



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Comunicação breve

Leflunomida na arterite de Takayasu – Estudo observacional de longo prazo



Alexandre Wagner Silva de Souza*, Renan de Almeida Agustinelli, Hemerli de Cinque Almeida, Patrícia Bermudes Oliveira, Frederico Augusto Gurgel Pinheiro, Ana Cecilia Diniz Oliveira e Emilia Inoue Sato

Divisão de Reumatologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 18 de junho de 2015

Aceito em 25 de setembro de 2015

On-line em 5 de fevereiro de 2016

Palavras-chave:

Vasculites sistêmicas

Arterite de Takayasu

Leflunomida

Tratamento

R E S U M O

Objetivo: Avaliar os dados de seguimento em longo prazo em relação à eficácia e toxicidade do tratamento com leflunomida em pacientes com arterite de Takayasu (AT) previamente recrutados no estudo aberto original dos efeitos de curto prazo da leflunomida na AT.

Métodos: Fez-se um estudo longitudinal aberto de longo prazo com pacientes que preencheram os critérios para AT da American College of Rheumatology de 1990 e que participaram de um estudo anterior que avaliou a eficácia em curto prazo da leflunomida na AT. Obtiveram-se informações completas do seguimento de 12 dos 15 pacientes incluídos no estudo original. A atividade da doença foi avaliada pelos critérios de Kerr e pelo Indian Takayasu Activity Score 2010 (ITAS2010).

Resultados: O tempo médio de seguimento foi de $43,0 \pm 7,6$ meses. Cinco (41,6%) pacientes com AT permaneceram em tratamento com leflunomida, enquanto sete (58,3%) tiveram de mudar para outro tratamento em razão da falha em prevenir recidivas em seis pacientes e toxicidade em um paciente. Não foram encontradas diferenças significativas entre os pacientes que continuaram o tratamento com leflunomida e aqueles que mudaram para outro agente em relação à idade no início do estudo, tempo desde o diagnóstico, dose diária de prednisona no início do estudo, ITAS2010 inicial, valor médio ou máximo de VHS e PCR, e dose de prednisona cumulativa no fim do estudo. Entre os dois pacientes com AT que mudaram de leflunomida para outro agente, dois tiveram uma recidiva clínica e precisaram mudar de tratamento.

Conclusão: A leflunomida levou à remissão sustentada em aproximadamente metade dos pacientes por um período médio de 12 meses e foi bem tolerada pelos pacientes com AT.

© 2016 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondência.

E-mail: alexandre.wagner@uol.com.br (A.W.S. de Souza).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2015.09.007>

0482-5004/© 2016 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Leflunomide in Takayasu arteritis – A long term observational study

A B S T R A C T

Keywords:

Systemic vasculitis
Takayasu arteritis
Leflunomide
Therapy

Objective: To evaluate the extended follow-up data on efficacy and toxicity of leflunomide therapy in Takayasu arteritis (TA) patients previously enrolled in the original open-label study of short-term effects of leflunomide in TA.

Methods: An open-label long-term longitudinal study was performed in TA patients who fulfilled the 1990 American College of Rheumatology criteria for TA and had participated in a previous study that evaluated short-term efficacy of leflunomide in TA. Complete follow-up information could be retrieved from 12 out of 15 patients enrolled in the original study. Disease activity was evaluated by Kerr's criteria and by the Indian Takayasu Activity Score 2010 (ITAS2010).

Results: The mean follow up time was 43.0 ± 7.6 months and 5 (41.6%) TA patients remained on leflunomide therapy while 7 (58.3%) TA patients had to change to another therapy due to failure to prevent relapses in 6 patients and toxicity in one patient. No significant differences were found between patients who remained on leflunomide therapy and those who changed to another agent regarding age at study entry, time since diagnosis, prednisone daily dose at study entry, baseline ITAS2010, mean or maximum ESR and CRP, and cumulative prednisone dose at study end. Among two TA patients who had changed laflunomide to another agent, two had a clinical relapse and needed to change therapy.

Conclusion: Leflunomide led to sustained remission in approximately half of patients at a mean time of 12 months and was well tolerated by TA patients.

