

CAMILA DA SILVA CENDON DURAN

**Avaliação da osteoprotegerina sérica e seus polimorfismos
genéticos em pacientes com arterite de Takayasu e sua correlação
com fatores de risco cardiovascular**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências do Sistema
Musculoesquelético

Orientador: Prof. Dr. Samuel Katsuyuki Shinjo

Co-orientador: Dr. Diogo Souza Domiciano

(Versão corrigida. Resolução CoPGr nº 6018, de 13 de outubro de 2011. A versão original
está disponível na Biblioteca FMUSP)

SÃO PAULO

2024

CAMILA DA SILVA CENDON DURAN

**Avaliação da osteoprotegerina sérica e seus polimorfismos
genéticos em pacientes com arterite de Takayasu e sua correlação
com fatores de risco cardiovascular**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências do Sistema
Musculoesquelético

Orientador: Prof. Dr. Samuel Katsuyuki Shinjo

Co-orientador: Dr. Diogo Souza Domiciano

(Versão corrigida. Resolução CoPGr nº 6018, de 13 de outubro de 2011. A versão original
está disponível na Biblioteca FMUSP)

SÃO PAULO

2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Duran, Camila da Silva Cendon

Avaliação da osteoprotegerina sérica e seus polimorfismos genéticos em pacientes com arterite de Takayasu e sua correlação com fatores de risco cardiovascular / Camila da Silva Cendon Duran; Samuel Katsuyuki Shinjo, orientador; Diogo Souza Domiciano, coorientador. -- São Paulo, 2024.

Tese (Doutorado) - Programa de Ciências do Sistema Musculoesquelético. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2024.

1. Arterite de Takayasu 2. Genes 3. Osteoprotegerina 4. Polimorfismos 5. Vasculites I. Shinjo, Samuel Katsuyuki, orient. II. Domiciano, Diogo Souza, coorient III. Título

USP/FM/DBD-067/24

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Nome: Camila da Silva Cendon Duran

Título: Avaliação da osteoprotegerina sérica e seus polimorfismos genéticos em pacientes com arterite de Takayasu e sua correlação com fatores de risco cardiovascular

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para a obtenção do
título de Doutor em Ciências

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Dedico essa tese ao meu avô, Manoel Duran Lorenzo (*in memoriam*), que sempre acreditou em mim e sempre foi minha grande fonte de inspiração devido a sua bondade, retidão e bom humor habitual.

AGRADECIMENTOS

A toda a minha família e, em especial, ao meu pai, Luiz Alberto, por todo o carinho, disponibilidade e suporte em toda a minha vida acadêmica, que me permitiram chegar até aqui.

À professora Rosa Maria Rodrigues Pereira (*in memoriam*), por ser fonte de inspiração como pesquisadora e médica, além de ser um grande exemplo de liderança e determinação.

Ao meu orientador, Dr. Samuel Katsuyuki Shinjo, e ao co-orientador, Dr. Diogo Souza Domiciano, por terem aceitado prosseguir com este projeto ao meu lado, incentivando-me e guiando-me até a conclusão dele.

À Valéria Caparbo e a Bidossessi Wilfried, que desempenharam papéis fundamentais e me auxiliaram na realização desta tese.

Aos pacientes diagnosticados com Vasculites Sistêmicas acompanhados no ambulatório de Reumatologia do Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - São Paulo, e no Hospital Universitário Professor Edgard Santos - Bahia, que, ao aceitarem participar da pesquisa, contribuem para um melhor entendimento e compreensão de suas patologias.

À Fundação de Apoio à Pesquisa (FAP) da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) pelo financiamento da pesquisa.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

SUMÁRIO

	Pág.
Lista de Abreviaturas e Siglas	IX
Lista de Tabelas	X
Resumo	XI
Abstract	XIII
1. INTRODUÇÃO	14
1.1 Epidemiologia	15
1.2 Patogênese	15
1.3. Principais manifestações clínicas	16
1.4. Prognóstico	17
1.5. Osteoprotegerina	18
2. OBJETIVOS	20
2.1. Primário.....	21
2.2. Secundários.....	21
3. PACIENTES E MÉTODOS	22
3.1. Desenho do estudo	23
3.2. Pacientes e controles saudáveis	23
3.3. Parâmetros clínicos dos pacientes	24
3.4. Análise laboratorial.....	25
3.5. Análise estatística	25
4. RESULTADOS	27
4.1. Parâmetros clínicos dos pacientes com arterite de Takayasu e grupo controle	28

4.2. Análise SNPs osteoprotegerina e concentração sérica de osteoprotegerina em pacientes com arterite de Takayasu <i>versus</i> grupo controle	29
4.3. Avaliação entre concentração sérica de osteoprotegerina e SNPs osteoprotegerina em pacientes com arterite de Takayasu e fatores de risco cardiovascular.....	29
5. DISCUSSÃO	37
6. CONCLUSÕES	41
7. REFERÊNCIAS	43
8. ANEXOS	49

Lista de Abreviaturas e Siglas

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AT	Arterite de Takayasu
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
NF-kB	Fator nuclear kappa-B
IMC	Índice de massa corporal
ICAM-1	Molécula de adesão intercelular-1
IS	Imunossupressor
ITAS	<i>Indian Takayasu Clinical Activity Score</i>
OPG	Osteoprotegerina
PCR	Proteína C reativa
RANK	Receptor ativador do fator nuclear kappa B
RANKL	Ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa B
SNP	Polimorfismo de nucleotídeo único
VCAM-1	Molécula de adesão celular vascular-1
VHS	Velocidade de hemossedimentação

Lista de Tabelas

Tabela 1 -	Características demográficas de pacientes com arterite de Takayasu <i>versus</i> controles.....	31
Tabela 2-	Características demográficas, características da doença, comorbidades e tratamento de pacientes com arterite de Takayasu.....	32
Tabela 3 -	Concentrações séricas de osteoprotegerina e frequências de seus genótipos SNP em pacientes com arterite de Takayasu e grupo controle	33
Tabela 4 -	Medianas das concentrações séricas de osteoprotegerina, segundo presença ou não de atividade da doença e comorbidades em pacientes com arterite de Takayasu	34
Tabela 5 -	Frequências genótípicas dos SNPs em pacientes com arterite de Takayasu, segundo atividade da doença e comorbidades.....	34

RESUMO

Duran CSC. Avaliação da osteoprotegerina sérica e seus polimorfismos genéticos em pacientes com arterite de Takayasu e sua correlação com fatores de risco cardiovascular [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2024.

Introdução: Pacientes com arterite de Takayasu (AT) apresentam risco elevado de síndrome metabólica e doença cardiovascular (DCV). Atualmente, não há biomarcadores bem validados para avaliar este risco nesta população. Estudos prévios em diferentes coortes relacionaram as concentrações séricas de osteoprotegerina (OPG) e seus polimorfismos à aterosclerose acelerada e a pior prognóstico cardiovascular. Dessa forma, seria de suma relevância avaliar esta proteína e seus polimorfismos como um potencial biomarcador de DCV em pacientes com AT. **Objetivos:** Avaliar as concentrações séricas de OPG e seus polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) em pacientes com AT, e associar esses parâmetros com dados clínicos. **Métodos:** Este estudo transversal bicêntrico incluiu pacientes com AT (ACR/EULAR 2022) que foram comparados com controles saudáveis pareados por sexo e idade. As concentrações séricas de OPG e a frequência de SNPs de OPG [1181G>C (rs2073618), 245A>C (rs3134069), 163T>C (rs3102735) e 209C>T (rs3134070)] foram comparados entre os dois grupos e associados a dados clínicos. **Resultados:** No total, 101 pacientes com AT e 93 controles foram incluídos no estudo. As concentrações séricas de OPG ($3,8 \pm 1,9$ vs. $4,3 \pm 1,8$ pmol/L, respectivamente; $P=0,059$) e seus quatro polimorfismos foram comparáveis entre os dois grupos. Em uma análise adicional apenas de pacientes com AT, as concentrações séricas de OPG e seus quatro SNPs não foram associados a nenhum parâmetro de DCV, exceto concentrações séricas mais elevadas de OPG entre pacientes sem dislipidemia. **Conclusões:** Não foram observadas diferenças significativas nas concentrações séricas de OPG ou nas frequências genotípicas dos SNPs de OPG entre os grupos de pacientes e controle. Da mesma forma, não foi encontrada associação entre parâmetros laboratoriais e dados clínicos sobre risco de DCV em pacientes com AT.

Palavras-chave: Arterite de Takayasu. Genes. Osteoprotegerina. Polimorfismos. Vasculites.

ABSTRACT

Duran CSC. Evaluation of serum osteoprotegerin and its genetic polymorphisms in patients with Takayasu's arteritis and its correlation with cardiovascular risk factors [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2024.

Introduction: Takayasu's arteritis (TAK) patients are at an elevated risk of metabolic syndrome and cardiovascular disease (CVD). Currently, there are no well-validated biomarkers to assess this risk in this population. Previous research in different cohorts has linked serum levels of osteoprotegerin (OPG) and its polymorphisms to accelerated atherosclerosis and a marker of poor prognosis in CVD. Thus, it may be relevant to assess this protein as a potential biomarker of CVD in patients with TAK.

Objectives: To evaluate the serum levels of OPG and its single nucleotide polymorphisms (SNPs) in patients with TAK, and to associate these parameters with clinical data. **Methods:** This bicentric cross-sectional study included patients with TAK (ACR/EULAR 2022) and compared them with healthy controls matched for sex and age. The serum levels of OPG and the frequency of OPG SNPs [1181G>C (rs2073618), 245A>C (rs3134069), 163T>C (rs3102735), and 209C>T (rs3134070)] were compared between the both groups and associated with clinical data. **Results:** A total of 101 patients with TAK and 93 controls were included in the study. The serum levels of OPG (3.8 ± 1.9 vs. 4.3 ± 1.8 pmol/L, respectively; $P=0.059$), and its four polymorphisms were comparable between both groups. In an additional analysis of only patients with TAK, serum OPG levels and its four genes were not associated with any CVD parameters, except for higher serum OPG levels in patients without dyslipidemia. **Conclusions:** No significant differences were observed in serum OPG levels or the genotype frequencies of OPG SNPs between the patient and control groups. Similarly, no correlation was found between laboratory parameters and clinical data on CVD risk in patients with TAK.

