

Granulomatose com poliangiite: atualização do diagnóstico ao tratamento

Granulomatosis with polyangiitis: updates from diagnosis to treatment

Leonardo Fernandes e Santana¹, Mateus de Sousa Rodrigues², Marylice Pâmela de Araújo Silva³, Rita Marina Soares de Castro Duarte⁴, Orlando Vieira Gomes⁵

Santana LF, Rodrigues MS, Silva MPA, Duarte RMSC, Gomes OV. Granulomatose com poliangiite: atualização do diagnóstico ao tratamento / *Granulomatosis with polyangiitis: updates from diagnosis to treatment*. Rev Med (São Paulo). 2019 maio-jun.;98(3):208-15.

RESUMO: *Introdução:* Granulomatose com poliangiite (GPA) é uma vasculite granulomatosa necrosante pauci-imune que afeta predominantemente pequenos vasos. É uma doença rara, de etiologia multifatorial, e constitui importante diagnóstico diferencial das síndromes pulmão-rim. *Objetivo:* atualizar os principais tópicos acerca da granulomatose com poliangiite, além de trazer perspectivas futuras e avanços no manejo clínico dessa vasculite. *Metodologia:* revisão de literatura realizada em 2018 a partir das publicações dos últimos 5 anos nas bases de dados do PubMed Central® e da SciELO®. *Resultados:* 29 referências bibliográficas selecionadas, das quais: 16 revisões de literatura; 2 revisões sistemáticas; 1 estudo transversal; 2 estudos caso-controle; 6 coortes; 2 consensos atualizados (1 brasileiro de 2017 e 1 internacional de 2017). *Conclusão:* a granulomatose com poliangiite é uma entidade de elevada morbimortalidade, e teve seu algoritmo de tratamento recentemente atualizado, conforme abordado nesta revisão. Novos estudos ainda em andamento para avaliar a eficácia e segurança de novas abordagens terapêuticas.

Descritores: Granulomatose com poliangiite; Anticorpos anticitoplasma de neutrófilos; Vasculite associada a anticorpo anticitoplasma de neutrófilos.

ABSTRACT: *Introduction:* Granulomatosis with polyangiitis (GPA) is a pauci-immune necrotizing granulomatous vasculitis that affects predominantly small vessels. It is a rare disease with a multifactorial etiology and an important differential diagnosis of Pulmonary-renal syndromes. *Objective:* to update the main topics about granulomatosis with polyangiitis, in addition to bringing future perspectives and advances in the clinical management of this vasculitis. *Methodology:* literature review conducted in 2018 from the publications of the last 5 years in PubMed Central® and SciELO® databases. *Results:* 29 selected bibliographical references, of which: 16 literature reviews; 2 systematic reviews; 1 cross-sectional study; 2 case-control studies; 6 cohorts; 2 updated consensuses (1 Brazilian, 2017 and 1 international, 2017). *Conclusion:* granulomatosis with polyangiitis is an entity with high morbidity and mortality, and its treatment algorithm has recently been updated, as discussed in this review. Further studies are underway to evaluate the efficacy and safety of novel therapeutic approaches.

Keywords: Granulomatosis with polyangiitis; Antibodies, antineutrophil cytoplasmic; Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis.

1. Discente de Medicina na Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF), Petrolina, PE. ORCID: 0000-0001-7729-8392. Email: leonardofernandes94@gmail.com.

2. Discente de Medicina na Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF), Petrolina, PE. ORCID: 0000-0003-4664-2351. Email: mateuserem@gmail.com.

3. Médica formada pela UNIVASF, Petrolina, PE. ORCID: 0000-0001-7646-8337. Email: marylice.pamela@gmail.com.

4. Médica Reumatologista. a Residência Médica de Clínica Médica do Hospital Universitário da UNIVASF. Professora efetiva da Disciplina de Reumatologia da UNIVASF, Petrolina, PE. ORCID: 0000-0002-7837-4593. Email: ritinhawww@hotmail.com.

5. Médico Nefrologista. Preceptor da Residência Médica de Clínica Médica do Hospital Universitário da UNIVASF. Professor MSC da Disciplina de Medicina de Urgência da UNIVASF, Petrolina, PE. ORCID: 0000-0001-6324-7594. Email: orlandopetro@msn.com.

Endereço para correspondência: Leonardo Fernandes e Santana. Av. José de Sá Maniçoba, S/N – Centro. Petrolina, PE. CEP: 56304-917. Email: leonardofernandes94@gmail.com.

INTRODUÇÃO

Granulomatose com poliangiíte (GPA) é uma vasculite granulomatosa necrosante pauci-imune que afeta predominantemente pequenos vasos, principalmente nos tratos respiratório superior, inferior e nos rins¹⁻⁵. A prevalência mundial é estimada entre 23,7 e 156,5 casos por milhão de habitantes e possui incidência anual de 3 a 14,4 por milhão^{1,2,6,7}. A idade do diagnóstico se encontra entre 40 e 60 anos, sem diferença de acometimento entre os sexos. A GPA é rara em negros e em crianças^{1,2,6}. A etiologia permanece incerta e provavelmente é multifatorial^{1,8,9}. Agentes infecciosos podem ter participação como gatilho de ativação a doença, através de mimetismos moleculares. Há relatos de ocorrência familiar, com predomínio de associação ao HLA-DP e ao SERPINA^{1,8-10}, porém não se sabe exatamente esta relação com a doença^{1,8-10}. Nos últimos 5 anos, o tratamento tem se consolidado com base em terapia imunossupressora em duas fases indução e manutenção - com melhora substancial da sobrevida e das complicações da GPA.

