

Arterite de Takayasu: tratamento com anti-TNF em uma casuística brasileira

Guilherme Nunes¹, Fabrício Souza Neves², Felipe M Melo¹, Gláucio Ricardo Werner de Castro², Adriana Fontes Zimmermann², Ivânio Alves Pereira²

RESUMO

O objetivo deste estudo é descrever as características clínicas e as respostas às intervenções terapêuticas, incluindo a terapia antifator de necrose tumoral (TNF), em uma série de casos brasileiros de arterite de Takayasu (AT). Foi realizado um estudo observacional, retrospectivo, com base na revisão de prontuários, incluindo todos os pacientes com AT, de acordo com os critérios de classificação do American College of Rheumatology, em acompanhamento no Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Brasil. Foram incluídos 15 pacientes, sendo 14 (93,3%) mulheres, com idade média ao diagnóstico de 29,6 anos. Hipertensão arterial sistêmica (60,0%) e ausência de pulsos em membros superiores (53,3%) foram os achados clínicos mais comuns ao diagnóstico. As artérias subclávias e carotídeas foram os vasos mais frequentemente acometidos. Doze pacientes (80,0%) não obtiveram remissão sustentada em terapia isolada com corticosteroide, tendo sido empregada terapia imunossupressora, sendo metotrexato, azatioprina e ciclofosfamida as drogas utilizadas. Intervenções cirúrgicas foram necessárias em 53,3% dos casos. Três casos (20,0%) foram refratários à terapia com corticoides e imunossupressores e foram tratados com agentes anti-TNF, com subsequente remissão da doença. Em conclusão, observou-se que uma parcela importante dos casos de AT é refratária à terapia tradicional e os agentes anti-TNF podem representar uma opção promissora para o controle da doença nesses casos.

Palavras-chave: arterite de Takayasu, epidemiologia, terapêutica, fator de necrose tumoral alfa.

INTRODUÇÃO

A arterite de Takayasu (AT) é uma vasculite crônica de grandes vasos cuja etiologia é desconhecida. Acomete principalmente a aorta e seus ramos principais, levando ao espessamento inflamatório e ao dano da parede dos vasos, com subsequente estenose ou formação de aneurisma. A incidência anual de AT é de cerca de 2,6 por um milhão de pessoas, afetando principalmente mulheres jovens.¹ Apesar de o tratamento com corticosteroides controlar a atividade da doença, a AT geralmente apresenta um curso recorrente e, portanto, a maioria dos pacientes se torna dependente de corticosteroides, com diversos efeitos colaterais, apesar do uso de agentes imunossupressores.^{2,3} Para os casos difíceis, agentes antifator de

necrose tumoral (TNF) representam uma terapia promissora.⁴ Por ser uma doença rara, o conhecimento do curso clínico e a terapia da AT permanece baseada, exclusivamente, em séries de casos de diversos países. Portanto, o objetivo deste estudo é descrever as manifestações clínicas, laboratoriais e radiológicas e a resposta ao tratamento da AT em um grupo de pacientes de um centro universitário de referência no Brasil, incluindo o uso recente de fármacos anti-TNF.

MÉTODOS

Este é um estudo retrospectivo que inclui todos os pacientes acompanhados no ambulatório de Reumatologia da Univer-

Recebido em 29/09/2009. Aprovado, após revisão, em 06/04/2010. Declaramos a inexistência de conflitos de interesse.

Divisão de Reumatologia da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)

1. Curso de Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) - Florianópolis, Brasil

2. Núcleo de Reumatologia da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) - Florianópolis, Brasil

Endereço para correspondência: Fabrício Souza Neves. Av. Rio Branco 633. CEP: 88015-203. Florianópolis, SC, Brasil. Tel: 55 (48) 3025-7222.