Keywords: Takayasu's arteritis. Genes. Osteoprotegerin. Polymorphisms. Vasculitis.

1. INTRODUÇÃO

A arterite de Takayasu (AT) é uma vasculite granulomatosa crônica de grandes vasos, caracterizada por estenose, oclusão e/ou aneurisma da aorta e seus ramos principais, principalmente das artérias subclávias e carótidas comum e interna. (KESER *et al.*, 2018).

1.1. Epidemiologia

A doença acomete principalmente mulheres jovens, tipicamente entre a segunda e terceira década de vida, raramente ocorrendo após os 40 anos (TOMBETTI *et al.*, 2018).

A prevalência da doença é maior nos países do Extremo Oriente e da Ásia. Estima-se que a prevalência de doença no Japão seja de 40 por milhão de habitantes (ONEN *et al.*, 2017). No Brasil, existem poucos dados relacionados a epidemiologia da AT, mas estima-se que, no Rio de Janeiro, a prevalência da doença no ano de 2020 foi de 16,9 casos por milhão de habitantes e a incidência média entre 2010-2019 foi de 0,94 casos por milhões de habitantes por ano. (VIEIRA *et al.*, 2023). Um estudo epidemiológico que avaliou pacientes com vasculites na região Nordeste e Sudeste do Brasil, identificou que a AT era a vasculite mais comum na região nordeste (36,9%) e a segunda mais comum na região sudeste do país (26,4%). (BELEM, *et al.*, 2020).

1.2. Patogênese

A patogênese completa da AT é desconhecida, mas estudos genéticos evidenciam associação da doença com o HLA-B52 e, em menor grau, com o HLA-B*67 (ALIBAZ-ONER *et al.*, 2015). Outros genes associados incluem genes

imunorreguladores (*loci* RPS9/LILRB3, LILRA3 e IL38) e citocinas inflamatórias (*loci* IL6 e IL12B) (TOMBETTI *et al.*, 2018).

O alvo imunológico da doença ainda é desconhecido. No entanto, sabe-se que uma resposta imune mediada por células é desencadeada. A inflamação vascular tem origem nos *vasa vasorum*, seguida por infiltração de células inflamatórias, com produção de citocinas inflamatórias do tipo Th1 (fator de necrose tumoral (TNF)- α , interferon (IFN)- γ , interleucina (IL)-12 e IL-18), o que culmina com a formação de granulomas. As células Th17 induzidas por IL-6 e IL-23 também contribuem para as lesões vasculares através do recrutamento de neutrófilos (KESER *et al.*, 2018; TOMBETTI *et al.*, 2018).

A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória sintetizada principalmente por monócitos ativados, macrófagos e células T. Concentrações séricas elevadas de IL-6 são descritas em pacientes com AT com doença ativa, dessa forma o bloqueio do receptor de IL-6 parece ser uma terapêutica possível na doença (TOMBETTI *et al.*, 2018).

1.3. Principais manifestações clínicas

As manifestações clínicas da doença são diversas e variam de acordo com a localização e extensão da doença vascular. Alguns pacientes podem apresentar uma fase inicial de sintomas constitucionais inespecíficos como febre, perda de peso, fadiga, mialgia, artralgia, mal-estar geral e sudorese noturna. Posteriormente, carotidínia, dor torácica ou abdominal podem ser relatados e ocorrem devido a inflamação mural arterial. Os sintomas da fase tardia da doença ocorrem devido a estenose, oclusão ou formação de aneurismas e variam de acordo com o vaso acometido, podendo variar desde diminuição ou ausência de pulsos, diferença da

pressão arterial entre os membros superiores, sopros arteriais, claudicação intermitente, hipertensão arterial, acidente vascular cerebral, perda visual, entre outros (KESER *et al.*, 2018).

A classificação mais utilizada na AT é a classificação HATA, baseada em achados angiográficos e divide a doença em seis subtipos:

- Tipo I: envolvimento 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 índice adaptado Indian *Takayasu Clinical Activity Score* (ITAS2010) é o principal escore utilizado para avaliar a atividade de doença da AT. Consiste em um score quantitativo que avalia seis órgãos/sistemas através de 44 itens, sendo 33 destes relacionados ao sistema cardiovascular. O índice foi adaptado para fornecer uma pontuação extra em caso de reagentes de fase aguda (VHS e PCR) elevados (ITAS2010-A). É sugerido como atividade de doença um valor \geq dois para ITAS2010 e \geq cinco para ITAS2010-A (MISRA *et al.*, 2013).

1.4. Prognóstico

A mortalidade relacionada a doença varia em estudos entre 3%-15% (ALIBAZONER *et al.*, 2015). Pacientes com AT tem maior frequências de fatores de risco cardiovascular, síndrome metabólica, maior escore de *Framingham* e maior taxa de

aterosclerose acelerada quando comparado com indivíduos saudáveis (DA SILVA *et al.*, 2013).

Assim como em outras doenças reumatológicas como lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide e espondilite anquilosante, o aumento da morbidade e mortalidade associado a eventos cardiovasculares também é descrito na AT. Este aumento do risco está associado a maiores taxas de dislipidemia, hipertensão arterial, obesidade, diabetes mellitus, tabagismo e à inflamação sistêmica inerente a essas próprias doenças (DE LA ROCHA & ESPINOZA, 2017; KWON *et al.*, 2020).

1.5. Osteoprotegerina

A osteoprotegerina (OPG), uma glicoproteína da superfamília de receptores do fator de necrose tumoral, é expressa em osteoblastos, células da muscular lisa vascular e células endoteliais (KOSTENUIK *et al.*, 2005).

O papel da OPG no metabolismo ósseo já é bem definido. A OPG se liga ao ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa B (RANK-L), inibindo assim a maturação de osteoclastos e conseqüentemente a reabsorção óssea (KOSTENUIK *et al.*, 2005). Alguns estudos têm sugerido a participação dessa glicoproteína na patogênese das doenças cardiovasculares e está vem sendo estudada como um possível marcador de mau prognóstico de doença cardiovascular (DUTKA *et al.*, 2022). Concentrações séricas aumentadas de OPG foram relatadas em indivíduos com doença arterial coronariana, aneurismas de aorta abdominal (MIGACZ *et al.*, 2020; JIA *et al.*, 2017) e síndrome metabólica (MUSIALIK *et al.*, 2017). Além disso, polimorfismos da OPG como G1181C e T950C estão também associados à doença arterial coronariana (JIA *et al.*, 2017).

Pacientes com doenças reumáticas autoimunes apresentam maior risco de doença cardiovascular. Diante disso, concentrações séricas de OPG estão correlacionadas com piores desfechos cardiovasculares em pacientes com artrite reumatoide (KRAJEWSKA-WLODARCZYK & STOMPOR, 2017), esclerose sistêmica (GAMAL *et al.*, 2018) e lúpus eritematoso sistêmico (POORNIMA *et al.*, 2018; PARK *et al.*, 2014). Breland *et al.* (BRELAND *et al.*, 2010) também observaram concentrações séricas aumentadas de OPG em pacientes com doença reumática imunomediada e doença arterial coronariana.

Até o presente momento, apenas um estudo, conduzido também pelo nosso grupo, analisou as concentrações séricas de OPG em pacientes com AT e encontrou concentração sérica deste biomarcador semelhante ao do grupo controle (BEZERRA *et al.*, 2005). Como inovação, nosso estudo avaliou a presença de polimorfismos de OPG em AT e avaliou a associação entre OPG e seus polimorfismos e fatores de risco cardiovascular, comumente observados em pacientes com AT.

2. OBJETIVOS

2.1. Primário

Avaliar as concentrações séricas de OPG e seus polimorfismos em uma amostra representativa de pacientes com AT e comparar com controles saudáveis pareados por sexo e idade.

2.2. Secundários

Analisar a associação entre as concentrações séricas de OPG e seus polimorfismos e fatores de risco cardiovascular em pacientes com AT.

3. PACIENTES E MÉTODOS

3.1. Desenho do estudo

Este foi um estudo transversal, bicêntrico realizado no Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - SP, e no Hospital Universitário Professor Edgard Santos - Bahia. Foram incluídos pacientes com AT e indivíduos saudáveis (grupo controle) entre janeiro de 2022 e outubro de 2023.

O estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética (CAAE 53365521.9.0000.0068 e 53365521.9.3002.0049) e todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3.2. Pacientes e indivíduos saudáveis

Todos os pacientes com AT preencheram os critérios classificatórios de 2022 do *American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism* (ACR/EULAR) (TOMELLERI *et al.*, 2023). Pacientes com idade ≥ 45 anos foram excluídos do estudo com objetivo de eliminar fatores de risco cardiovascular inerentes a idade.

Como grupo controle, foram utilizadas as amostras de DNA e os soros previamente extraídos de jovens, saudáveis e sem histórico de doença crônica disponíveis no banco de dados: "RANKL and OPG gene polymorphisms: association with vertebral fractures and bone mineral density in premenopausal systemic lupus erythematosus" (BONFA *et al.*, 2015).