O objetivo desse trabalho é revisar e atualizar a abordagem diagnóstica e terapêutica da granulomatose com poliangiíte.

METODOLOGIA

Esta é uma revisão de literatura realizada em

2018, entre os meses de março e junho, a partir das publicações dos últimos 5 anos na base de dados do PubMed Central® e da SciELO®. A pesquisa utilizou o descritor “*Granulomatosis with Polyangiitis*” e os qualificadores: “*Analysis*”, “*Complications*”, “*Diagnosis*”, “*Enzymology*”, “*Epidemiology*”, “*Etiology*”, “*Immunology*”, “*Mortality*”, “*Pathology*”, “*Physiology*”, “*Physiopathology*”, “*Statistics and numerical data*” e “*Therapy*”. Todos os qualificadores foram associados ao descritor a partir do operador booleano “OR”. Foram encontrados 6149 resultados e, em seguida, aplicados os filtros: “*Review*”, “*Clinical Trial*”, “*Meta-Analysis*”, “*Systematic Reviews*”, “*Multicenter Study*”, “*Full text*”, “*published in the last 5 years*” e “*Humans*”. Com a aplicação dos filtros, o resultado foi reduzido a 143 itens. Desses, 26 artigos foram selecionados a partir da análise do *abstract* de cada um dos 143. Três referências clássicas foram adicionadas apesar de não entrarem no filtro dos últimos 5 anos, pela importância de seus conteúdos. A pesquisa na SciELO® foi realizada para incluir mais estudos brasileiros, utilizado o descritor “*Granulomatose com Poliangiíte*”. Foram encontrados 7 resultados, os quais foram reduzidos a 3 com a aplicação dos filtros “*Brasil*” e “*Reumatologia*”. Filtros de ano de publicação não foram utilizados na seleção de artigos brasileiros pela pouca produção/atualização científica acerca do presente tema em nosso meio. O fluxograma da pesquisa está representado na Figura 1.

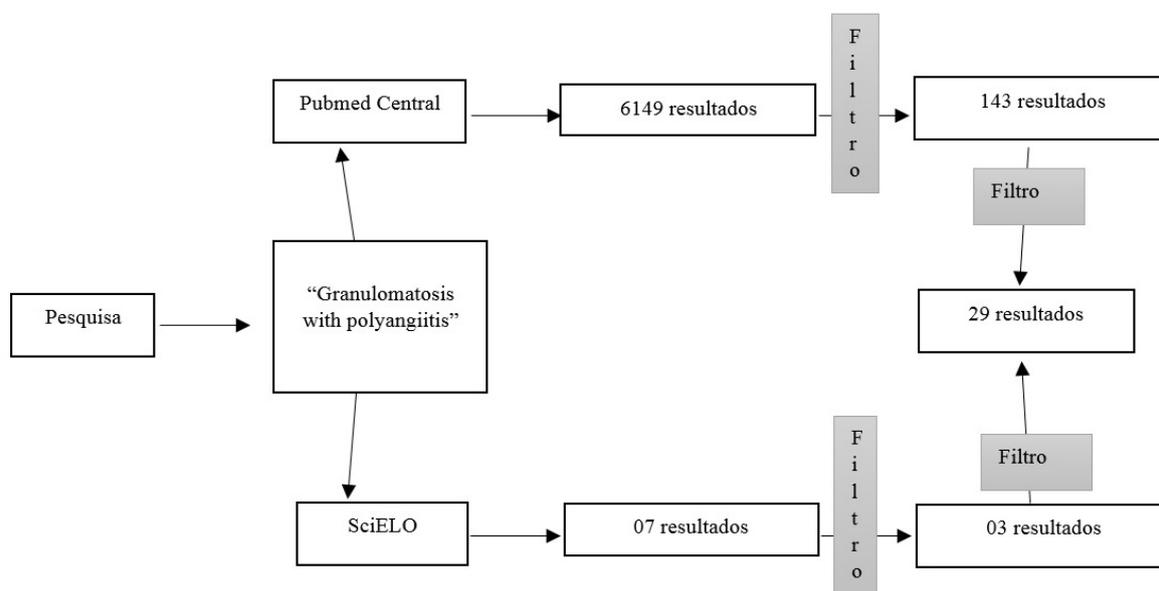


Figura 1. Fluxograma da pesquisa bibliográfica

RESULTADOS

Dentre os resultados obtidos na pesquisa, foram selecionadas 29 referências bibliográficas. Destas, 16 são revisões de literatura; 2 são revisões sistemáticas; 1 é

um estudo transversal; 2 são estudos caso-controle; 6 são coortes; 2 são consensos atualizados (1 brasileiro de 2017 e 1 internacional de 2017).