E-mail: nevesfab@bol.com.br

cidade Federal de Santa Catarina (UFSC) de julho de 2007 a julho de 2008 que preenchem a classificação do *American College of Rheumatology* para AT.⁵ Os prontuários de todos os pacientes foram revistos para obtenção de dados demográficos, clínicos, terapêuticos, radiológicos e laboratoriais. Presumiu-se que a doença estivesse ativa quando os pacientes apresentavam sinais ou sintomas sistêmicos, como febre, mal-estar, artrite ou elevação de marcadores da fase aguda (velocidade de hemossedimentação [VHS], proteína C-reativa [PCR]) não atribuíveis a outra condição ou início de novos sinais e sintomas de insuficiência vascular ou novas lesões vasculares em exames de imagem em territórios previamente não afetados. Remissão foi definida como a resolução dos achados clínicos e laboratoriais de atividade da doença, na ausência de novas lesões em exames de imagem, durante pelo menos seis meses em um regime terapêutico com doses de prednisona iguais ou menores que 10 mg/dia. Foi feito contato telefônico com todos os pacientes e marcada uma entrevista para verificar os dados e obter o consentimento informado. O Comitê de Ética Institucional aprovou o presente estudo (número 278/07), o qual foi realizado de acordo com os princípios da Declaração de Helsinki. Os dados foram armazenados e analisados usando-se o Epidata 3.1 e Epidata Analysis 1.1.

RESULTADOS

Quinze pacientes foram incluídos no presente estudo. Desses, 14 eram do sexo feminino (93,3%) e um do sexo masculino (6,6%). A idade média na época do diagnóstico foi de 29,6 (15 - 53) anos e a duração média da doença foi de 5,7 (1 - 15) anos. O achado mais comum na época do diagnóstico foi hipertensão arterial (60,0%), seguido de ausência de pulsos nos membros superiores (53,3%), sopro na artéria subclávia (40,0%), artralgias (40,0%), febre (40,0%), cefaleia (33,3%), diferença de pressão arterial entre os membros superiores (33,3%), ausência de pulsos nos membros inferiores (26,7%), perda de peso (20,0%), carotodinia (20,0%), síncope (13,3%) e sopro abdominal (13,3%).

Angiografia convencional foi realizada em sete pacientes (46,7%), enquanto ressonância magnética da aorta e de seus ramos principais foi realizada em dez pacientes (66,7%) e angiotomografia, em quatro pacientes (26,7%). Doppler da carótida e da artéria renal foi realizado em nove (60,0%) e quatro (26,7%) pacientes, respectivamente. As artérias subclávia e carótida foram as mais frequentemente afetadas, em 90,0% e 56,0%, respectivamente.

A velocidade de hemossedimentação (Westergren) na apresentação foi de 43 (15 - 118) mm/h e a PCR média

(nefelometria) foi de 5,6 (0 - 121) mg/L. Valores médios de hemoglobina (12,2 [9,1 - 14,3] g/dL), leucócitos (9.210 [3.900 - 15.600] por mm³), plaquetas (278.000 [135.000 - 705.000] por mm³), creatinina (0,8 [0,5 - 1,9] mg/dL), glicose (81 [67-98] mg/dL), colesterol total (186 [154 - 262] mg/dL), HDL (46 [30 - 66] mg/dL), LDL (109 [78 - 188] mg/dL) e triglicérideo (124 [76 - 254] mg/dL) eram normais.

Em relação ao tratamento, todos os pacientes (100,0%) receberam, inicialmente, 1 mg/kg/dia de prednisona, que foi retirado gradativamente após a resolução da doença. Agentes imunossupressores foram adicionados se não houvesse resposta aos glicocorticoides ou se houvesse reativação da doença durante a redução do corticoide, e observou-se que 12 pacientes (80,0%) precisaram de um agente de segunda linha. Metotrexato (MTX) foi utilizado por nove (60,0%) pacientes, azatioprina (AZA) por quatro (26,7%) e ciclofosfamida (CPP) por dois (13,3%) pacientes. Cirurgias foram feitas em oito (53,3%) pacientes, consistindo de angioplastias, mais comumente nas artérias reais (dois casos).