3.3. Parâmetros clínicos dos pacientes

Além das entrevistas, foram coletados os seguintes dados por meio da análise dos prontuários dos pacientes:

- a) Dados demográficos e antropométricos: idade, sexo, etnia e índice de massa corporal (IMC);
- b) Dados clínicos: idade ao diagnóstico, tempo de doença, doenças cardiovasculares e seus fatores de risco (hipertensão arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, doença renal crônica, tabagismo, história familiar de doença cardiovascular, familiar de primeiro grau com infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral antes dos 55 e 65 anos em homens e mulheres, respectivamente);
- c) Classificação da imagem: classificação HATA (HATA *et al.*, 1996) e presença ou ausência de aneurisma;
- d) Avaliação da atividade da doença utilizando o *Indian Takayasu Clinical Activity Score* (ITAS) de 2010 (MISRA *et al.*, 2013). O índice foi adaptado para fornecer pontuação extra em casos de reagentes de fase aguda elevados [velocidade de hemossedimentação (VHS), valor de referência < 15 mm/1ª hora, e proteína C reativa (PCR), valor de referência < 5 mg/dL] - ITAS2010-A. A atividade da doença foi considerada com valor \geq dois para o ITAS2010 e \geq cinco para o ITAS2010-A;
- e) Tratamento atual: uso de glicocorticoides, imunossupressores, imunobiológicos, anticoagulantes, antiplaquetários e hipolipemiantes.

3.4. Análise laboratorial

Sangue venoso periférico foi coletado para análise das concentrações séricas de OPG. O soro extraído dos indivíduos foi armazenado a - 80 °C.

O soro extraído dos pacientes do Hospital Universitário Professor Edgard Santos foi inicialmente armazenado localmente e, posteriormente, encaminhados ao laboratório de osteometabolismo da FMUSP - SP. Neste local, em conjunto com o soro dos pacientes dessa instituição, foi realizada a avaliação concentração sérica de OPG e avaliação dos SNPs OPG.

A concentração sérica de OPG foi medida em duplicata utilizando um ensaio imunoenzimático (ELISA, Biomedica, Vienna, Austria), de acordo com as instruções do fabricante. Os coeficientes de variação inter e intraensaio da OPG foram, respectivamente, 6,0% e 3,3%.

O DNA genômico foi extraído de leucócitos do sangue periférico usando um kit Qiagen (QIAGEN GmbH, Hilden, Alemanha) para extração de DNA. Após a extração, as amostras foram armazenadas a - 20 °C. Os SNPs do gene OPG (8q24) [1181 G>C (rs2073618), 245A>C (rs3134069), 163 T>C (rs3102735) e 209 C>T (rs3134070)] foram analisados. Os ensaios de genotipagem de SNP foram realizados utilizando o sistema Taqman (Applied Biosystems, Foster City, CA, EUA) e o equipamento StepOne Plus (Applied Biosystems, Foster City, CA, EUA). Para verificar a qualidade da genotipagem, 30 amostras aleatórias foram analisadas duas vezes.

3.5. Análise estatística

Foi realizada amostragem de conveniência. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para verificar a normalidade das variáveis, e os dados foram apresentados como média \pm desvio padrão, mediana (interquartil 25% - 75%) e frequência (%). As comparações entre pacientes e controles foram realizadas por meio do teste de *t*-Student, teste U de Mann-Whitney e teste qui-quadrado. O equilíbrio de Hardy-Weinberg foi avaliado em pacientes e controles comparando a distribuição de SNPs observada com a distribuição esperada usando o teste qui-quadrado implementado no pacote HardyWeinberg em R (R CORE TEAM, 2013). As frequências dos polimorfismos foram comparadas entre os grupos com teste qui-quadrado utilizando o pacote SNPassoc. A significância estatística foi definida como $P < 0,05$.

4. RESULTADOS

4.1. Parâmetros clínicos dos pacientes com arterite de Takayasu e grupo controle

Um total de 101 e 93 indivíduos, respectivamente, com AT e controles foram incluídos neste estudo. A idade atual ($35,0 \pm 7,5$ vs. $35,0 \pm 5,3$ anos), a distribuição do sexo feminino (83% vs. 84%) e os valores de IMC ($26,0 \pm 5,6$ vs. $26,0 \pm 4,4$ kg/m²) foram comparáveis entre os grupos (todos $P > 0,05$). (**Tabela 1**).

A média de idade no diagnóstico de AT foi de $24,2 \pm 9,1$ anos, com média de duração da doença de $11,0 \pm 5,0$ anos, e 63,4% dos pacientes eram brancos (**Tabela 2**). A classificação angiográfica Hata V foi a mais prevalente (66,3%) e 26 (25,3%) pacientes apresentavam aneurismas.

Dezessete (16,8%) pacientes apresentavam doença ativa, 33 (32,7%) estavam em uso de prednisona (mediana de dose de 10mg/d) e 62 (61,3%) estavam em uso de outros imunossupressores (**Tabela 2**).

Em relação às doenças cardiovasculares e seus fatores de risco, 71,3% dos pacientes apresentavam hipertensão arterial, 53,5% dislipidemia, 8% doença renal, 6,9% infarto agudo do miocárdio e 5% diabetes mellitus. História familiar de doença cardiovascular estava presente em 9,9% dos pacientes (**Tabela 2**).

Um total de 15,8% dos pacientes tinha história de tabagismo e 4% eram ainda fumantes (**Tabela 2**).

4.2. Análise SNPs osteoprotegerina e concentração sérica de osteoprotegerina em pacientes com arterite de Takayasu *versus* grupo controle

As concentrações séricas de OPG foram semelhantes entre pacientes com AT e controles ($3,8 \pm 1,9$ vs. $4,3 \pm 1,8$ pmol/L, $P = 0,059$) (**Tabela 3**).

As distribuições de frequência alélica da OPG na presente amostra (grupos AT e controle) estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg para todos os polimorfismos analisados: rs2073618 ($\chi^2 = 0,45$, $P = 0,50$), rs3134069 ($\chi^2 = 0,078$, valor $P = 0,78$), rs3102735 ($\chi^2 = 0,08$, $P = 0,77$), rs3134070 ($\chi^2 = 0,25$, $P = 0,62$). Além disso, as frequências genotípicas dos quatro SNP OPG foram comparáveis entre os grupos (**Tabela 3**).

4.3. Avaliação entre concentração sérica de osteoprotegerina e SNPs osteoprotegerina em pacientes com arterite de Takayasu e fatores de risco cardiovascular

As concentrações séricas de OPG não foram associadas à atividade da doença [(3,4 (2,5-3,5) vs. 3,6 (2,6-4,6) pmol/L, $P = 0,676$)], ao tratamento com glicocorticoides [(3,5 (2,5-4,6) vs. 3,4 (2,6-4,8) pmol/L, $P = 0,806$)] ou aos agentes imunossupressores [(3,4 (2,4-4,6) vs. 3,7 (2,7-4,9) pmol/L, $P = 0,567$)]. A OPG não foi associada a nenhuma doença CV ou a seus fatores de risco, exceto por concentrações séricas mais baixas de OPG naqueles com dislipidemia do que naqueles sem dislipidemia (**Tabela 4**).

As quatro distribuições de SNPs OPG também foram comparáveis em pacientes com AT no que diz respeito à atividade da doença e comorbidades (**Tabela 5**).

Tabela 1. Características demográficas de pacientes com arterite de Takayasu vs controles

	AT (n=101)	Controles (n=93)	<i>P</i>
Idade (anos)	35,0 ± 7,5	35,0 ± 5,3	0,059
Feminino (%)	84 (83,0)	78 (84,0)	0,895
IMC (kg/m ²)	26,0 ± 5,6	26,0 ± 4,4	0,296
OPG (pmol/L)	3,8 ± 1,9	4,3 ± 1,8	0,059

Os dados são expressos como média ± padrão ou desvio de frequência (%).

AT: Arterite de Takayasu; IMC: Índice de massa corpórea; OPG: osteoprotegerina.

Tabela 2. Características demográficas, características da doença, comorbidades e tratamento de pacientes com arterite de Takayasu

	AT (n=101)
Idade no diagnóstico da doença (anos)	24,2 ± 9,1
Duração da doença (anos)	11,0 ± 5,0
Cor branca	64 (63,4)
Classificação angiográfica Hata	
I	7 (6,9)
IIa	5 (5,0)
IIb	10 (9,9)
III	4 (4,0)
IV	8 (7,9)
V	67 (66,3)
Aneurisma	26 (25,7)
Doença ativa (ITAS 2010-A)	17 (16,8)
Tratamento	
Prednisona	
Uso atual	33 (32,7)
Dose atual (mg/dia)	10 (2,5-60,0)
Agentes imunossupressores	62 (61,3)
Imunobiológicos	14 (13,5)
Anticoagulação	10 (9,9)
Agentes antiplaquetários	77 (76,2)
Estatinas	50 (50,0)
Hipertensão arterial	72 (71,3)
Dislipidemia	54 (53,5)
Doença renal crônica	8 (8,0)
Infarto agudo do miocárdio	7 (6,9)
Diabetes mellitus	5 (5,0)
Tabagismo	
Prévio	16 (15,8)
Atual	4 (4,0)
História familiar de doenças CV	10 (9,9)

Os dados são expressos como média ± padrão, mediana (25% - 75%) ou frequência (%).

AT: arterite de Takayasu; CV: cardiovascular; ITAS: *Indian Takayasu Clinical Activity Score*.

Tabela 3. Concentrações séricas de osteoprotegerina e frequências de seus genótipos SNP em pacientes com arterite de Takayasu e grupo controle

	Genótipo	AT (n=101)	Controles (n=93)	P
OPG (pmol/L)	-	3,8 ± 1,9	4,3 ± 1,8	0,059
	G/G	35 (34,7)	39 (41,9)	
OPG 1181 G>C	G/C	51 (50,5)	37 (39,8)	0,325
	C/C	15 (14,9)	17 (18,3)	
	A/A	77 (76,2)	76 (81,7)	
OPG 245 A>C	A/C	23 (22,8)	16 (17,2)	0,625
	C/C	1 (1,0)	1 (1,1)	
	T/T	63 (62,4)	61 (65,6)	
OPG 163 T>C	C/T	34 (33,7)	29 (31,2)	0,886
	C/C	4 (4,0)	3 (3,2)	
	C/C	75 (74,3)	75 (80,6)	
OPG 209 C>T	C/T	25 (24,8)	17 (18,3)	0,548
	T/T	1 (1,0)	1 (1,1)	

Os dados são expressos como média ± padrão ou desvio de frequência (%).