DISCUSSÃO

Manifestações clínicas

Manifestações constitucionais como febre, astenia, perda ponderal, cefaleia e mialgias são frequentes, mas não são específicos da doença^{1,2}. Mialgias e artralguas estão presentes em 50-67% dos pacientes com GPA. Artrite franca é incomum^{2,11}. As principais manifestações clínicas da GPA estão representadas na Figura 2. As manifestações renais comumente precedem as extra-renais. Cerca de 20% dos pacientes apresentam doença renal no momento do diagnóstico, enquanto 80% desenvolverão, ao longo da evolução da doença, glomerulonefrite com queda na taxa de filtração glomerular (TFG) e hematúria^{2,11}. O acometimento mais típico é a glomerulonefrite segmentar focal necrosante com proliferação extracapilar e formação de crescentes pauci-ímmunes, cursando com micro-hematúria e proteinúria^{1,2}. O acometimento renal tende a ser assintomático, mas pode evoluir como principal fator de pior prognóstico na GPA².

Lesões nasais, faríngeas e no ouvido estão presentes em mais de 70% dos pacientes com GPA ao diagnóstico. O envolvimento dos seios paranasais é a manifestação mais comum da GPA, e pode ser o único marco nas formas localizadas¹. Obstrução nasal com hiposmia ou anosmia e presença de crostas, frequentemente são os primeiros achados da vasculite^{1,2,9}. O envolvimento auditivo ocorre em 25 a 40% dos pacientes^{1,2}. O envolvimento oral ocorre em 10% dos pacientes².

Os pulmões são acometidos em 50-90% dos pacientes, com envolvimento parenquimatoso, bronquial e pleural^{1,2,11,13}. As formas mais comuns são hemorragia alveolar e nódulos parenquimatosos¹. Os nódulos são o achado radiológico mais comum na doença pulmonar e, se não tratados, evoluem com escavações em 35-50% dos pacientes². Os acometimentos mais graves são estenose subglótica, traqueal, ou endobronquial, encontrados em 16% dos casos^{2,12}.

As lesões mais características do acometimento mucocutâneo são as púrpuras vasculares em membros inferiores, descritas em 40-50% dos casos. Nódulos subcutâneos, pioderma gangrenoso, gengivites em framboesa e ulceração oral e/ou genital também são comuns^{1,11}. O acometimento oftalmológico ocorre em 14-60% dos casos, e está relacionado com a forma generalizada em 20-50% dos casos^{1,2,5}. Neuropatia óptica isquêmica, edema do nervo óptico, atrofia óptica e perda da visão uni ou bilateral podem ocorrer em até 60% dos pacientes².

Histopatologia

As áreas necróticas são basofílicas com formações granulomatosas irregulares e bordas serpiginosas cercadas por células fagocíticas gigantes. Há necrose fibrinoide nas paredes de pequenos e médios vasos com infiltrado de inflamação crônica^{2,15}. No caso da glomerulonefrite, há pouco ou nenhum depósito de imunoglobulinas e de complemento na parede vascular (pauci-ímmune)^{2,8,9,15,16}.