Três pacientes (20,0%) foram refratários a essas associações medicamentosas. Em dois casos (CSBW e ALPM), não foi possível reduzir a dose de prednisona para menos de 20 mg/dia, pois os valores de PCR eram persistentemente maiores do que 6 mg/L, apesar do uso de agentes de segunda linha (MTX 25 mg/semana VO, no primeiro caso, e AZA 3 mg/kg/dia seguido de CPP 1 g/m²/mês IV, no segundo caso), com a doença progredindo para piora da estenose da artéria renal nos dois casos. Em um caso (TZ), a prednisona não pode ser reduzida para menos de 60 mg/dia em razão de valores persistentemente elevados da PCR, apesar do uso de medicamentos de segunda linha (MTX 25 mg/semana, seguido de AZA 3 mg/kg/dia), apresentado progressão da doença para nova estenose das artérias carótida e subclávia esquerda. Esses três pacientes receberam o agente anti-TNF, infliximabe (IFX), 5 mg/kg EV em infusões periódicas, levando à melhora do controle da doença em todos os casos. As doses de prednisona foram reduzidas para 10 mg/dia (TZ e CSBW) ou descontinuadas (ALPM) no momento da realização deste estudo, após um período de seis a dez meses de tratamento com IFX. A Tabela 1 apresenta os dados individuais.

DISCUSSÃO

É possível observar que a predominância de pacientes do sexo feminino e o início da doença em torno da terceira década de vida, como descrito por outras séries, são características comuns da AT.⁶⁻¹² A frequência das principais características clínicas foi também semelhante em diversos

Tabela 1

Dados demográficos, clínicos e terapêuticos em 15 pacientes consecutivos com AT

Iniciais	Sexo	Idade (anos)	Duração da doença (anos)	Características clínicas na apresentação	Agentes de segunda linha	Evolução após agentes de segunda linha	Agente anti-TNF
CSBW	F	21	2	Hipertensão, sopro na carótida, diferença PA	MTX	PCR elevada, piora da estenose da artéria renal	IFX
ALPM	F	31	15	Hipertensão	AZA, CPP	PCR elevada, piora da estenose da artéria renal	IFX
TZ	F	17	4	Hipertensão, pulsos em membros superiores ausentes	MTX, AZA	PCR elevada, nova estenose da carótida e subclávia	IFX
ALS	F	39	5	Hipertensão, sopro carótida, ausência de pulso em membros superiores, diferença PA	MTX		
MRB	F	34	3	Hipertensão, sopro carótida			
DAC	F	17	4	Hipertensão, sopro carótida	AZA		
AS	F	50	1	Ausência pulsos membros superiores	CPP		
CAMP	F	40	13	Ausência pulsos membros superiores			
JM	M	10	5	Ausência pulsos membros superiores, sopro carótida	MTX		
IL	F	22	10	Ausência pulsos membros superiores, diferença PA	MTX		
MG	F	19	9	Ausência pulsos membros superiores	MTX		
VLP	F	35	7	Hipertensão			
VLL	F	47	1	Hipertensão, ausência pulsos membros superiores, diferença PA	MTX		
GACL	F	33	1	Sopro carótida, diferença PA	MTX, AZA		
EH	F	51	3	Hipertensão	MTX		

F = feminino; M = masculino; PA = pressão arterial; MTX = metotrexato; AZA = azatioprina; CPP = ciclofosfamida; PCR = proteína C-reativa; TNF = fator de necrose tumoral; IFX = infliximabe.

estudos, destacando-se a hipertensão arterial^{8,13} e a redução dos pulsos dos membros superiores.⁹ Entretanto, diferentemente de relatos anteriores, observações mais recentes têm enfatizado que o tratamento tradicional da AT apresenta diversas limitações, levando a um prognóstico reservado em um número expressivo de pacientes.⁹ Os resultados deste estudo demonstram que poucas remissões sustentadas ocorreram com o uso de corticosteroides, como tratamento com um único medicamento, e a maioria (80,0%) precisou de agentes imunossupressores após recorrência da doença. Outros estudos também descreveram que agentes de segunda linha foram necessários na maioria dos casos (60% a 73%).^{6,9} Este estudo relata uma alta taxa de procedimentos cirúrgicos (53,3%), o que foi considerado um marcador da severidade da doença, o que é semelhante a dados recentes da Itália (50%) e América do Norte (48%).⁹ Uma proporção significativa dos pacientes do presente estudo foi refratária

ao tratamento com corticosteroides associado a fármacos imunossupressores. Levando-se em consideração que a atividade cumulativa e a deterioração silenciosa das lesões vasculares na AT são consideradas preditores de um mau prognóstico, a vigilância da atividade da doença, que inclui exames de imagem não invasivos regularmente, foi considerada importante, e tratamentos agressivos para casos severos que apresentam persistência da atividade da doença têm sido defendidos.¹⁰ Portanto, há necessidade de terapêuticas mais eficazes para a AT.