OPG: osteoprotegerina; AT: Arterite de Takayasu.

Tabela 4. Medianas das concentrações séricas de osteoprotegerina, segundo presença ou não de atividade da doença e comorbidades em pacientes com arterite de Takayasu

Parâmetros	Presente	Ausente	P
Atividade doença	3,4 (2,5-3,5)	3,6 (2,6-4,6)	0,676
Hipertensão arterial	3,4 (0,2-8,9)	4,0 (1,3-7,2)	0,447
Diabetes mellitus	2,3 (0,7-8,9)	3,6 (0,2-8,3)	0,168
Dislipidemia	3,1 (0,2-8,9)	3,9 (0,3-8,3)	0,039
Doença renal crônica	3,3 (1,2-6,2)	3,7 (0,2-8,9)	0,669
Aneurisma	4,2 (2,8-5,7)	3,4 (2,4-4,5)	0,115
Infarto do miocárdio	3,2 (1,2-4,4)	3,6 (2,6-4,8)	0,186
Glicocorticoides	3,5 (2,5-4,6)	3,4 (2,6-4,8)	0,806
Agentes IS	3,4 (2,4-4,6)	3,7 (2,7-4,9)	0,567
Imunobiológicos	3,4 (2,4-4,3)	3,5 (2,0-6,1)	0,918

Os dados são expressos como mediana (25% - 75%).

IS: imunossupressor.

Tabela 5. Frequências genóticas dos SNPs em pacientes com arterite de Takayasu, segundo atividade da doença e comorbidades

Parâmetros	Polimorfismo	Genótipo	Presente	Ausente	P
Atividade da doença	OPG 1181 G>C	G/G	9 (52,9)	25 (30,5)	0,219
		G/C	6 (35,3)	44 (53,7)	
		C/C	2 (11,8)	13 (15,9)	
	OPG 245 A>C	A/A	14 (82,4)	62 (75,6)	0,797
		A/C	3 (17,6)	19 (23,2)	
		C/C	0	1 (1,2)	
	OPG 163 T>C	T/T	11 (64,7)	52 (63,4)	<0,999
		C/T	6 (35,3)	26 (31,7)	
		C/C	0	4 (4,9)	
	OPG 209 C>T	C/C	13 (76,5)	61 (74,4)	<0,999
		C/T	4 (23,5)	20 (24,4)	
		T/T	0	1 (1,2)	
Hipertensão arterial	OPG 1181 G>C	G/G	24 (33,3)	11 (39,3)	0,343
		G/C	39 (54,2)	11 (39,3)	
		C/C	9 (12,5)	6 (21,4)	
	OPG 245 A>C	A/A	54 (75,0)	23 (82,1)	0,711
		A/C	17 (23,6)	5 (17,9)	
		C/C	1 (1,4)	0	
	OPG 163 T>C	T/T	43 (59,7)	20 (71,4)	0,408
		C/T	25 (34,7)	8 (28,6)	
		C/C	4 (5,6)	0	
	OPG 209 C>T	C/C	52 (72,2)	23 (82,1)	0,597
		C/T	19 (26,4)	5 (17,9)	
		T/T	1 (1,4)	0	
Diabetes mellitus	OPG 1181 G>C	G/G	0	35 (36,5)	0,223
		G/C	4 (80,0)	47 (49,0)	
		C/C	1 (20,0)	4 (14,6)	
	OPG 245 A>C	A/A	3 (60,0)	74 (77,1)	0,357
		A/C	2 (40,0)	21 (21,9)	
		C/C	0	1 (1,0)	
	OPG 163 T>C	T/T	3 (60,0)	60 (62,5)	0,339
		C/T	1 (20,0)	33 (34,4)	
		C/C	1 (20,0)	3 (3,1)	
	OPG 209 C>T	C/C	2 (40,0)	73 (76,0)	0,142
		C/T	3 (60,0)	22 (22,9)	
		T/T	0	1 (1,0)	
Dislipidemia	OPG 1181 G>C	G/G	16 (29,6)	19 (40,4)	0,487
		G/C	30 (55,6)	21 (44,7)	
		C/C	8 (14,8)	7 (14,9)	
	OPG 245 A>C	A/A	42 (77,8)	35 (74,5)	0,806
		A/C	12 (22,2)	11 (23,4)	
		C/C	0	1 (2,1)	
	OPG 163 T>C	T/T	35 (64,8)	28 (59,6)	0,863
		C/T	17 (31,5)	17 (36,2)	
		C/C	2 (3,7)	2 (4,3)	
	OPG 209 C>T	C/C	41 (75,9)	34 (72,3)	0,727
		C/T	13 (24,1)	12 (25,5)	
		T/T	0	1 (2,1)	
Doença renal crônica	OPG 1181 G>C	G/G	5 (62,5)	30 (32,3)	0,227
		G/C	3 (37,5)	48 (51,6)	
		C/C	0	15 (16,1)	
	OPG 245 A>C	A/A	5 (62,5)	72 (77,4)	0,429
		A/C	3 (37,5)	20 (21,5)	
		C/C	0	1 (1,1)	

	OPG 163 T>C	T/T	4 (50,0)	59 (63,4)	0,603
		C/T	4 (50,0)	30 (32,3)	
		C/C	0 (0,0)	4 (4,3)	
	OPG 209 C>T	C/C	4 (50,0)	71 (76,3)	0,175
		C/T	4 (50,0)	21 (22,6)	
		T/T	0	1 (1,1)	
Aneurisma	OPG 1181 G>C	G/G	12 (46,2)	23 (30,7)	0,249
		G/C	12 (46,2)	39 (52,0)	
		C/C	2 (7,7)	13 (17,3)	
	OPG 245 A>C	A/A	18 (69,2)	59 (78,7)	0,417
		A/C	8 (30,8)	15 (20,0)	
		C/C	0	1 (1,3)	
	OPG 163 T>C	T/T	16 (61,5)	47 (62,7)	0,656
		C/T	10 (38,5)	24 (32,0)	
		C/C	0	4 (5,3)	
	OPG 209 C>T	C/C	17 (65,4)	58 (77,3)	0,404
		C/T	9 (34,6)	16 (21,3)	
		T/T	0	1 (1,3)	
Infarto do miocárdio	OPG 1181 G>C	G/G	2 (28,6)	33 (35,1)	0,927
		G/C	4 (57,1)	47 (50,0)	
		C/C	1 (14,3)	14 (14,9)	
	OPG 245 A>C	A/A	6 (85,7)	71 (75,5)	<0,999
		A/C	1 (14,3)	22 (23,4)	
		C/C	0	1 (1,1)	
	OPG 163 T>C	T/T	5 (71,4)	58 (68,7)	<0,999
		C/T	2 (28,6)	32 (34,0)	
		C/C	0	4 (4,3)	
	OPG 209 C>T	C/C	5 (71,4)	70 (74,5)	<0,999
		C/T	2 (28,6)	23 (24,5)	
		T/T	0	1 (1,1)	

Os dados foram expressos em frequência (%).

OPG: osteoprotegerina.

5. DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo a avaliar as frequências genóticas de SNPs OPG em pacientes com AT. Este grupo de pacientes é considerado uma população de alto risco para doenças cardiovasculares e síndrome metabólica (DA SILVA *et al.*, 2013). Nossa análise não identificou diferença de concentrações séricas de OPG e a distribuição de seus polimorfismos entre os pacientes com AT e o grupo controle.

Em uma análise adicional apenas de pacientes com AT, as concentrações séricas de OPG e seus quatro SNPs também não foram associados a nenhum parâmetro de doenças cardiovasculares, exceto concentrações séricas mais elevadas de OPG entre pacientes sem dislipidemia. Devemos considerar, no entanto, que a maioria dos pacientes com dislipidemia estava em tratamento com medicações hipolipemiantes. Como esses pacientes são de alto risco cardiovascular, possuem metas mais rigorosas para o controle dos níveis lipídicos e isso pode ter sido um fator de confusão em nossa análise. Além disso, Cohen *et al* demonstrou que as estatinas são capazes de inibir a liberação de OPG induzida por TNF-alfa em cultura de células endoteliais e células da musculatura lisa vascular, o que também pode justificar o nosso achado, considerando que metade dos pacientes com AT do presente estudo estavam em uso de estatinas.

Nosso estudo tem o ponto forte de ser bicêntrico, o que nos permitiu avaliar um número significativo de pacientes com essa rara vasculite. Também garantimos que os grupos de controle e de pacientes fossem pareados por idade, evitando viés na interpretação dos dados. Por fim, foram selecionados os pacientes, baseando-se nos novos critérios classificatórios de AT (ACR/EULAR 2022) (TOMELLERI *et al.*, 2023).