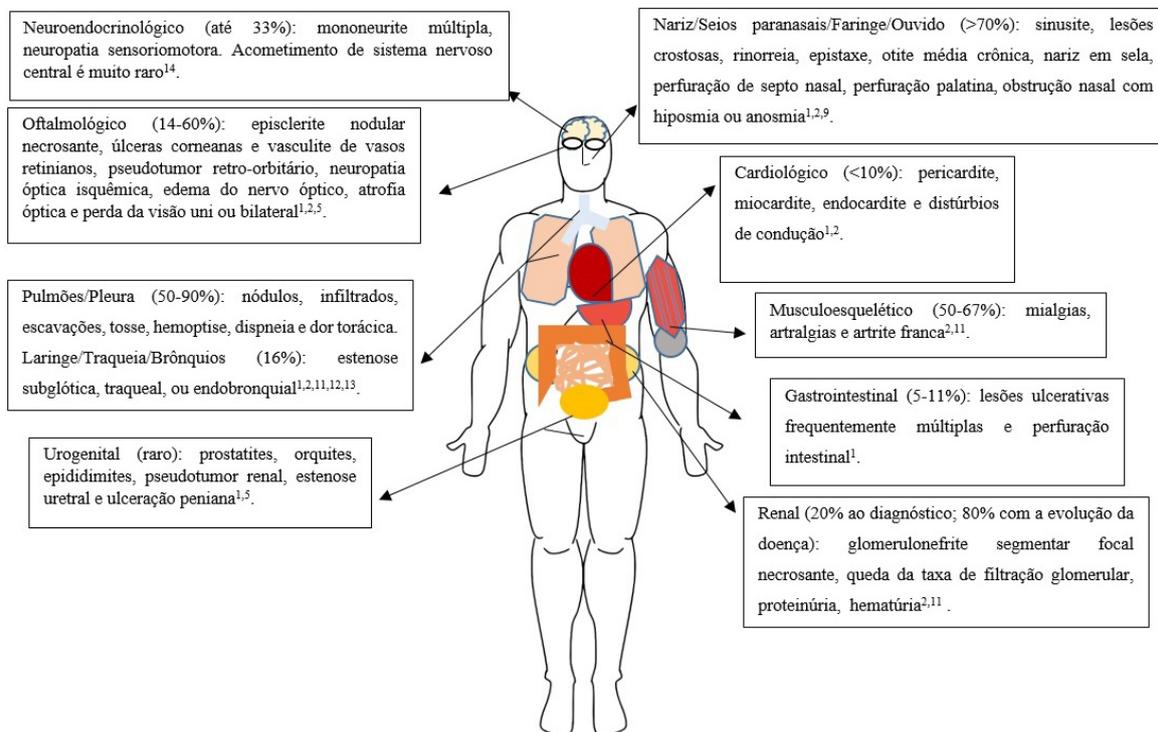


Figura 2. Manifestações clínicas da GPA por sistema e frequência de apresentação

Diagnóstico

Sinusite, nódulos pulmonares e glomerulonefrite compõem uma tríade altamente sugestiva de GPA. Os exames laboratoriais são inespecíficos, e podem revelar anemia de doença crônica, aumento de marcadores de atividade inflamatória como a velocidade de hemossedimentação e a proteína C-reativa, leucocitose ou leucopenia, trombocitose e aumento de creatinina sérica. Linfopenia é um marcador de atividade de doença nos casos de GPA ANCA (anticorpos anticitoplasma de neutrófilos) negativos. Anemia de doença crônica ocorre em até 50% dos casos, mas pode ocorrer anemia hemolítica². Os Autoanticorpos ANCA, principalmente o c-ANCA estão presentes na maioria dos casos. Entretanto, nem todos os pacientes com GPA parecem ter ANCAs¹⁷. Em 1990 o *American College of Rheumatology* (ACR)¹¹ publicou os seguintes critérios diagnósticos:

1. Infiltrado nasal ou oral: úlceras orais, rinorreia purulenta ou hemorrágica;

2. Anormalidades em radiografia de tórax: nódulos, escavações, infiltrados pulmonares fixos;

3. Anormalidades em sedimento urinário: hematúria microscópica com ou sem cilindros hemáticos;

4. Inflamação granulomatosa: presença de inflamação granulomatosa observada em histopatologia de parede arterial ou em região perivascular.

A presença de 2 critérios confere uma sensibilidade de 88,2% e especificidade de 92% para o diagnóstico de GPA. A positividade de achados característicos de GPA no estudo histopatológico varia de acordo com o sítio de biópsia (Quadro 1).

Quadro 1. Frequência de achados histopatológicos característicos de GPA de acordo com o sítio de biópsia¹⁸

Sítio	Positividade
Rins	85–91,5%
Vias aéreas superiores	68,4%
Pulmão (céu aberto)	89–91%
Pulmão (transbrônquica)	12%

Fonte: Langford CC. Clinical features and diagnosis of small-vessel vasculitis. *Clin J Med.* 2012;79(Suppl 3):S3-7. doi: 10.3949/cejm.79.s3.01

Mais recentemente, o grupo europeu EMA (*European Medicines Agency*)¹⁹ publicou critérios que sugerem o diagnóstico na ausência de biópsia, sendo necessários todos os seguintes critérios:

1. Via aérea inferior: radiografia evidenciando nódulos, escavações ou infiltrados pulmonares por mais de um mês ou estenose brônquica;

2. Via aérea superior: úlceras nasais, secreção

nasal purulenta ou hemorrágica por mais de 1 mês, sinusite crônica, otite média ou mastoidite por mais de 3 meses, tumor ou infiltrado retro-orbital, estenose subglótica ou deformidades do septo nasal;

3. Glomerulonefrite: hematúria associada a cilindros celulares ou > 10 hemácias dismórficas por campo ou hematúria 2+ ou proteinúria 2+;

4. ANCA positivo.

Classificação da gravidade

Segundo a classificação do EUVAS (*European Vasculitis Study*), a doença pode ser categorizada em: localizada, sistêmica inicial, generalizada, grave e refratária⁴. A forma localizada manifesta-se primariamente com envolvimento de ouvido, nariz e garganta, é limitada ao trato respiratório superior e inferior sem envolvimento sistêmico ou sintomas constitucionais^{1,4,11,20}. A forma sistêmica inicial pode acometer qualquer órgão ou sistema, sem conferir risco de dano irreversível a órgãos ou risco de morte.⁴ As recaídas são menos comuns em relação à forma localizada¹. A forma generalizada é caracterizada pelo risco à função renal ou de outros órgãos, com creatinina sérica < 5,6 mg/dL. A forma grave consiste em insuficiência renal ou de outros órgãos, com creatinina sérica > 5,6 mg/dL. A forma refratária é definida como doença progressiva e irresponsiva à terapia com glicocorticoides e ciclofosfamida.¹

Tratamento

O tratamento inicial é baseado no de risco de dano permanente a órgãos, risco de morte ou insuficiência renal e hemorragia pulmonar rapidamente progressivas.⁴ Atualmente, é realizado em duas fases. A primeira é a fase de indução, que objetiva a remissão da doença. A segunda fase é a de manutenção, responsável por manter a remissão da doença e um baixo risco de recaída no paciente^{1,4}. A Figura 3 sugere uma abordagem terapêutica para o paciente com GPA baseada no último consenso brasileiro⁴.