© 2016 Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A arterite de Takayasu (AT) é uma vasculite de grandes vasos que se caracteriza por uma inflamação granulomatosa que envolve a aorta, seus principais ramos e as artérias pulmonares.¹ A AT afeta mais frequentemente mulheres e o início dos sintomas geralmente ocorre durante a segunda e terceira décadas de vida. Embora a AT seja descrita em todos os grupos étnicos, é mais prevalente em indivíduos de origem asiática.² A avaliação da atividade da doença na AT geralmente é problemática, porque a inflamação arterial pode progredir para uma lesão vascular fixa, mesmo na ausência de sinais e sintomas evidentes de atividade da doença.^{3,4}

Em pacientes com doença ativa, o tratamento clínico da AT inclui prednisona em altas doses (0,5 a 1 mg/kg/dia) ou equivalente como terapia de primeira linha. No entanto, as recidivas ocorrem em até 50% dos pacientes com AT durante a redução progressiva dos corticosteroides; assim, agentes imunossupressores geralmente são adicionados à corticoterapia, a fim de deter a progressão da doença e poupar o uso de corticosteroides.^{1,5} Os agentes imunossupressores convencionais usados para tratar a AT incluem metotrexato, azatioprina, micofenolato de mofetila, leflunomida e ciclofosfamida. Recentemente, agentes biológicos como antagonistas do TNF- α , tocilizumabe e rituximabe foram adicionados como opções de tratamento para pacientes com AT refratária ou grave.⁶

O grupo estudado mostrou uma resposta favorável em curto prazo (seguimento médio de 9,1 meses) a 20 mg/dia de leflunomida em pacientes com AT ativa, apesar do tratamento com prednisona e imunossupressores, principalmente metotrexato.⁷ No entanto, faltam dados sobre a eficácia em

longo prazo e toxicidade da leflunomida na AT. Portanto, os objetivos deste estudo são descrever os dados de seguimento em longo prazo em relação à eficácia e toxicidade do tratamento com leflunomida em pacientes com AT previamente avaliados no estudo aberto original dos efeitos a curto prazo da leflunomida na AT.

Pacientes e métodos

Trata-se de um estudo longitudinal aberto de longo prazo para avaliar os efeitos da leflunomida na AT. Os pacientes com AT incluídos neste estudo preencheram os critérios para AT do American College of Rheumatology de 1990⁸ e participaram de um estudo anterior que avaliou a eficácia a curto prazo da leflunomida na AT.⁷ Dos 15 pacientes com AT incluídos no estudo original, foi possível recuperar informações completas do seguimento de 12 deles.

Os pacientes com AT foram divididos em dois grupos: (A) pacientes com AT que continuaram o tratamento em longo prazo com leflunomida e (B) pacientes com AT que tiveram de mudar de tratamento para outro agente imunossupressor ou biológico. A atividade da doença foi avaliada pelos critérios de Kerr¹ e pelo Indian Takayasu Activity Score 2010 (ITAS2010).⁹ Os reagentes de fase aguda usados para avaliar a inflamação sistêmica incluíram a velocidade de hemossedimentação (VHS) de Westergren e a proteína C-reativa (PCR). As lesões arteriais foram avaliadas pela angiografia por ressonância magnética (ARM) ou pela angiografia por tomografia computadorizada (ATC) de toda a aorta e de seus principais ramos. Calculou-se a dose de prednisona cumulativa durante o período de seguimento para cada participante do estudo.

Registraram-se os eventos adversos atribuídos ao tratamento com leflunomida. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Instituição e todos os participantes forneceram seu consentimento informado.

Análise estatística

A análise estatística foi feita com o software SPSS Statistics para Windows, versão 20.0 (Armonk, Estados Unidos) da IBM; os gráficos foram construídos com o software GraphPad Prism 5.0. Os dados categóricos foram apresentados como o número total (percentual) e os dados contínuos foram apresentados como a média \pm desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil, conforme apropriado. As comparações entre os grupos foram feitas com o teste exato de Fisher para as variáveis categóricas ou com o teste t de Student e o teste U de Mann-Whitney para dados contínuos. A curva de Kaplan-Meier foi construída para mostrar a curva do momento da retirada da leflunomida nos pacientes com AT. O nível de significância aceito foi de 5% ($p < 0,05$).