Apenas um estudo prévio, deste mesmo serviço, avaliou a concentração sérica de OPG em pacientes com AT e indivíduos saudáveis, não apresentando diferença significativa entre os dois grupos. Este mesmo estudo realizou uma análise de

subgrupo, comparando pacientes com AT que apresentavam calcificação arterial vs. sem calcificação arterial e o nível sérico de OPG foi semelhante em ambos os grupos. Esses resultados estão em consonância com os nossos achados apresentados (BEZERRA *et al.*, 2005)

Diferente dos nossos resultados, estudos prévios associaram níveis circulantes de OPG a doenças cardiovasculares e fatores de risco, como idade, tabagismo, hipertensão arterial, resistência à insulina, obesidade, diabetes mellitus e doença renal crônica (TSCHIDERER *et al.*, 2017). As concentrações séricas de OPG também têm sido utilizadas como biomarcadores para diagnóstico e avaliação do crescimento do aneurisma da aorta abdominal (MIGACZ *et al.*, 2012). De forma semelhante, uma meta-análise identificou uma correlação entre SNP OPG T950C e o risco de DAC, assim como entre o SNP OPG T245 e aumento do risco de acidente vascular cerebral (WU *et al.*, 2020). Adicionalmente, em pacientes com artrite reumatoide, o polimorfismo do gene OPG rs2073618 foi associado a aterosclerose coronariana. (CHUNG, *et al.*, 2015)

A fisiopatogênese do sistema OPG/RANK/RANKL nas doenças cardiovasculares e na aterosclerose é complexa e ainda não totalmente compreendida, e o papel da OPG nesta fisiopatogênese permanece controverso. Estudos em animais sugeriram um papel protetor da OPG na formação de calcificação arterial e sua contribuição para a estabilização da placa, como demonstrado por camundongos deficientes em OPG, apresentando aumento da calcificação vascular (MONTAGNA *et al.*, 2013). Entretanto, estudos em humanos sugerem que a OPG está relacionada com maior desenvolvimento de doença arterial periférica, aterosclerose coronariana e cerebrovascular, dano endotelial, calcificação vascular e aneurisma de aorta (MIGACZ *et al.*, 2019). Esses resultados divergentes parecem

estar relacionados ao estágio das lesões ateroscleróticas. Nos estágios iniciais, a OPG pode ativar vias inflamatórias e aumentar para compensar o dano vascular. À medida que a lesão progride, a OPG pode tornar-se prejudicial aos vasos ou não conseguir reverter a calcificação vascular (GAMAL *et al.*, 2018). Uma das hipóteses que reforça o papel patogênico da OPG sugere que sua expressão é induzida pela musculatura vascular através da liberação de citocinas inflamatórias e um dos seus mecanismos patogênicos envolve a ativação do fator nuclear kappa-B (NF-Kb) em células endoteliais, induzindo a expressão de molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) e molécula de adesão celular vascular (VCAM-1), que resulta em um aumento da adesão dos leucócitos à superfície endotelial, levando a disfunção endotelial (DUTKA, *et al.*, 2021).

Avaliamos SNPs do gene da OPG que potencialmente poderia ser mais prevalente em pacientes com AT, particularmente naqueles com aneurismas, doença ativa ou história de infarto agudo do miocárdio. Além disso, avaliamos um potencial biomarcador capaz de prever o risco de doença cardiovascular nesses pacientes com maior taxa de mortalidade relacionada a doenças cardiovasculares devido ao processo inflamatório crônico (SHARMA *et al.*, 2022). Diferente do esperado, o nosso estudo revelou que a OPG não se mostrou um bom biomarcador de associação com fatores de risco cardiovascular em pacientes com AT.

Devemos considerar algumas limitações do presente estudo. Trata-se de uma análise transversal envolvendo pacientes já em tratamento farmacológico. Apesar de termos avaliado um número significativo de pacientes, levando em conta a raridade da doença, o número de indivíduos avaliados pode não ter sido suficiente para uma análise envolvendo a identificação de SNPs.

6. CONCLUSÕES

A OPG não se mostrou um marcador para avaliação CV em pacientes com AT já em tratamento. Mais estudos são necessários para melhorar a nossa compreensão do papel da OPG na calcificação vascular, formação de aneurismas e doenças CV. A busca por biomarcadores associados a fatores de risco CV em pacientes com doenças reumáticas é uma realidade e deve continuar com o objetivo de prevenir desfechos adversos.

7. REFERÊNCIAS

1. Keser, G., Aksu, K. & Direskeneli, H. Takayasu arteritis: an update. *Turk J Med Sci*, 2018, **48**, 681-697.
2. Vieira, M., Ochtrop, M., Sztajn bok, F., Elias, C., Verztman, J. The Epidemiology of Takayasu Arteritis in Rio de Janeiro, Brazil: A Large Population-Based Study. *J Clin Rheumatol*, 2023, **5**, e100-e103.
3. Tombetti, E., Mason J. C. Takayasu arteritis: advanced understanding is leading to new horizons. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, **2**, 206-219.
4. Belem, J.M.F.M., Pereira, R.M.R., Perez, M.O., Prado, L.L., Calich, A.L., Sachetto, Z., *et al.* Epidemiologic Features of Systemic Vasculitides in the Southeast Region of Brazil. *J Clin Rheumatol*, 2020, 26(7S Suppl 2), S106-S110.
5. Alibaz-Oner, F. A., Direskeneli, H. Update on Takayasu's arteritis. *Presse Med*, 2015, **6Pt2**, e259-e265.
6. Hata, A., Noda, M., Moriwaki, R. & Numano, F. Angiographic findings of Takayasu arteritis: new classification. *Int J Cardiol*, 1996, **54 Suppl**, S155-S163.
7. Misra R, Danda D, Rajappa SM, Ghosh A, Gupta R, Mahendranath KM, *et al.* Development and initial validation of the Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010). *Rheumatology (Oxford)*, 2013, **52**, 1795-1801.
8. da Silva, T. F., Levy-Neto, M., Bonfá, E. & Pereira, R. M. R. High prevalence of metabolic syndrome in Takayasu arteritis: increased cardiovascular risk and lower adiponectin serum levels. *J Rheumatol*, 2013, **40**, 1897-1904.
9. de la Rocha, J. A. L. & Espinoza, L. R. Assessing the risk of aortic aneurysm in Takayasu arteritis. *Am J Med Sci*, 2017, **354**, 531-532.
10. Kwon, O. C., Park, J.H., Park, Y.B., Park, M.C. Disease-specific factors associated with cardiovascular events in patients with Takayasu arteritis. *Arthritis Res Ther*, 2020, **1**, 180.

11. Kostenuik, P. J. Osteoprotegerin and RANKL regulate bone resorption, density, geometry and strength. *Curr Opin Pharmacol*, 2005, **6**, 618-25.
12. Dutka M., Bobiński R., Wojakowski W., Francuz T., Pająk C., Zimmer K. Osteoprotegerin and RANKL-RANK-OPG-TRAIL signaling axis in heart failure and other cardiovascular diseases. *Heart Fail Rev*, 2022, **27**, 1395-1411.
13. Migacz, M., Janoska-Gawrońska, A., Holecki, M. & Chudek, J. The role of osteoprotegerin in the development, progression and management of abdominal aortic aneurysms. *Open Med (Wars)*, 2020, **15**, 457-463.
14. Jia, P., Wu, N., Jia, D. & Sun, Y. Association between osteoprotegerin gene polymorphisms and risk of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Balkan J Med Genet*, 2017, **20**, 27-34.
15. Musialik, K., Szulińska, M., Hen, K., Skrypnik, D. & Bogdański, P. The relation between osteoprotegerin, inflammatory processes, and atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, **21**, 4379-4385.
16. Krajewska-Włodarczyk, M. & Stompór, T. Osteoporosis and vascular calcification in rheumatoid arthritis - the role of osteoprotegerin and sclerostin. *Pol Merkur Lekarski*, 2017, **43**, 41-47.
17. Gamal, R. M., Gamal, W. M., Ghandour, A. M., Abozaid, H. S. M., Mohamed, M. E., Emad, Y., *et al.* Study of the osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor- κ B ligand system association with inflammation and atherosclerosis in systemic sclerosis. *Immunol Invest*, 2018, **47**, 241-250.
18. Poornima, I. G., Shields, K., Kuller, L. H., Manzi, S. M., Ramsey-Goldman, R., Richardson, C., *et al.* Associations of osteoprotegerin with coronary artery

- calcification among women with systemic lupus erythematosus and healthy controls. *Lupus* 961203317751060 (2018) doi:10.1177/0961203317751060.
19. Park, Y. -J., Shin, Y. -J., Kim, W. -U. & Cho, C. -S. Prediction of subclinical atherosclerosis by serum osteoprotegerin in premenopausal women with systemic lupus erythematosus: correlation of osteoprotegerin with monocyte chemoattractant protein-1. *Lupus*, 2014, **23**, 236-244.
 20. Breland, U. M., Hollan, I., Saatvedt, K., Almdahl, S. M., Damås, J. K., Yndestad, A., *et al.* Inflammatory markers in patients with coronary artery disease with and without inflammatory rheumatic disease. *Rheumatology (Oxford)*, 2010, **49**, 1118-1127.
 21. Bezerra, M. C., Calomeni, G. D., Caparbo, V. F., Gebrim, E. S., Rocha, M. S., Pereira, R. M. Low bone density and low serum levels of soluble RANK ligand are associated with severe arterial calcification in patients with Takayasu arteritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2005, **44**, 1503-1506.
 22. Tomelleri, A., Padoan, R., Kavadichanda, C. G., Jose, A., Singh, K., Iorio, L., *et al.* Validation of the 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for Takayasu arteritis. *Rheumatology (Oxford)* kead161 (2023) doi:10.1093/rheumatology/kead161.
 23. Bonfá, A. C., Seguro, L. P. C., Caparbo, V., Bonfá, E. & Pereira, R. M. R. RANKL and OPG gene polymorphisms: associations with vertebral fractures and bone mineral density in premenopausal systemic lupus erythematosus. *Osteoporos Int* **26**, 2015, 1563-1571.
 24. Cohen, E. B., Hohensinner, P. J., Kaun, C., Maurer, G., Huber, K. *et al.* Statins decrease TNF- α -induced osteoprotegerin production by endothelial cells and smooth muscle cells in vitro. *Biochem Pharmacol*, 2007, **1**, 77-83.