Terapia de indução

Corticoides

Recomenda-se a combinação de corticosteroides sistêmicos com outras drogas imunossupressoras^{20,21}. Nesse caso, prednisona ou prednisolona 0,5 a 1mg/kg/dia (dose máxima de 80mg/dia) pode ser utilizada por 1 a 4 semanas. A indução com corticoides deve durar um mínimo de 6 meses, podendo se estender até 2 anos (média de 8 meses)⁴. Para casos graves e refratários, a corticoterapia oral deve ser precedida por pulsoterapia com 15 mg/kg/dia (dose máxima de 1g por pulso) de metilprednisolona por 1 a 3 dias consecutivos (dependendo da gravidade do quadro e do perfil cardiovascular do

paciente)^{1,4,21}. As recomendações brasileiras para o desmame são: redução de 10 mg a cada 2 ou 4 semanas até 20 mg/dia. Em seguida, a redução deverá ser de 2,5 a 5,0 mg a cada 2 a 4 semanas até a retirada completa do corticosteroide⁴.

Ciclofosfamida

Ciclofosfamida (CYC) modificou a história natural da GPA com melhora na sobrevida e na resposta ao tratamento^{1,4,22,23}. É indicada na fase de indução na doença generalizada ou com risco de dano permanente a órgãos ou risco de morte. A duração da terapia de indução com ciclofosfamida varia de 3 a 6 meses, sendo desencorajado seu uso por tempo mais prolongado para evitar eventos adversos do acúmulo da droga no organismo⁴. Os pacientes com GPA ativa podem ser tratados com a CYC oral a uma dose de 2 mg/kg/dia (dose máxima de 200mg/dia) ou com CYC intravenosa em pulsos a uma dose de 15 mg/kg (máximo de 1,2g por pulso)⁴. Os pulsos são realizados 3 vezes no primeiro mês com um intervalo de 2 semanas entre eles, e então a cada 3 semanas por 3 a 6 meses (ou até que a remissão seja obtida)⁴. O estudo CYCLOPS (ciclofosfamida oral *versus* em pulso) não mostrou diferença na eficácia entre a ciclofosfamida oral e a intravenosa em relação ao tempo para atingir a remissão e à quantidade de pacientes que obtiveram remissão completa¹⁷. Todavia, a CYC oral esteve mais associada a leucopenia devido a maior dose cumulativa da indução com CYC oral⁴. Uma vez atingida a remissão, a CYC deverá ser substituída por terapia de manutenção menos tóxica⁴. Os efeitos adversos da CYC são: cistite hemorrágica, mielotoxicidade, risco aumentado de câncer e infecções graves. A dose deve ser ajustada de acordo com a idade e a função renal^{1,4,6}.

Metotrexato

O metotrexato (MTX) de 20-25 mg/semana pode ser utilizado na indução da remissão nas formas localizada ou sistêmica inicial da doença. Induz de forma semelhante à CYC nos casos leves, porém apresenta mais recidivas em 18 meses. Deve ser mantido por pelo menos 18 meses para reduzir as recidivas. Há recomendação de redução em 50% de dose de MTX em pacientes com TFG entre 10-50 mL/min e não pode ser utilizado na doença renal terminal (TFG < 10 mL/min)^{1,4}.

Rituximabe

Dois ensaios clínicos randomizados (RITUXVAS e RAVE) mostraram eficácia e segurança similares entre o rituximabe (RTX) e a ciclofosfamida na indução da remissão da GPA em 12 meses e 6 meses, respectivamente^{4,21,24,25}. O RTX mostrou-se superior à CYC no subgrupo de pacientes com recidivas e refratariedade. O RTX é utilizado na dose de 375 mg/m²/semana por 4

semanas consecutivas^{1,4,22}.

Nos casos de infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) ou pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), os pacientes só devem ser tratados com RTX com terapia antiviral concomitante e acompanhamento com infectologista⁴. Sempre que possível os candidatos ao uso de RTX deverão receber a vacinação anual para influenza pelo menos 3 semanas antes da infusão do RTX, assim como as vacinas contra pneumococos e HBV. Os níveis séricos basais de imunoglobulinas e a contagem de células B no sangue periférico devem ser realizadas antes e após a infusão de RTX (4-6 meses depois de cada administração) para avaliar a necessidade de reposição de imunoglobulina (IGIV). Quando houver hipogamaglobulinemia grave (IgG < 500 mg/dL) e complicações infecciosas recorrentes, a reposição com IGIV será necessária na dose de 0,2-0,4 g/kg/dia, a cada 3-4 semanas, com a finalidade de manter a concentração sérica de IgG acima de 500 mg/dL. A retirada do RTX é considerada caso o paciente apresente IgG sérica abaixo de 500 mg/dL de modo persistente ou infecções graves recorrentes⁴.

Plasmaférese

É indicada na glomerulonefrite rapidamente progressiva e creatinina sérica > 5,8 mg/dL⁴. Há melhora da sobrevida renal quando associada a glicocorticoides e CYC, sendo prescrita em 7 sessões realizadas em dias alternados com uma troca de 60 mL/kg/sessão. A reposição de volume deve ser feita com 5% de albumina e, ocasionalmente, com plasma fresco congelado no fim de cada procedimento, para repor os fatores de coagulação⁴. Quando comparada à CYC, a plasmaférese, em um ano, diminuiu o risco de insuficiência renal terminal (19% x 43%)¹. O estudo PEXIVAS fornecerá novas evidências em relação aos benefícios da plasmaférese em pacientes com GPA com envolvimento renal e função renal diminuída e/ou hemorragia alveolar⁴.

