria dos pacientes. No entanto, a troca automática de tratamento biológico não foi benéfica e esteve atrelada a mais eventos adversos, falhas terapêuticas além de menor tempo de uso da droga.

## REFERÊNCIAS

1. Abisror N, Mekinian A, Lavigne C, et al. Tocilizumab in refractory Takayasuarteritis: a case series and updated literature review. *Autoimmunity Reviews* 2013;12:1143–9.
2. Aggarwal A, Chag M, Sinha N, Naik S. Arterite de Takayasu: papel do Mycobacterium tuberculosis e sua proteína de choque térmico de 65 kDa. *Int J Cardiol* 1996.
3. Alibaz-Oner F, Aydin SZ, Direskeneli H. Advances in the diagnosis, assessment and outcome of Takayasu's arteritis. *Clin Rheumatol* 2013; 32:541–546.
4. Barra L, Yang G, Pagnoux C; Canadian Vasculitis Network (CanVasc). Nonglucocorticoid drugs for the treatment of Takayasu's arteritis: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2018; 17:683– 693.
5. Belén et al, Epidemiologic Features of Systemic Vasculitides in the Southeast Region of Brazil, *Journal of Clinical Rheumatology* 2019.
7. Birlik M, Kücükayas Y, Aksu K, et al. Epidemiology of Takayasu's arteritis in Turkey. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(3 suppl 97):S33–S39
8. Brunner J, Feldman BM, Tyrrell PN, et al. Takayasu arteritis in children and adolescents. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:1806Y1814. 4.
9. B S, B A, Z D, D F, N P, H M, et al. Takayasu arteritis: clinical features and treatment outcome in 16 pediatric patients. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:403.
10. Comarmond C, Plaisier E, Dahan K, Mirault T, Emmerich J, Amoura Z, et al. Anti TNFalpha in refractory Takayasu's arteritis: cases series and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2012;11:678–84. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.11.025>.
11. Clemente, et al, Brazilian multicenter study of 71 patients with juvenile-onset Takayasu's arteritis: clinical and angiographic features, *Revista Brasileira de Reumatologia*, 2016.

12. De Souza AWS, da Silva MD, Machado LSG, Oliveira ACD, Pinheiro FAG, Sato EI. Short-term effect of leflunomide in patients with Takayasu arteritis: an observational study. *Scand J Rheumatol*2012;41:227–30. <https://doi.org/10.3109/03009742.2011.633553>.
13. Duzova A ,Turkmen O ,Cinar A ,Cekirge S ,Saatci U ,Ozen S Arterite de Takayasu e tuberculose: relato de caso . *ClinRheumatol* 2000 ; **19** : 486 - 9 .
14. Goel R, Danda D, Kumar S, et al. Rapid control of disease activity by tocilizumab in 10 'difficult-to-treat' cases of Takayasu arteritis. *Int J RheumDis* 2013;16:754–61.
15. Goel R, Danda D, Kumar S, Joseph G. Rapid control of disease activity by tocilizumab in 10 “difficult-to-treat” cases of Takayasu arteritis. *Int J RheumDis*2013;16:754–61. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12220>
16. Goel R, Danda D, Joseph G, et al. Long-term outcome of 251 patients with Takayasu arteritis on combination immunosuppressant therapy: single centre experience from a large tertiary care teaching hospital in Southern India. *Semin Arthritis Rheum* 2018; 47:718–7264. 4.
17. Goel R, Danda D, Mathew J, Edwin N. Mycophenolate mofetil in Takayasu's arteritis. *Clin Rheumatol*2010;29:329–32. <https://doi.org/10.1007/s10067-009-1333-6>.
18. Goel RSG. Long term outcome of tocilizumab therapy for management of Takayasu arteritis. *Indian J Rheumatol* 2017;12:S15.
19. Gudbrandsson B, Molberg Ø, Garen T, et al. Prevalence, incidence, and disease characteristics of takayasu arteritis by ethnic background: data from a large, population-based cohort resident in Southern Norway. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69:278–285.
20. Gudbrandsson B, Molberg O, Palm O. TNF inhibitors appear to inhibit disease progression and improve outcome in Takayasu arteritis; an observational, populationbased time trend study. *Arthritis Res Ther*2017;19:99. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1316-y>.