Resultados

A idade média dos pacientes com AT no início do estudo foi de $34,9 \pm 12,5$ anos e 11 (91,7%) eram do sexo feminino. O tempo médio de seguimento foi de $43,0 \pm 7,6$ meses e cinco (41,6%) pacientes com AT permaneceram em tratamento com leflunomida, enquanto sete (58,3%) tiveram de mudar para outro tratamento em razão da falha em prevenir recidivas da doença em seis pacientes. Observaram-se eventos adversos em dois pacientes, incluindo diarreia e desconforto gastrointestinal, mas apenas um deles suspendeu o uso da leflunomida em decorrência desses eventos adversos. A leflunomida foi substituída por infliximabe em quatro pacientes, por azatioprina em dois e por adalimumabe em um. Apenas um de sete pacientes com AT que mudaram de tratamento de leflunomida para infliximabe desenvolveu eventos adversos, que se manifestaram como infecções recorrentes do trato urinário inferior. A Figura 1 ilustra a curva de Kaplan-Meier do momento da troca de leflunomida por outros tratamentos. O tempo médio para a retirada da leflunomida foi de $12,8 \pm 8,6$ meses. Os grupos A e B tiveram tempo semelhante de suspensão da prednisona [$20,8$ (intervalo de $7,8$ a $26,1$) vs.

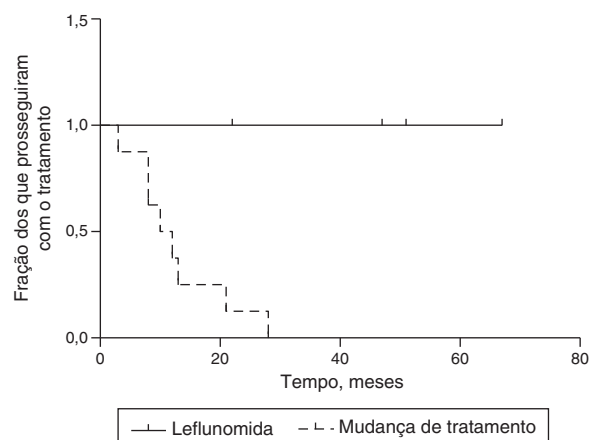


Figura 1 – Momento em que a leflunomida foi substituída por outro agente imunossupressor ou biológico. A curva de Kaplan Meier mostra dois grupos de pacientes com AT: o grupo A (linha contínua) inclui os pacientes que continuaram o tratamento com leflunomida e o grupo B (linha tracejada) inclui os pacientes com AT que passaram a usar outros agentes. O tempo médio para substituir a leflunomida por outro agente foi de $12,8 \pm 8,6$ meses

$34,1$ meses ($1,7$ a $42,3$) meses; $p = 0,571$]. No grupo A, um paciente se recusou a usar prednisona desde o início do estudo e outro não foi capaz de reduzir gradualmente a prednisona abaixo de 20 mg/dia, enquanto no grupo B dois indivíduos também não foram capazes de reduzir gradualmente a prednisona.

Não foram encontradas diferenças significativas entre o grupo A e o grupo B em relação à idade no início do estudo, tempo desde o diagnóstico, dose diária de prednisona no início do estudo, ITAS2010 inicial, valor médio ou máximo de VHS e PCR e dose de prednisona cumulativa no fim do estudo (tabela 1). Entre os pacientes com AT que mudaram de leflunomida para outro tratamento, dois tiveram uma recidiva clínica e precisaram mudar de tratamento com infliximabe e adalimumabe para etanercepte e infliximabe, respectivamente. Foram registradas novas lesões angiográficas em quatro pacientes com AT durante a recidiva clínica que levou à retirada da leflunomida. No entanto, dois pacientes desenvolveram

Tabela 1 – Comparações entre pacientes com AT que permaneceram em tratamento com leflunomida (grupo A) e aqueles que precisaram mudar de tratamento (grupo B)