25. Tschiderer, L., Willeit, J., Schett, G., Kiechl, S. & Willeit, P. Osteoprotegerin concentration and risk of cardiovascular outcomes in nine general population studies: Literature-based meta-analysis involving 26,442 participants. *PLoS One*, 2017, **12**, e0183910.
26. Mandel, A., Schwarting, A., Cavagna, L. & Triantafyllias, K. Novel Surrogate markers of cardiovascular risk in the setting of autoimmune rheumatic diseases: current data and implications for the future. *Front Med (Lausanne)*, 2022, **9**, 820263.
27. Koole, D., Hurks, R., Schoneveld, A., Vink, A., Golledge, J., Moran, C. S., *et al.* Osteoprotegerin is associated with aneurysm diameter and proteolysis in abdominal aortic aneurysm disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, **32**, 1497-1504.
28. Sharma, A., Christodorescu, R., Agbariah, A., Duda-Seiman, D., Dahdal, D., Man, D., *et al.* Cardiovascular risk prediction parameters for better management in rheumatic diseases. *Healthcare (Basel)*, 2022, **10**, 312.
29. Montagnana, M., Lippi, G., Danese, E. & Guidi, G. C. The role of osteoprotegerin in cardiovascular disease. *Ann Med*, 2013, **45**, 254-264.
30. Rochette, L., Meloux, A., Rigal, E., Zeller, M., Malka, G., Cottin, Y., *et al.* The role of osteoprotegerin in vascular calcification and bone metabolism: the basis for developing new therapeutics. *Calcif Tissue Int*, 2019, **105**, 239-251.
31. Wu, J., Gao, F., Lyu, J., Qiang, H. Osteoprotegerin SNP associations with coronary artery disease and ischemic stroke risk: a meta-analysis. *Biosci Rep*, 2020, **40**, BSR20202156.
32. Chung, C., Solus, J., Oeser, A., Li, C., Raggi, P., *et al.* A variant in the osteoprotegerin gene is associated with coronary atherosclerosis in patients with

rheumatoid arthritis: results from a candidate gene study. *Int J Mol Sci*, 2015, **16**, 3885-3894.

33. Dutka, M., Bobinski, R., Wojakowski, W., Francuz, T., Pajak, C., *et al.* Osteoprotegerin and RANKL-RANK-OPG-TRAIL signalling axis in heart failure and other cardiovascular diseases. *Heart Fail Rev*, 2022, **27**, 1395-1411.

8. ANEXOS



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - HCFMUSP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação do polimorfismo da osteoprotegerina em pacientes com Arterite de Takayasu

Pesquisador: Samuel Katsuyuki Shinjo

Área Temática:

Versão: 9

CAAE: 53365521.9.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: CONSELHO NACIONAL DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E TECNOLÓGICO-CNPQ

DADOS DO PARECER

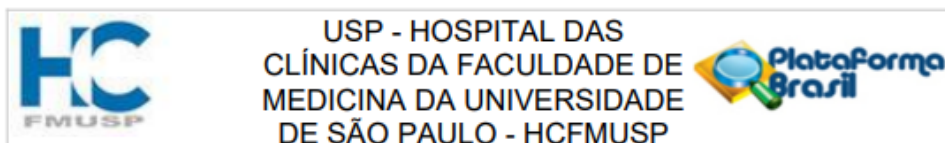
Número do Parecer: 5.860.295

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1838121.pdf postado em 02/02/2022.

Este trabalho será utilizado como projeto de doutorado. Trata-se de um estudo transversal a ser realizado no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (USP-SP), tendo como centro co-participante o Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES-BA). Pacientes acompanhados no ambulatório de vasculites destes dois centros e com diagnóstico de Arterite de Takayasu (AT) serão convidados a participar do estudo. Os dados dos pacientes com AT serão comparados com os dados de indivíduos saudáveis pareados por idade e sexo (funcionários ou estudantes dos hospitais convidados a participar). Será realizada avaliação de prontuário para análise de dados clínicos e demográficos e para cálculo do ITAS2010 (escore de atividade doença AT). Também serão avaliados exames de imagem (angioTc e PET-CT) realizados previamente pelos pacientes para análise de vasos acometidos pela doença e quantificação de calcificação vascular. A presença de calcificação vascular será avaliada na aorta ascendente e descendente, suprarenal e aorta abdominal infrarenal, tronco celíaco, artéria mesentérica superior e inferior, artérias ilíacas e renais. Para isto será utilizado um

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 5.860.295

software específico para a avaliação de escore de cálcio, o Aquarius Intuition Viewer (Terarecon). Este software calcula um valor numérico em correspondência à quantidade de cálcio presente em um conjunto de imagens. O cálcio será incluído manualmente por um radiologista e posteriormente calculado pelo software. Será coletada amostra de sangue (20ml) para realização de níveis séricos de osteoprotegerina (Osteoprotegerin, ELISA; Biomedica, Viena, Áustria) e também para extração de DNA genômico - o DNA genômico será extraído de leucócitos do sangue periférico por meio do kit Qiagen. Após a extração, as amostras serão armazenadas a -20° C e em seguida polimorfismos no gene OPG (8q24) [1181 G>C (rs2073618), 245 T>G (rs3134069), 163 A>G (rs3102735)] serão analisados em participantes e controles para avaliar possível associação com calcificação vascular, aneurisma, classificação HATA e acometimento coronariano.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar associação entre polimorfismo da OPG e maior risco de calcificação vascular, aneurisma e doença coronariana em pacientes com Arterite de Takayasu.

Objetivo Secundário:

Avaliar se existe correlação entre nível sérico de OPG e presença de calcificação vascular, aneurisma e doença coronariana em pacientes com Arterite de Takayasu.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Devido a punção venosa realizada para coleta de 20ml de sangue, podem ocorrer efeitos colaterais da coleta que são raros e de baixo risco como dor, sangramento, hematoma, infecção.

Benefícios:

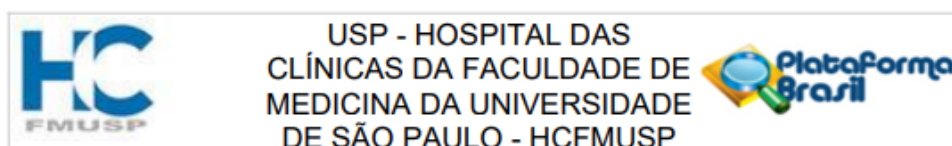
Possibilidade de identificação de grupo de pacientes com polimorfismo de OPG que tenham maior risco de aneurisma, calcificação vascular e risco cardiovascular. Também avaliação dos níveis séricos de OPG como arcador de doença cardiovascular e possível alvo futuro de tratamento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

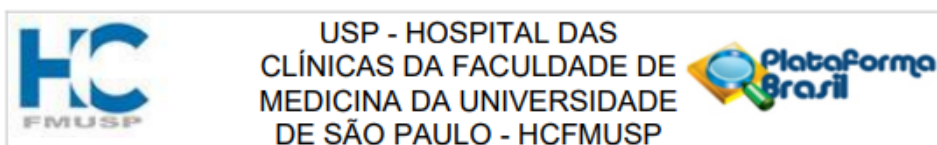
Trata-se de estudo com finalidade acadêmica como projeto de doutorado da aluna Camila da SilvaCendon Duran. É um estudo transversal a ser realizado no Hospital das Clínicas da

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira César **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappelq.adm@hc.fm.usp.br

Página 02 de 05



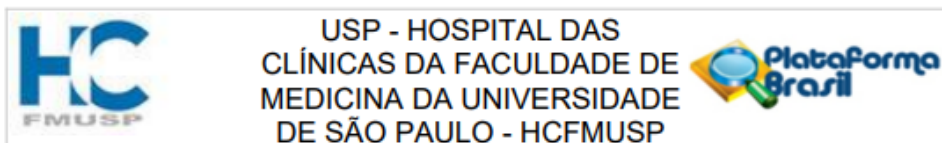
Continuação do Parecer: 5.860.295



Continuação do Parecer: 5.860.295

Básicas do Projeto	_E2.pdf	22:36:05		Aceito
Outros	REDE_PESQUISA_CRONOGRAMA_HUPES_REVISADA_EM_17_01_2023.pdf	17/01/2023 22:33:48	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Outros	CRONOGRAMA_INSTITUICAO_PROPONENTE_REVISADA_EM_17_01_2023.pdf	17/01/2023 22:33:38	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA_ATUALIZADA_17_01_2023.pdf	17/01/2023 22:33:24	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Cronograma	REDE_PESQUISA_CRONOGRAMA_HUPES_ATUALIZADO.pdf	16/12/2022 21:24:59	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_INSTITUICAO_PROPONENTE_ATUALIZADO.pdf	16/12/2022 21:24:28	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_CRONOGRAMA_ATUALIZADO.docx	16/12/2022 21:24:14	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA.pdf	26/11/2022 15:32:10	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Brochura Pesquisa	Brochura.pdf	08/11/2022 22:53:24	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Outros	REDE_PESQUISA_TERMO_USO_DADOS.pdf	08/11/2022 22:36:49	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Outros	REDE_PESQUISA_SUMARIO_ETAPAS_HUPES.pdf	08/11/2022 22:36:14	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Outros	REDE_PESQUISA_EXTENSAO.pdf	08/11/2022 22:35:48	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Outros	REDE_PESQUISA_Questionario.docx	08/11/2022 22:35:29	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Outros	REDE_PESQUISA_EQUIPE_HUPES.pdf	08/11/2022 22:33:26	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Outros	REDE_PESQUISA_TCLE_HUPES.doc	08/11/2022 22:33:04	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Outros	Cartarespostapendencias09_08_2022.pdf	09/08/2022 09:53:22	Rosa Maria Rodrigues Pereira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEGrupoControlecommarcacao09_08_2022.doc	09/08/2022 09:52:45	Rosa Maria Rodrigues Pereira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEGrupoControle09_08_2022.doc	09/08/2022 09:52:08	Rosa Maria Rodrigues Pereira	Aceito
Outros	Cartarespostapendencias08072022.pdf	08/07/2022 07:37:20	Rosa Maria Rodrigues Pereira	Aceito
Outros	Cartaemenda31052022.pdf	31/05/2022 14:13:07	Rosa Maria Rodrigues Pereira	Aceito
Outros	Cartarespostapendencias.pdf	02/02/2022	Rosa Maria	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 5.860.295