21. Guilherme Nunes, Fabrício Souza Neves, Felipe M Melo, Gláucio Ricardo Werner de Castro, Adriana Fontes Zimmermann, Ivânio Alves Pereira, Arterite de Takayasu: tratamento com anti-TNF em uma casuística brasileira, *Revista Brasileira de Reumatologia* 2010.
22. GY, BK, KA, JL. Response of takayasu arteritis (TA) to prednisolone and methotrexate: an open label study. *Indian J Rheumatol* 2013;8:S27.
23. Hata A, Noda M, Moriwaki R, Numano F. Angiographic findings of Takayasu arteritis: new classification. *Int J Cardiol.* 1996;
24. Hoffman GS, Merkel PA, Brasington RD, Lenschow DJ, Liang P. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2296–304
25. Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, Rottem M, Sneller MC, Fauci AS. Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing Takayasu arteritis with methotrexate. *Arthritis Rheum* 1994;37:578–82.
26. Hoyer BF, Mumtaz IM, Loddenkemper K, et al. Takayasu arteritis is characterised by disturbances of B cell homeostasis and responds to B cell depletion therapy with rituximab. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 75–79.
27. Inder SJ, Bobryshev YV, Cherian SM, et al. Immunophenotypic analysis of the aortic wall in Takayasu's arteritis: involvement of lymphocytes, dendritic cells and granulocytes in immuno-inflammatory reactions. *Cardiovasc Surg* 2000; 8:141–148.
28. Karageorgaki ZT, Mavragani CP, Papathanasiou MA, et al. Infliximab in Takayasu arteritis: a safe alternative? *Clin Rheumatol* 2007;26:984–7.
29. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, Leavitt RY, Fauci AS, Rottem M, Hoffman GS. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 1994; 120: 919-929.

30. Koide K. Takayasu arteritis in Japan. *Heart Vessels Suppl.* 1992;7:48–54.
31. Kostina YOLG. Takaysu arteritis treatment in children. *PediatrRheumatol* 2014; 2014:12.
32. Kumar Chauhan S , Kumar Tripathy N ,Sinha N , Singh M ,Nityanand S Respostas imunológicas celulares e humorais à proteína 65 de choque térmico micobacteriana e seu homólogo humano na arterite de Takayasu . *Clin Exp Immunol* 2004 ; **138** : 547 – 53
33. Langford CA, Cuthbertson D, Ytterberg SR, Khalidi N, Monach PA, Carette S, et al. A randomized, double-blind trial of Abatacept (CTLA-4Ig) for the treatment of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)* 2017;69:846–53. <https://doi.org/10.1002/art.40037>.
34. Loricera J, Blanco R, Hernandez JL, Castaneda S, Humbria A, Ortego N, et al. Tocilizumab in patients with Takayasu arteritis: a retrospective study and literature review. *ClinExpRheumatol* 2016;34:S44–53.
35. Lupi-Herrera E , Sanchez-Torres G ,Marcushamer J ,Mispireta J ,Horwitz S , Vela JE .Arterite de Takayasu. Estudio clínico de 107 casos . *Am Heart J* 1977 ; **93** : 94 - 103
36. Mason JC. Takayasu arteritis: advances in diagnosis and management. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6:406–415
37. Mekinian A, Neel A, Sibilia J, *et al.* Efficacy and tolerance of infliximab in refractory Takayasu arteritis: French multicentre study. *Rheumatology* 2012;51:882–6.
38. Mekinian A, Neel A, Sibilia J, Cohen P, Connault J, Lambert M, et al. Efficacy and tolerance of infliximab in refractory Takayasu arteritis: French multicentre study. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:882–6. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker380>.