Imunoglobulina IV

A IGIV em dose imunomoduladora (2g/kg divididos em 2-5 dias) é utilizada na terapia de indução nos pacientes com GPA infectados que persistem com a doença e são refratários ao tratamento com glicocorticoides e CYC, em pacientes com atividade persistente da vasculite e naqueles com contraindicações à CYC e ao RTX⁴.

Terapia de manutenção

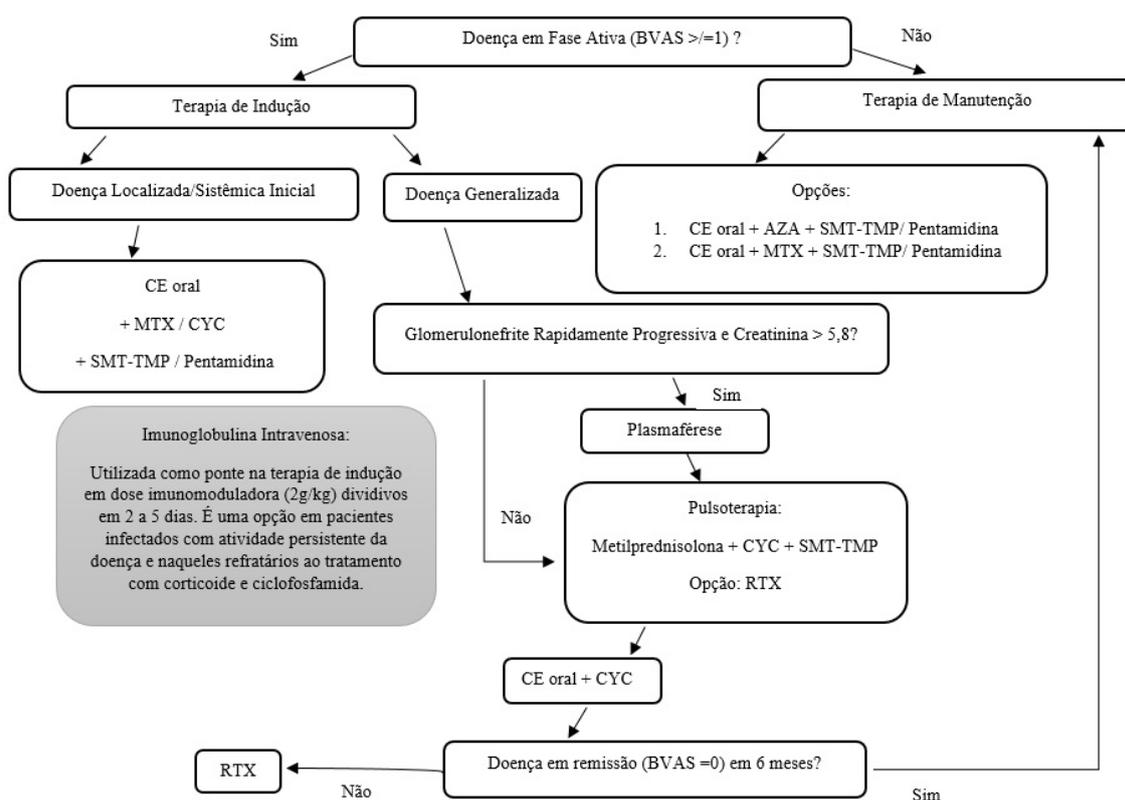
O tratamento é feito pela combinação de corticoterapia oral com azatioprina (AZA) 2mg/kg/dia ou MTX (20-25mg/semana), ambos com eficácia semelhante¹⁷. O uso da AZA apresenta risco de leucopenia. O RTX apresentou menores taxas de recaídas quando

comparado à AZA em 28 e 44 meses após o início da fase de manutenção (18,2% x 51,9%) de acordo com o *French Group for the Study of Vasculitis* (GFEV)^{1,22,26,27}. Não há consenso sobre a dose de manutenção do RTX²⁶.

Tratamento da estenose subglótica

Na remissão, a 1ª linha de tratamento é a

dilatação intratraqueal mecânica associada à injeção intralesional de corticoide de longa duração. Antes da dilatação intratraqueal, a injeção intralesional é feita com metilprednisolona 40-120 mg em quatro quadrantes na submucosa do anel estenótico. Casos refratários ou graves de estenose subglótica exigem cirurgia aberta^{4,23}.



Legendas: CE: corticoterapia; AZA: azatioprina; SMT-TMP: sulfametoxazol-trimetoprim; MTX: metotrexato; CYC: ciclofosfamida; RTX: rituximabe.

Figura 3. Sugestão de abordagem terapêutica da granulomatose com poliangiite

Cuidados associados ao tratamento

Vacinação: deve ser realizada, sempre que possível, antes do início do tratamento imunossupressor.

Sulfametoxazol/trimetoprim (SMT-TMP): é utilizado na dose de 400mg/80mg/dia ou 800mg/160 mg 3 vezes por semana para a prevenção de recidivas e de infecções por *Pneumocystis jirovecii*^{1,4,28}. Pacientes com menos de 300 linfócitos/mm³ também devem receber o SMT-TMP profilático⁴. Nos casos de insuficiência renal terminal ou alergia à sulfá, a pentamidina inalatória pode ser usada na dose de 300mg/mês⁴.