Outros	Cartarespostapendencias.pdf	15:32:40	Rodrigues Pereira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_31_01_22.doc	02/02/2022 15:30:58	Rosa Maria Rodrigues Pereira	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	Carta_Resposta_2012021.pdf	05/01/2022 19:35:57	Rosa Maria Rodrigues Pereira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoArteriteTakayasu20122021versao limpa.docx	05/01/2022 19:34:48	Rosa Maria Rodrigues Pereira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoArteriteTakayasu20122021.docx	05/01/2022 19:34:05	Rosa Maria Rodrigues Pereira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracaodeanuencia.pdf	18/11/2021 07:32:00	Rosa Maria Rodrigues Pereira	Aceito
Outros	Termodeusodedados.pdf	18/11/2021 07:30:43	Rosa Maria Rodrigues Pereira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TermodecompromissoPG.pdf	18/11/2021 07:29:37	Rosa Maria Rodrigues Pereira	Aceito
Outros	Declaracaodeanuenciaoutrainstituicao.pdf	18/11/2021 07:26:42	Rosa Maria Rodrigues Pereira	Aceito
Outros	Cartadeaprovacao do Conselho CM.pdf	18/11/2021 07:24:41	Rosa Maria Rodrigues Pereira	Aceito
Folha de Rosto	FRROSAMARIARODRIGUESPEREIRA 21955.pdf	18/11/2021 07:22:39	Rosa Maria Rodrigues Pereira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 23 de Janeiro de 2023

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
 PROF. EDGARD SANTOS DA
 UNIVERSIDADE FEDERAL DA
 BAHIA - HUPES/UFBA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do polimorfismo da osteoprotegerina em pacientes com Arterite de Takayasu

Pesquisador: Samuel Katsuyuki Shinjo

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 53365521.9.3002.0049

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

Patrocinador Principal: CONSELHO NACIONAL DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E TECNOLÓGICO-CNPQ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.291.630

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivos da pesquisa" e Avaliação dos Riscos e Benefícios foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2006670, de 30/08/2023): RESUMO, HIPÓTESE, METODOLOGIA, CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.

A Arterite de Takayasu (AT) é uma vasculite de grandes vasos que afeta preferencialmente mulheres em idade jovem. Além do acometimento de grandes vasos, o envolvimento coronariano e a presença de aneurismas não são raros, assim como não é infrequente a presença de calcificação vascular. A busca por marcadores precoces de aterosclerose e doença cardiovascular (DCV) tem sido crescente e isto é especialmente importante em pacientes com doenças reumáticas em que o risco de DCV é aumentado. A1 osteoprotegerina (OPG) é uma citocina da superfamília do receptor do fator de necrose tumoral (TNF) e estudos prévios tem associado o nível sérico e polimorfismos da OPG com maior risco de calcificação vascular, doença coronariana e presença de aneurismas. Desta forma, o objetivo deste1 estudo será avaliar a presença deste biomarcador em pacientes com AT, avaliando sua correlação com características clínicas desta população. Material e Métodos: Trata-se de um estudo transversal a ser1 realizado no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (USP-SP) e no centro co-participante Hospital Universitário Professor Edgard Santos

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
Bairro: Canela **CEP:** 40.110-060
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3646-3524 **Fax:** (71)3646-3450 **E-mail:** cep.hupes@ebserh.gov.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
 PROF. EDGARD SANTOS DA
 UNIVERSIDADE FEDERAL DA
 BAHIA - HUPES/UFBA



Continuação do Parecer: 6.291.630

(HUPES-BA) com pacientes com diagnóstico de Arterite de Takayasu que preenchem os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR). Os dados dos pacientes com AT serão comparados com os dados de indivíduos saudáveis pareados por idade e sexo. Avaliação clínica será realizada através de dados do prontuário e o índice adaptado Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010-A) será usado para avaliação de atividade de doença. Pacientes e controles serão submetidos a coleta laboratorial onde será realizada avaliação dos níveis séricos de OPG - medida por ensaio de imun absorção enzimática (ELISA) e DNA genômico será extraído de leucócitos do sangue periférico por meio do kit Qiagen específico para extração de DNA SNPs no gene OPG (8q24) [1181G> C (rs2073618), 245T> G (rs3134069), 163 A> G (rs3102735) serão analisados dos participantes em busca de associação com calcificação vascular, aneurisma e risco de acometimento coronariano. Este trabalho será utilizado como projeto de doutorado. Trata-se de um estudo transversal a ser realizado no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (USP-SP), tendo como centro co-participante o Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES-BA). Pacientes acompanhados no ambulatório de vasculites destes dois centros e com diagnóstico de Arterite de Takayasu (AT) serão convidados a participar do estudo. Os dados dos pacientes com AT serão comparados com os dados de indivíduos saudáveis pareados por idade e sexo (funcionários ou estudantes dos hospitais convidados a participar). Será realizada avaliação de prontuário para análise de dados clínicos e demográficos e para cálculo do ITAS2010 (escore de atividade doença AT). Também serão avaliados exames de imagem (angioTc e PET-CT) realizados previamente pelos pacientes para análise de vasos acometidos pela doença e quantificação de calcificação vascular. A presença de calcificação vascular será avaliada na aorta ascendente e descendente, suprarrenal e aorta abdominal infrarrenal, tronco celíaco, artéria mesentérica superior e inferior, artérias ilíacas e renais. Para isto será utilizado um software específico para a avaliação de escore de cálcio, o Aquarius Intuition Viewer (Terarecon) Este software calcula um valor numérico em correspondência à quantidade de cálcio presente em um conjunto de imagens. O cálcio será incluído manualmente por um radiologista e posteriormente calculado pelo software. Será coletada amostra de sangue (20ml) para realização de níveis séricos de osteoprotegerina (Osteoprotegerin, ELISA; Biomedica, Viena, Áustria) e também para extração de DNA genômico - o DNA genômico será extraído de leucócitos do sangue periférico por meio do kit Qiagen. Após a extração, as amostras serão armazenadas a -20° C e em seguida polimorfismos no gene OPG (8q24) [1181 G> C (rs2073618), 245T> G (rs3134069), 163 A> G (rs3102735) serão analisados em participantes e controles para avaliar possível associação com calcificação vascular, aneurisma, classificação HATA e acometimento coronariano.

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
Bairro: Canela **CEP:** 40.110-060
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3646-3524 **Fax:** (71)3646-3450 **E-mail:** cep.hupes@ebserh.gov.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
 PROF. EDGARD SANTOS DA
 UNIVERSIDADE FEDERAL DA
 BAHIA - HUPES/UFBA



Continuação do Parecer: 6.291.630

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar associação entre polimorfismo da OPG e maior risco de calcificação vascular, aneurisma e doença coronariana em pacientes com Arterite de Takayasu.

Objetivo Secundário:

Avaliar se existe correlação entre nível sérico de OPG e presença de calcificação vascular, aneurisma e doença coronariana em pacientes com Arterite de Takayasu.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Devido a punção venosa realizada para coleta de 20ml de sangue, podem ocorrer efeitos colaterais da coleta que são raros e de baixo risco como dor, sangramento, hematoma, infecção.

Benefícios:

Possibilidade de identificação de grupo de pacientes com polimorfismo de OPG que tenham maior risco de aneurisma, calcificação vascular e risco cardiovascular. Também avaliação dos níveis séricos de OPG como marcador de doença cardiovascular e possível alvo futuro de tratamento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Tamanho da Amostra no Brasil: 320

Término do estudo: março de 2024

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos apresentados

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Nesta análise, avaliamos as pendências emitidas no parecer anterior, nº 6.267.810, que segue descritas abaixo:

- Do TCLE...

O TCLE deve conter os meios de contato com o pesquisador responsável, visto que o participante de pesquisa (ou seu responsável legal) pode querer orientações, esclarecer dúvidas, ou mesmo

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
Bairro: Canela **CEP:** 40.110-060
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3646-3524 **Fax:** (71)3646-3450 **E-mail:** cep.hupes@ebserh.gov.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
 PROF. EDGARD SANTOS DA
 UNIVERSIDADE FEDERAL DA
 BAHIA - HUPES/UFBA



Continuação do Parecer: 6.291.630

requerer assistência, por exemplo, para uma reação adversa ao tratamento. Faz-se necessário, portanto, o fornecimento de um contato de fácil acesso ao participante de pesquisa, 24 horas por dia, 7 dias por semana, em caso de urgência. De acordo com a Resolução CNS N° 466 de 2012, item IV.5.d, deve constar no TCLE "o endereço e contato telefônico ou outro, dos responsáveis pela pesquisa e do CEP local e da CONEP, quando pertinente". SOLICITA-SE ADEQUAÇÃO.

RESPOSTA: Acrescentado no TCLE as informações solicitadas – item 1C – página 2.

ANÁLISE: O documento do TCLE atualizado não foi encontrado. PENDÊNCIA MANTIDA.

RESPOSTA: Documento apresentado "TCLE_HUPES_29_08_2023.pdf" de 30/08/2023

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

- Pacientes que farão parte do grupo controle poderão ser beneficiados em caso de se verificar alterações genéticas que venham a estar associados com a doença. Desse modo, o TCLE deve esclarecer sobre a forma de acompanhamento e assistência a que terão direito os participantes da pesquisa, no caso de haver benefícios da pesquisa, de acordo o item IV.3.c da Resolução CNS N° 466/2012. SOLICITA-SE ADEQUAÇÃO.