39. Molloy ES, Langford CA, Clark TM, *et al.* Anti-tumour necrosis factor therapy in patients with refractory Takayasu arteritis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1567–9.
40. Moraes MF, Ordway D, Oliveira L, *et al.* Respostas imunológicas celulares ao *Mycobacterium tuberculosis* em um paciente com arterite de Takayasu. *Rev Port Cardiol* 1999
41. Mwipatayi BP, Jeffery PC, Beningfield SJ, *et al.* Arterite de Takayasu: características clínicas e tratamento: relato de 272 casos. *ANZ J Surg* 2005; **75**: 110–7
42. Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, *et al.* Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study). *Ann Rheum Dis* 2018; 77:348–354.
43. Nakaoka Y, Higuchi K, Arita Y, *et al.* Tocilizumab for the treatment of patients with refractory Takayasu arteritis. *Int Heart J* 2013;54:405–11
44. Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, Tanaka Y, Ishii T, Yokota S, *et al.* Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study). *Ann Rheum Dis* 2017. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211878>.
45. Nakagomi D, Kronbichler A, Witte T, *et al.* Comment on: rituximab therapy for Takayasu arteritis: a seven patients experience and a review of the literature. *Rheumatology* 2018; 57:1309–1310
46. Novikov PI, Smitienko IO, Moiseev SV. Tumor necrosis factor inhibitors in patients with Takayasu's arteritis refractory to standard immunosuppressive treatment: cases series and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2013;32:1827–32.
47. NP, SI, ZE, EA, MS. Retrospective study of biologic agents in Takayasu arteritis. *Rheumatol (United Kingdom)* 2017:56.

48. Osman M, Pagnoux C, Dryden DM, et al. The role of biological agents in the management of large vessel vasculitis (LVV): a systematic review and meta-analysis. *PLoSOne* 2014;9:e115026.
49. Ohigashi H, Tamura N, Ebana Y, Harigai M, Maejima Y, Ashikaga T, et al. Effects of immunosuppressive and biological agents on refractory Takayasu arteritis patients unresponsive to glucocorticoid treatment. *J Cardiol* 2017;69:774–8. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2016.07.009>.
50. Ozen S, Duzova A, Bakkaloglu A, Bilginer Y, Cil BE, Demircin M, et al. Takayasu arteritis in children: preliminary experience with cyclophosphamide induction and corticosteroids followed by methotrexate. *J Pediatr* 2007;150:72–6. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.10.059>.
51. Park MC, Lee SW, Park YB, Chung N, Lee SK. Clinical characteristics and outcomes of Takayasu's arteritis: analysis of 108 patients using standardized criteria for diagnosis, activity assessment, and angiographic classification. *Scand J Rheumatol* 2005; 34: 284-292.
52. Pazzola G, Muratore F, Pipitone N, et al. Rituximab therapy for Takayasu arteritis: a seven patients experience and a review of the literature. *Rheumatology* 2018; 57:1151–1155.
53. Quartuccio L, Schiavon F, Zuliani F, *et al.* Long-term efficacy and improvement of health-related quality of life in patients with Takayasu's arteritis treated with infliximab. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:922–8.
54. Shao N, Jia H, Li Y, Li J. Curcumin improves treatment outcome of Takayasu arteritis patients by reducing TNF-alpha: a randomized placebo-controlled double-blind clinical trial. *Immunol Res* 2017;65:969–74. <https://doi.org/10.1007/s12026-017-8917-z>.
55. Shelhamer JH, Volkman DJ, Parrillo JE, Lawley TJ, Johnston MR, Fauci AS. Takayasu's arteritis and its therapy. *Ann Intern Med* 1985;103:121–6.

56. Shi G, Hua M, Xu Q, Ren T. Resveratrol improves treatment outcome and laboratory parameters in patients with Takayasu arteritis: a randomized double-blind and placebo-controlled trial. *Immunobiology* 2017;222:164–8. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2016.10.008>.
57. Shinjo SK, Pereira RMR, Tizziani VAP, Radu AS, Levy-Neto M. Mycophenolate mofetil reduces disease activity and steroid dosage in Takayasu arteritis. *Clin Rheumatol* 2007;26:1871–5. <https://doi.org/10.1007/s10067-007-0596-z>.
58. Schmidt J, Kermani TA, Bacani AK, *et al.* Tumor necrosis factor inhibitors in patients with Takayasu arteritis: experience from a referral center with long-term followup. *Arthritis Care Res* 2012;64:1079–83.
59. Serra R, Grande R, Buffone G, Scarcello E, Tripodi F, Rende P, Gallelli L, de Franciscis S (2014) Effects of glucocorticoids and tumor necrosis factor-alpha inhibitors on both clinical and molecular parameters in patients with Takayasu arteritis. *J Pharmacol Pharmacother* 5(3):193–196. <https://doi.org/10.4103/0976-500X.136101>
60. Serratrice J, Benyamine A, Vidal V, *et al.* ADOLEC-Ocorrência simultânea de arterite difusa de Takayasu e tuberculose disseminada grave; *Rev Med Interne* 2008; **29**: 520 - 3.
61. S. Maffei, M. di Renzo, G. Bova, *et al.* Takayasu's arteritis: a review of the literature *Intern Emerg Med.*, 1 (2006)
62. Souza, Alexandre Wagner Silva de, Henrique Ataíde Mariz, Edgard Torres Reis Neto, Anne Elizabeth Diniz Arraes, Neusa Pereira da Silva, e Emília Inoue Sato. 2009. “Risk Factors for Cardiovascular Disease and Endothelin-1 Levels in Takayasu Arteritis Patients”. *Clinical Rheumatology* 28 (4): 379–83. doi:10.1007/s10067-008-1056-0.
63. T E, B E, F S, M F, A P, Csd G. Efficacy of anti-TNF therapy in 15 patients with refractory takayasu's arteritis: long term unicentric follow-up. *Ann Rheum Dis* 2013;71. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-eular.2174>.
64. Terao C, Yoshifuji H, Mimori T. Recent advances in Takayasu arteritis. *Int J Rheum Dis* 2014; 17:238–247. This is an extensive review of recent advances in TAK
65. Tombetti E, Franchini S, Papa M, *et al.* Treatment of refractory Takayasu arteritis