Evolução da doença e prognóstico

A GPA está quase sempre associada a desfechos fatais na ausência de tratamento adequado (mortalidade em 1 ano > 80%)^{3,11}. Atualmente a taxa de mortalidade

em 5 anos é < 20% quando adequadamente tratada³. Nos primeiros 2 anos, até 25% dos pacientes apresentam recaídas⁷. Esse número se eleva para mais de 50% em 5 anos¹. As recaídas são mais frequentes nas formas localizadas. A atividade de doença na GPA é avaliada pela terceira versão do BVAS (*Birmingham Vasculitis Activity Score*) e o BVAS-WG⁴. Foi relatado risco de recaídas sete vezes maior em pacientes que são portadores crônicos de *Staphylococcus aureus* na mucosa nasal². O rápido desmame da corticoterapia ou a má adesão ao tratamento são outros preditores de recaídas².

O estudo WEGENT não mostrou grandes diferenças de sobrevida em 10 anos entre grupos tratados com AZA (75,1%) e com o MTX (79,9%) na fase de manutenção²⁹. Pelo menos uma recaída ocorreu em 60% dos pacientes do grupo tratado com AZA e em 54% dos pacientes do grupo tratado com MTX antes de completados os 10 anos

de seguimento do estudo. A primeira recaída ocorreu após o término da fase de manutenção em 81,6% dos pacientes tratados com AZA e em 88,2% dos pacientes tratados com MTX²⁹. O principal fator prognóstico da doença se encontra no envolvimento renal da vasculite, de modo que a TFG inicial é um importante parâmetro para avaliar a gravidade da GPA¹. A presença de lesões de ouvido, nasais e faríngeas, são preditores de bom prognóstico¹. As maiores causas de mortalidade nos pacientes com GPA são as infecções (32%) e a falência renal (18%)¹. A sobrevivência em 10 anos está em torno de 80%, na vigência de terapia adequada, quando os rins não estão envolvidos, e de 40% quando há envolvimento renal^{1,2,11,29}.

Perspectivas futuras

O estudo RITAZAREM irá oferecer resultados de uma terapia de manutenção com o RTX após uma indução com a mesma droga. O estudo MAINRITSAN

2 vai comparar a terapia de manutenção com doses fixas de 500 mg de RTX a cada 6 meses em relação ao tratamento baseado na monitorização dos linfócitos B e da concentração sérica de ANCA. Outros agentes biológicos como o Abatacept (estudo ABROGATE) e o Belimumab (estudo BREVAS) estão atualmente sendo estudados para o tratamento de vasculites associadas ao ANCA².

CONCLUSÃO

A granulomatose com poliangiite ainda é uma entidade nosológica de elevada morbimortalidade, e teve seu algoritmo de tratamento recentemente atualizado, conforme abordado nesta revisão. Novos estudos ainda em estágio em andamento para avaliar a eficácia e segurança de novas abordagens terapêuticas, como a plasmaférese em pacientes com hemorragia alveolar e a terapia de manutenção com o rituximabe.

Participação dos autores: *Leonardo Fernandes e Santana:* elaboração da ideia, redação do texto, revisão, edição e submissão à revista. *Mateus de Sousa Rodrigues:* redação do texto, revisão, edição e submissão à revista. *Marylice Pâmela de Araújo Silva:* redação do texto, revisão, edição e submissão à revista. *Rita Marina Soares de Castro Duarte:* orientadora em todas as fases. *Orlando Vieira Gomes:* co-orientador em todas as fases.