Diversas opções terapêuticas foram tentadas na AT. Recentemente, um estudo brasileiro aberto revelou que o micofenolato de mofetil é um agente que facilita a redução das doses dos corticosteroides na AT.¹⁴ Hofmann *et al.* (remissão de 14 dentre 15 pacientes)¹⁵ e Maksimowicz-McKinnon *et al.* (remissão de 10 entre 11 pacientes)⁹ relataram ótimas respostas ao tratamento com infliximabe. Os resultados do presente estudo

representam a primeira série brasileira que relata bons resultados no tratamento da AT refratária com agentes anti-TNF. Em nossa série, esses casos refratários foram representados por três pacientes com níveis constantemente elevados de PCR e piora ou aparecimento de novas lesões vasculares a despeito do tratamento com prednisona associada a um ou dois agentes imunossuppressores. Uma dúvida que continua sem resposta é se na ausência de marcadores inflamatórios os pacientes com

doença progressiva também se beneficiariam do tratamento com agentes anti-TNF.

Concluindo, o tratamento com corticosteroides e agentes imunossuppressores tradicionais não interrompeu a progressão da doença em uma proporção significativa de casos de AT nessa série de casos brasileiros. Nesse subgrupo de pacientes com AT de difícil controle, o uso de agentes anti-TNF pode ser uma alternativa terapêutica.

REFERÊNCIAS

REFERENCES

1. Johnston SL, Lock RJ, Gompels MM. Takayasu arteritis: a review. *J Clin Pathol* 2002; 55:481-6.
2. Maksimowicz-McKinnon K, Hoffman GS. Takayasu arteritis: what is the long-term prognosis? *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33:777-86.
3. Liang P, Hoffman GS. Advances in the medical and surgical treatment of Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17:16-24.
4. Tanaka F, Kawakami A, Iwanaga N, Tamai M, Izumi Y, Aratake K *et al.* Infliximab is effective for Takayasu arteritis refractory to glucocorticoid and methotrexate. *Intern Med* 2006; 45:313-6.
5. 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.
6. 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.
7. Ruige JB, Van Geet C, Nevelsteen A, Verhaeghe R. A 16-year survey of Takayasu's arteritis in a tertiary Belgian center. *Int Angiol* 2003; 22:414-20.
8. Vanoli M, Daina E, Salvarani C, Sabbadini MG, Rossi C, Bacchiani G *et al.* Takayasu's arteritis: A study of 104 Italian patients. *Arthritis Rheum* 2005; 53:100-7
9. Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Hoffman GS. Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu arteritis patients. *Arthritis Rheum* 2005; 56:1000-9.
10. 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.
11. Jain S, Kumari S, Ganguly NK, Sharma BK. Current status of Takayasu arteritis in India. *Int J Cardiol* 1996; 54 Suppl:S111-6.
12. Lupi-Herrera E, Sánchez-Torres G, Marcushamer J, Mispireta J, Horwitz S, Vela JE. Takayasu's arteritis Clinical study of 107 cases. *Am Heart J* 1977; 93:94-103.
13. Sharma S, Rajani M, Talwar KK. Angiographic morphology in nonspecific aortoarteritis (Takayasu's arteritis): a study of 126 patients from north India. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1992; 15:160-5.
14. Shinjo SK, Pereira RM, Tizziani VA, Radu AS, Levy-Neto M. Mycophenolate mofetil reduces disease activity and steroid dosage in Takayasu arteritis. *Clin Rheumatol* 2007; 26:1871-5.
15. 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.