with tocilizumab: 7 Italian patients from a single referral center. [J Rheumatol](#) 2013;40:2047–51.

66. Valsakumar AK, Valappil UC, Jorapur V, Garg N, Nityanand S, Sinha N. Role of immunosuppressive therapy on clinical, immunological, and angiographic outcome in active Takayasu's arteritis. [J Rheumatol](#) 2003;30:1793–8

67. Vanoli M, Daina E, Salvarani C, Sabbadini M, Rossi C, Bacchiani G, Schieppati A, Baldissera E, Bertolini G. Takayasu's arteritis: a study of 104 Italian patients. [Arthritis Rheum](#) 2005; 53: 100-107.

68. Zhou J, Chen Z, Li J, et al. The efficacy of tocilizumab for the treatment of Chinese Takayasu's arteritis. [ClinExp Rheumatol](#) 2017;35 Suppl 103:171–5.

## **Anexo I**

### TERMO DE SIGILO E CONFIDENCIALIDADE

Nós, Valquiria Garcia Dinis e Weider Andrade Tomé, responsáveis pelo projeto de pesquisa intitulado “Avaliação da eficácia e segurança comparando o Infliximabe

original (Remicade) com o Infliximabe bioequivalente (Remsima) em pacientes com Arterite de Takayasu”, declaramos cumprir com todas as implicações abaixo:

**Declaramos:**

- a) Que o acesso aos dados registrados em prontuário de pacientes ou em bases de dados para fins da pesquisa científica será feito somente após aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética;
- b) Que o acesso aos dados será supervisionado por uma pessoa que esteja plenamente informada sobre as exigências de confiabilidade;
- c) Nosso compromisso com a privacidade e a confidencialidade dos dados utilizados preservando integralmente o anonimato e a imagem do participante, bem como a sua não estigmatização;
- d) Não utilizar as informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades, inclusive em termos de autoestima, de prestígio e/ou econômico-financeiro;
- e) Que as pesquisadoras responsáveis estabeleceram salvaguardar e assegurar a confidencialidades dos dados de pesquisa;
- f) Que os dados obtidos na pesquisa serão usados exclusivamente para finalidade prevista no protocolo;
- g) Que os dados obtidos na pesquisa somente serão utilizados para o projeto vinculado, os quais serão mantidos em sigilo, em conformidade com o que prevê os termos da resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, assinamos este termo para salvaguardar seus direitos.

Pesquisadora: Valquiria Garcia Dinis  
Telefone: (27) 99500-8589  
E-mail: [valquiriadinis@hotmail.com](mailto:valquiriadinis@hotmail.com)

Pesquisador: Weider Andrade Tomé  
Telefone: (27) 999580352  
E-mail: [weidertome@hotmail.com](mailto:weidertome@hotmail.com)

Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM),  
Vitória-ES, 16 de março de 2021.