REFERÊNCIAS

1. Comarmond C, Cacoub P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): clinical aspects and treatment. *Autoimmun Rev.* 2014;13(11):1121-5. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.017.
2. Almouhawi HA, Leao JC, Fedele S, Porter SR. Wegener's granulomatosis: a review of clinical features and an update in diagnosis and treatment. *J Oral Pathol Med.* 2013;42(7):507-16. doi: 10.1111/jop.12030.
3. Basu N, McClean A, Harper L, Amft EN, Dhaun N, Luqmani RA, et al. Explaining fatigue in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(9):1680-5. doi: 10.1093/rheumatology/ket191.
4. Souza AWS; Calich AL; Mariz HA; Ochtrop MLG; Bacchiega ABS; Ferreira GA, et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia para a terapia de indução para vasculite associada a ANCA. *Rev Bras Reumatol.* 2017;55(supl. 2):s484-96. doi: https://doi.org/10.1016/j.rbr.2017.05.0025.
5. Cocho L, Gonzalez-Gonzalez LA, Molina-Prat N, Doctor P, Sainz-de-la-Maza M, Foster CS. Scleritis in patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener). *Br J Ophthalmol.* 2016;100(8):1062-5. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307460.
6. Alba MA, Moreno-Palacios J, Beca S, Cid MC. Urologic and male genital manifestations of granulomatosis with polyangiitis. *Autoimmun Rev.* 2015;14(10):897-902. doi: 10.1016/j.autrev.2015.05.012.
7. Cornec D, Cornec-Le Gall E, Fervenza FC, Specks U. ANCA-associated vasculitis - clinical utility of using ANCA specificity to classify patients. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(10):570-9. doi: 10.1038/nrrheum.2016.123.
8. Csernok E, Gross WL. Current understanding of the pathogenesis of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Expert Rev Clin Immunol.* 2013;9(7):641-8. doi: 10.1586/1744666X.2013.811052.
9. D'Anza B, Langford CA, Sindwani R. Sinusoidal imaging findings in granulomatosis with polyangiitis (Wegener granulomatosis): a systematic review. *Am J Rhinol Allergy.* 2017;31(1):16-21. doi: 10.2500/ajra.2017.31.4408.
10. Elefante E, Monti S, Bond M, Lepri G, Quartuccio L, Talarico R, et al. One year in review 2017: systemic vasculitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(1 Suppl 103):5-26. Available from: <https://www.clinexprheumatol.org/article.asp?a=11676>.
11. Greco A, Marinelli C, Fusconi M, Macri GF, Gallo A, De Virgilio A, et al. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2016;29(2):151-9. doi: 10.1177/0394632015617063.
12. Pakalniskis MG, Berg AD, Policeni BA, Gentry LR, Sato Y, Moritani T, et al. The many faces of granulomatosis with polyangiitis: a review of the head and neck imaging manifestations. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;205(6):W619-29. doi: 10.2214/AJR.14.13864.
13. Mahmoud S, Ghosh S, Farver C, Lempel J, Azok J, Renapurkar RD. Pulmonary Vasculitis: Spectrum of Imaging Appearances. *Radiol Clin North Am.* 2016;54(6):1097-118. doi: 10.1016/j.rcl.2016.05.00714.
14. Taniguchi Y, Chikuda H, Oshima Y, Ohya J, Matsubayashi Y, Morikawa T, et al. Thoracic intradural extramedullary lesions causing progressive myelopathy as an initial

- manifestation of granulomatosis with polyangiitis: a case report and review of literature. *J Spinal Cord Med.* 2017;40(1):122-5. doi: 10.1080/10790268.2016.1173319.
15. Ramirez GA, Della-Torre E, Campochiaro C, Bozzolo E, Berti A, Praderio L, et al. Juxta-vertebral lesions in granulomatosis with polyangiitis. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(3):356-60. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.07.009
 16. El-Zammar OA, Katzenstein AA. Pathological diagnosis of granulomatous lung disease: a review. *Histopathology.* 2007;50:289-310. doi: 10.1111/j.1365-2559.2006.02546.x.
 17. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2012;65:1-11. doi: 10.1002/art.37715.
 18. Langford C Cleve. Clinical features and diagnosis of small-vessel vasculitis. *Clin J Med.* 2012;79(Suppl 3):S3-7. doi: 10.3949/cjcm.79.s3.01.
 19. Falk RJ, Merkel PA, King TE. Clinical manifestations and diagnosis of granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *UpToDate.* 2018.
 20. Sada KE, Yamamura M, Harigai M, Fujii T, Takasaki Y, Amano K, et al. Different responses to treatment across classified diseases and severities in Japanese patients with microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis: a nationwide prospective inception cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:305. doi: 10.1186/s13075-015-0815-y.
 21. Keller SF, Miloslavsky EM. Corticosteroids in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016;42(1):91-101, viii. doi: 10.1016/j.rdc.2015.08.010.
 22. Maritati F, Alberici F, Oliva E, Urban ML, Palmisano A, Santarsia F, et al. Methotrexate versus cyclophosphamide for remission maintenance in ANCA-associated vasculitis: a randomised trial. *PLoS One.* 2017;12(10):e0185880. doi: 10.1371/journal.pone.0185880
 23. Terrier B, Dechartres A, Girard C, Jouneau S, Kahn JE, Dhote R, et al. Granulomatosis with polyangiitis: endoscopic management of tracheobronchial stenosis: results from a multicentre experience. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(10):1852-7. doi: 10.1093/rheumatology/kev129
 24. Jones RB, Furuta S, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomised trial. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1178-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206404.
 25. Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM, Lu N, Merkel PA, Spiera R, et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6):1166-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208073.
 26. Singer O, McCune WJ. Update on maintenance therapy for granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2017;29(3):248-53. doi: 10.1097/BOR.0000000000000382.
 27. Bossuyt X, Cohen Tervaert JW, Arimura Y, Blockmans D, Flores-Suarez LF, Guillevin L, et al. Position paper: Revised 2017 international consensus on testing of ANCA in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(11):683-92. doi: 10.1038/nrrheum.2017.140.
 28. Guidelli GM, Tenti S, Pascarelli NA, Galeazzi M, Fioravanti A. Granulomatosis with polyangiitis and intravenous immunoglobulins: a case series and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2015;14(8):659-64. doi: 10.1016/j.autrev.2015.03.005.
 29. Puechal X, Pagnoux C, Perrodeau E, Hamidou M, Boffa JJ, Kyndt X, et al. Long-term outcomes among participants in the WEGENT Trial of remission-maintenance therapy for granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) or microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(3):690-701. doi: 10.1002/art.39450.
- Recebido: 11.03.19
Aceito: 20.03.19