Variáveis	Grupo A (n = 5)	Grupo B (n = 7)	p
Idade no início do estudo, anos	$41,4 \pm 12,7$	$30,3 \pm 11,1$	0,138
Duração da doença, meses	$95,0$ (73,0-144,0)	$77,0$ (62,0-112,0)	0,465
Dose de prednisona no início do estudo, mg	$11,0 \pm 8,9$	$31,4 \pm 19,5$	0,056
ITAS2010 inicial	$6,0 \pm 3,5$	$5,6 \pm 3,3$	0,864
Média da VHS durante o estudo, mm/h	$21,5 \pm 15,8$	$31,4 \pm 21,5$	0,407
Média da PCR durante o estudo, mg/L	$5,6 \pm 4,5$	$10,3 \pm 10,6$	0,379
VHS máxima durante o estudo, mm/h	$38,8 \pm 28,6$	$56,0 \pm 31,2$	0,354
PCR máxima durante o estudo, mg/L	$9,4 \pm 9,9$	$25,3 \pm 15,3$	0,072
Prednisona cumulativa no fim do estudo, mg	$6.324,8 \pm 5.023,2$	$13.366,1 \pm 10.492,6$	0,247

PCR, proteína C-reativa; VHS, velocidade de hemossedimentação; ITAS2010, Indian Takayasu's arteritis activity score.

novas lesões angiográficas mesmo depois de mudar de leflunomida para outro agente, enquanto não foi observada nova lesão angiográfica nos pacientes que permaneceram em uso de leflunomida até a conclusão do seguimento ($p=0,469$).

Discussão

Neste estudo de seguimento de longo prazo, observou-se que a leflunomida teve de ser substituída por outro tratamento, em sua maioria agentes biológicos, em mais da metade dos pacientes com AT. A principal razão para a suspensão da leflunomida foi a falha em prevenir recidivas da doença, embora um bom controle da doença tenha sido alcançado no estudo aberto de curto prazo.⁷ Além disso, a leflunomida mostrou-se relativamente segura e apenas um paciente não foi capaz de tolerar esse agente em decorrência da diarreia e desconforto gastrointestinal. As limitações deste estudo incluem o pequeno tamanho da amostra e a ausência de um grupo controle.

Na verdade, um subgrupo de pacientes com AT apresentou uma resposta sustentada à leflunomida com remissão a longo prazo, possibilitando a suspensão do uso da prednisona, sem desenvolver novas lesões arteriais. Embora não tenham sido encontradas diferenças significativas entre pacientes com AT que permaneceram em tratamento com leflunomida e aqueles que precisaram mudar de terapia, é possível que o último grupo tenha apresentado um curso mais grave da doença, uma vez que foi observada tendência a uma dose maior de prednisona no início do estudo e níveis máximos de PCR mais elevados nesses pacientes do grupo B; além disso, após a mudança no tratamento, dois pacientes desenvolveram novas lesões angiográficas, apesar do uso de um antagonista do TNF- α .

Até o momento, não foram feitos ensaios clínicos randomizados que avaliassem o tratamento clínico na AT.⁶ Agentes imunossuppressores e biológicos foram avaliados na AT apenas por estudos abertos com uma amostra reduzida, o que pode ser uma potencial fonte de viés. Além disso, os estudos que avaliaram o tratamento na AT usaram diferentes critérios para avaliar a atividade da doença e comparações *head-to-head* não são possíveis.^{3,10} Recentemente, o ITAS2010 foi validado para avaliar a atividade da doença na AT; essa medida de desfecho produz um escore numérico que é útil para o monitoramento do paciente.⁹ O OMERACT Vasculitis Working Group está desenvolvendo um conjunto de medidas de desfechos validado para a atividade da doença na AT.¹⁰ No presente estudo, preferiu-se usar os critérios de Kerr e o ITAS2010 para avaliar a atividade da doença, a fim de aumentar a sensibilidade pelo uso de duas medidas de desfecho diferentes. Na verdade, em alguns casos foi detectada uma recidiva da doença quando o paciente apresentou uma nova lesão angiográfica e VHS elevada apesar da ausência de novas queixas ou alterações no exame físico; em outras palavras, o escore no ITAS2010 não se alterou em algumas das recidivas silenciosas de nossos pacientes com AT.