---

Valquiria Garcia Dinis

**Anexo II**

---

Weider Andrade Tomé

**SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E  
ESCLARECIDO - TCLE**

Nós, Valquíria Garcia Dinis e Weider Andrade Tomé, responsáveis pelo projeto de pesquisa intitulado “ Avaliação da eficácia e segurança do Infliximabe original (Remicade), em comparação com o Infliximabe biossimilar (Remsima) em pacientes com Arterite de Takayasu”, solicitamos perante este Comitê de Ética em Pesquisa a dispensa da utilização do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE para coleta de dados, tendo em vista que trata-se de pesquisa retrospectiva com uso de informações já registradas em prontuários físicos e eletrônicos dos pacientes, o que não interferiu no cuidado recebido pelo paciente no serviço.

Declaramos que o acesso aos dados registrados em prontuários de pacientes para fins de pesquisa científica, será feito somente após aprovação do Projeto de Pesquisa pelo Comitê de Ética.

Informamos também, que o sigilo das informações levantadas está assegurado pelo Termo de Sigilo e Confidencialidade, o qual garante que estas informações não serão divulgadas fora deste projeto.

Nestes termos, nos comprometemos a cumprir todas as diretrizes e normas reguladoras descritas na Resolução CNS nº 466/12 e suas complementares.

Pesquisadora: Valquíria Garcia Dinis  
Telefone: (27) 99500-8589  
E-mail: [valquiriadinis@hotmail.com](mailto:valquiriadinis@hotmail.com)

Pesquisador: Weider Andrade Tomé  
Telefone: (27) 999580352  
E-mail: [weidertome@hotmail.com](mailto:weidertome@hotmail.com)

Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM),  
Vitória-ES, 16 de março de 2021.

---

---

Valquíria Garcia Dinis

Weider Andrade Tomé

**ANEXO III**

**CARTA DE ANUÊNCIA**

**De:**Serviço de Reumatologia, Weider Andrade Tomé - Médica/residente.

**Para:** Centro de Pesquisa Clínica da UFES/HUCAM

Prezado Doutor,  
Eu, Weider Andrade Tomé, solicito autorização Institucional para realização de projeto de pesquisa intitulado :“AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DO BIOSSIMILAR (REMSIMA) EM COMPARAÇÃO COM O INFLIXIMABE ORIGINAL (REMICADE) EM PACIENTES COM ARTERITE DE TAKAYASU ”, com o(s) seguinte(s) objetivo(s):: Realizar uma comparação em relação a segurança e eficácia entre REMSIMA (biossimilar do Infliximabe) e Remicade (Infliximabe original) em pacientes portadores de Arterite de Takayasu seguidos no ambulatório de Reumatologia UFES, com a seguinte metodologia: Análise de prontuários físicos e informatizados, necessitando portanto, ter acesso aos dados a serem colhidos no setor de Serviço de Reumatologia da instituição. Aproveito a oportunidade para informar que esta pesquisa NÃO ACARRETERÁ ÔNUS PARA O HOSPITAL.

Atenciosamente,

.....  
Weider Andrade Tomé

**Contato**

E- mail: weidertome@hotmail.com

Telefone: (27) 999580352

(Para uso do HUCAM)

**Concordamos com a solicitação**

**Não concordamos com a solicitação**

Declaro que estou ciente dos objetivos, métodos e técnicas que serão utilizados nessa pesquisa, conforme me foi apresentado em projeto escrito e que a instituição possui a infraestrutura necessária para o desenvolvimento da pesquisa. Concordo em fornecer os subsídios para seu desenvolvimento, desde que seja assegurado o que segue:

- 1) O cumprimento das determinações éticas da Resolução 466 de 2012 do Conselho Nacional de Saúde;
- 2) A garantia de solicitar e receber esclarecimentos antes, durante e depois do desenvolvimento da pesquisa;
- 3) Que não haverá nenhuma despesa para esta instituição que seja decorrente da participação nessa pesquisa;
- 4) No caso do não cumprimento dos itens acima, a liberdade de retirar minha anuência a qualquer momento da pesquisa sem penalização alguma.

O referido projeto será realizado no(a) Serviço Ambulatorial desse Hospitale poderá ocorrer somente a partir da aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.

Informo ainda, que para início do projeto esta direção deve ser informada da aprovação do CEP, pelo pesquisador, através do envio de cópia da carta de aprovação.

**Pendência (s) para anuência:**

.....  
 .....  
 .....

Vitória, ...../...../.....

.....  
 Coordenador do Centro de Pesquisa Clínica do HUCAM