RESPOSTA: "Esclareço que não ocorrerá coleta laboratorial de grupo controle no HUPES, nesta instituição apenas será coletada amostra laboratorial de pacientes com arterite de Takayasu".

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA mediante explicação do pesquisador.

- Segundo a Carta Circular n° 51-SEI/2017-CONEP/SECNS/MS, o TCLE deve possuir apenas uma redação simples, como "li e concordo em participar da pesquisa" ou "declaro que concordo em participar da pesquisa" ao final. Toda e qualquer frase diferente desta não é permitida. SOLICITA-SE ADEQUAÇÃO.

RESPOSTA: Realizada adequação solicitada – página 3.

ANÁLISE: O documento do TCLE atualizado não foi encontrado. PENDÊNCIA MANTIDA.

RESPOSTA: Documento apresentado "TCLE_HUPES_29_08_2023.pdf" de 30/08/2023

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

- Do material biológico...

Segundo a Resolução 441/2011 do CNS, no Artigo 1, item 5 o TCLE deve e informar aos participantes se os dados fornecidos, coletados e obtidos a partir de pesquisas poderão ou não ser utilizados em pesquisas futuras. SOLICITA-SE ADEQUAÇÃO.

RESPOSTA: Acrescentado informação na página 1 – item 1 A. O material coletado será utilizado

Endereço: Rua Augusto Viana, s/n° - 1º Andar
 Bairro: Canela CEP: 40.110-060
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3646-3524 Fax: (71)3646-3450 E-mail: cep.hupes@ebserh.gov.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
 PROF. EDGARD SANTOS DA
 UNIVERSIDADE FEDERAL DA
 BAHIA - HUPES/UFBA



Continuação do Parecer: 6.291.630

apenas para o presente estudo do projeto de pesquisa

ANÁLISE: O documento do TCLE atualizado não foi encontrado. PENDÊNCIA MANTIDA.

RESPOSTA: Documento apresentado "TCLE_HUPES_29_08_2023.pdf" de 30/08/2023

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Apesar de descrito a utilização de materiais biológicos não está descrito adequadamente por quanto tempo e onde será armazenado. O prazo de armazenamento de material biológico humano em Biorrepositório deve estar de acordo com o cronograma da pesquisa correspondente e pode ser autorizado por até dez anos de acordo a Resolução CNS 411/2011. SOLICITA-SE ADEQUAÇÃO.

RESPOSTA: Acrescentado informações solicitadas na página 1 – item 1 A. O material coletado será enviado para a instituição proponente (Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo), onde no laboratório de metabolismo ósseo será realizado a extração de DNA, pesquisa de polimorfismos genéticos relacionados a osteoprotegerina e dosagem sérica de osteoprotegerina. O material ficará armazenado apenas até a conclusão deste estudo.

ANÁLISE: O documento do TCLE atualizado não foi encontrado. PENDÊNCIA MANTIDA.

RESPOSTA: Documento apresentado "TCLE_HUPES_29_08_2023.pdf" de 30/08/2023

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

- Não está claro no TCLE a possibilidade do participante da pesquisa ou do seu representante legal, a qualquer tempo e sem quaisquer ônus ou prejuízos, poder retirar o consentimento de guarda e utilização do material biológico armazenado em Biobanco ou Biorrepositório, valendo a desistência a partir da data de formalização desta. A retirada do consentimento será formalizada por manifestação, por escrito e assinada, pelo participante da pesquisa ou representante legal, cabendo-lhe a devolução das amostras existentes conforme exige a Resolução CNS N° 441 de 2011, item 10. SOLICITA-SE ADEQUAÇÃO.

RESPOSTA: Acrescentado informação na página 1 – item 1 A.

ANÁLISE: O documento do TCLE atualizado não foi encontrado. PENDÊNCIA MANTIDA.

RESPOSTA: Documento apresentado "TCLE_HUPES_29_08_2023.pdf" de 30/08/2023

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

- Segundo a Resolução 441/2011 do CNS, no Artigo 1, item 5 apresenta que deve constar no TCLE, referente à coleta, depósito, armazenamento e utilização de material biológico humano em Biobanco, a formalização por meio deste documento quanto a manifestação expressa do

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
Bairro: Canela **CEP:** 40.110-060
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3646-3524 **Fax:** (71)3646-3450 **E-mail:** cep.hupes@ebserh.gov.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
 PROF. EDGARD SANTOS DA
 UNIVERSIDADE FEDERAL DA
 BAHIA - HUPES/UFBA



Continuação do Parecer: 6.291.630

participante quanto às seguintes alternativas, excludentes entre si: I - necessidade de novo consentimento a cada pesquisa; e II - dispensa de novo consentimento a cada pesquisa. SOLICITA-SE ADEQUAÇÃO.

RESPOSTA: Esclareço que o material coletado não será armazenado em biorrepositório e não será utilizado para outras pesquisas. Acrescentado informação na pagina 1 – item 1 A

ANÁLISE: O documento do TCLE atualizado não foi encontrado. PENDÊNCIA MANTIDA.

RESPOSTA: Documento apresentado "TCLE_HUPES_29_08_2023.pdf" de 30/08/2023

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Segundo a Resolução 441/2011 do CNS, no Artigo 1, item 6 o TCLE referente à coleta, depósito, armazenamento, utilização e descarte de material biológico humano em Biorrepositório deve ser formalizado por meio de TCLE específico para cada pesquisa, se for o caso, conforme preconizado nas resoluções do Conselho Nacional de Saúde (CNS). SOLICITA-SE ADEQUAÇÃO/ESCLARECIMENTOS.

RESPOSTA: "Esclareço que o material coletado não será armazenado em biorrepositório e não será utilizado para outras pesquisas. Acrescentado informação na pagina 1 – item 1 A

ANÁLISE: O documento do TCLE atualizado não foi encontrado. PENDÊNCIA MANTIDA

RESPOSTA: Documento apresentado "TCLE_HUPES_29_08_2023.pdf" de 30/08/2023

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Após nova análise, encaminhamos parecer pela APROVAÇÃO.

Considerações Finais a critério do CEP:

O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12) e deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, completamente assinado.

O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
 Bairro: Canela CEP: 40.110-060
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3646-3524 Fax: (71)3646-3450 E-mail: cep.hupes@ebserh.gov.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
 PROF. EDGARD SANTOS DA
 UNIVERSIDADE FEDERAL DA
 BAHIA - HUPES/UFBA



Continuação do Parecer: 6.291.630

aprovou, aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, a cada 6(seis) meses e ao término do estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_2006670.pdf	30/08/2023 10:28:11		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_HUPES_29_08_2023.pdf	30/08/2023 10:27:40	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Parecer Anterior	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_ CEP_6267810.pdf	29/08/2023 13:56:39	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Parecer Anterior	CARTA_RESPOSTA_01_08_2023.pdf	29/08/2023 13:56:14	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA_29_08_2023.pdf	29/08/2023 13:55:37	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_02_08_23.docx	02/08/2023 19:02:53	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Cronograma	Cronograma_02_08_23.pdf	02/08/2023 19:02:30	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Brochura Pesquisa	Brocura_02_08_23.pdf	02/08/2023 19:02:25	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Outros	DocUnico_SamuelKatsuyuki.pdf	29/05/2023 17:15:54	ADRIANA ISAURA CORREIA	Aceito

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
Bairro: Canela **CEP:** 40.110-060
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3646-3524 **Fax:** (71)3646-3450 **E-mail:** cep.hupes@ebserh.gov.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
 PROF. EDGARD SANTOS DA
 UNIVERSIDADE FEDERAL DA
 BAHIA - HUPES/UFBA



Continuação do Parecer: 6.291.630

Outros	DocUnico_SamuelKatsuyuki.pdf	29/05/2023 17:15:54	CERQUEIRA	Aceito
Outros	Cartarespostapendencias09_08_2022.pdf	09/08/2022 09:53:22	Rosa Maria Rodrigues Pereira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEGrupoControlecomarcacao09_08_2022.doc	09/08/2022 09:52:45	Rosa Maria Rodrigues Pereira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEGrupoControle09_08_2022.doc	09/08/2022 09:52:08	Rosa Maria Rodrigues Pereira	Aceito
Outros	Cartarespostapendencias08072022.pdf	08/07/2022 07:37:20	Rosa Maria Rodrigues Pereira	Aceito
Outros	Cartaemenda31052022.pdf	31/05/2022 14:13:07	Rosa Maria Rodrigues Pereira	Aceito
Outros	Cartarespostapendencias.pdf	02/02/2022 15:32:40	Rosa Maria Rodrigues Pereira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_31_01_22.doc	02/02/2022 15:30:58	Rosa Maria Rodrigues Pereira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoArteriteTakayasu20122021versao limpa.docx	05/01/2022 19:34:48	Rosa Maria Rodrigues Pereira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoArteriteTakayasu20122021.docx	05/01/2022 19:34:05	Rosa Maria Rodrigues Pereira	Aceito
Outros	Termodeusodados.pdf	18/11/2021 07:30:43	Rosa Maria Rodrigues Pereira	Aceito
Outros	Declaracaodeanuenciaoutrainstituicao.pdf	18/11/2021 07:26:42	Rosa Maria Rodrigues Pereira	Aceito
Outros	CartadeaprovacaoConselhoCM.pdf	18/11/2021 07:24:41	Rosa Maria Rodrigues Pereira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
Bairro: Canela **CEP:** 40.110-060
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3646-3524 **Fax:** (71)3646-3450 **E-mail:** cep.hupes@ebserh.gov.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
PROF. EDGARD SANTOS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA
BAHIA - HUPES/UFBA



Continuação do Parecer: 6.291.630

SALVADOR, 11 de Setembro de 2023

Assinado por:
NATANAEL MOURA TEIXEIRA DE JESUS
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
Bairro: Canela **CEP:** 40.110-060
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3646-3524 **Fax:** (71)3646-3450 **E-mail:** cep.hupes@ebserh.gov.br