Em relação aos agentes imunossuppressores, a taxa de indução de remissão do metotrexato, da azatioprina e do micofenolato de mofetila nos pacientes com AT foi de 81,0%, 76,7% e 90,0%, respectivamente.¹¹⁻¹³ Em outro estudo, o uso

de micofenolato de mofetila em pacientes com AT ativa levou a uma diminuição na mediana do escore no ITAS2010 de 7,0 (intervalo 0,0 a 19,0) para 1,0 (intervalo 0,0 a 7,0), $p=0,001$, bem como a uma redução significativa na dose de esteroides e valores de VHS e PCR.¹⁴ Essas taxas de remissão na AT observadas com o uso de outros agentes imunossuppressores são semelhantes aos nossos achados com o tratamento em curto prazo com leflunomida na AT (80% dos pacientes em remissão no seguimento de 9,1 meses).⁷ No entanto, esses estudos não informam a taxa de recidiva no seguimento em longo prazo. O período de seguimento do presente estudo foi ligeiramente superior (3,6 anos) ao dos estudos mencionados previamente (ou seja, 2,8, 1,0 e 3,0 anos, respectivamente). As razões para essa eficácia aparentemente menor da leflunomida em manter a remissão sustentada podem ser a inclusão de pacientes com AT com doença mais grave ou a ausência de informações sobre as recidivas após a remissão ter sido alcançada em outros estudos.¹¹⁻¹³ O uso de agentes biológicos na AT também foi avaliado em estudos abertos. Trabalhos que avaliaram antagonistas do TNF- α (isto é, infliximabe, etanercepte e adalimumabe) na AT relataram uma taxa de resposta de 89%, mas uma taxa de recidiva de 37%, ao passo que para o tocilizumabe a taxa de resposta foi de 100% e a taxa de recidiva foi de 18%.¹⁵ Assim, a leflunomida induz à remissão na AT ativa de modo semelhante aos antagonistas do TNF- α , mas parece ser inferior aos agentes biológicos na prevenção de recidivas da doença.

Em conclusão, a leflunomida leva à remissão sustentada e impede o desenvolvimento de novas lesões arteriais em 41% dos pacientes com AT em um tempo de seguimento médio de 43 meses. O tratamento com leflunomida foi bem tolerado pelos pacientes com AT e a principal razão para a suspensão do tratamento com leflunomida foi a incapacidade de prevenir recidivas da doença, e não a ocorrência de eventos adversos.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, Leavitt RY, Fauci AS, Rottem M, et al. Takayasu's arteritis. *Ann Intern Med.* 1994;120:919-29.
2. de Souza AW, de Carvalho JF. Diagnostic and classification criteria of Takayasu's arteritis. *J Autoimmun.* 2014;48-49:79-83.
3. Direskeneli H, Aydin SZ, Merkel PA. Assessment of disease activity and progression in Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29 1 Suppl 64:S86-91.
4. Maksimowicz-McKinnon K, Hoffman GS. Takayasu's arteritis: what is the long-term prognosis? *Rheum Dis Clin North Am.* 2007;33:777-86.
5. Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Hoffman GS. Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu's arteritis patients. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1000-9.
6. Keser G, Direskeneli H, Aksu K. Management of Takayasu's arteritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:793-801.

7. de Souza AW, da Silva MD, Machado LS, Oliveira AC, Pinheiro FA, Sato EI. Short-term effect of leflunomide in patients with Takayasu's arteritis: an observational study. *Scand J Rheumatol.* 2012;41:227-30.
8. 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's arteritis. *Arthritis Rheum.* 1990;33:1129-34.
9. Misra R, Danda D, Rajappa SM, Ghosh A, Gupta R, Mahendranath KM, et al., Indian Rheumatology Vasculitis (IRAVAS) group. Development and initial validation of the Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010). *Rheumatology (Oxford).* 2013;52:1795-801.
10. Direskeneli H, Aydin SZ, Kermani TA, Matteson EL, Boers M, Herlyn K, et al. Development of outcome measures for large-vessel vasculitis for use in clinical trials: opportunities, challenges, and research agenda. *J Rheumatol.* 2011;38:1471-9.
11. Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, Rottem M, Sneller MC, Fauci AS. Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing Takayasu's arteritis with methotrexate. *Arthritis Rheum.* 1994;37:578-82.
12. 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.
13. Shinjo SK, Pereira RM, Tizziani VA, Radu AS, Levy-Neto M. Mycophenolate mofetil reduces disease activity and steroid dosage in Takayasu's arteritis. *Clin Rheumatol.* 2007;26:1871-5.
14. Goel R, Danda D, Mathew J, Edwin N. Mycophenolate mofetil in Takayasu's arteritis. *Clin Rheumatol.* 2010;29:329-32.
15. Clifford A, Hoffman GS. Recent advances in the medical management of Takayasu's arteritis: an update on use of biologic therapies. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26:7-15.