

BMJ Best Practice

Granulomatose com poliangiite

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
Prevenção	6
Diagnóstico	7
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	13
Anamnese e exame físico	13
Exames diagnóstico	15
Diagnóstico diferencial	18
Critérios de diagnóstico	21
Tratamento	22
Abordagem passo a passo do tratamento	22
Visão geral do tratamento	25
Opções de tratamento	28
Novidades	49
Acompanhamento	50
Recomendações	50
Complicações	51
Prognóstico	53
Diretrizes	54
Diretrizes de tratamento	54
Recursos online	55
Referências	56
Imagens	61
Aviso legal	62

Resumo

- ◇ O teste do anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) pode ajudar no diagnóstico, mas não é confiável para monitorar a atividade da doença.
- ◇ A indução da remissão era tradicionalmente alcançada com o uso de ciclofosfamida e de corticosteroides em altas doses. O metotrexato pode substituir bem a ciclofosfamida na granulomatose com poliangiite (anteriormente conhecida como granulomatose de Wegener) que não oferece risco imediato à vida ou aos órgãos. A remissão pode ser mantida com o uso de doses baixas de corticosteroides e azatioprina ou metotrexato. Foi demonstrada a eficácia e segurança de rituximabe como uma alternativa à ciclofosfamida para indução da remissão na doença grave, especialmente no contexto de recidiva. No entanto, o momento e a dosagem ideais para manutenção da remissão não foram claramente definidos, e ainda há questões sobre o perfil de segurança em longo prazo de rituximabe nessa população.
- ◇ Em geral, com tratamento adequado, os pacientes conseguem uma sobrevida prolongada com uma evolução crônica da recidiva. A maioria dos pacientes desenvolve morbidade relacionada à doença e/ou ao tratamento durante a evolução de suas enfermidades.
- ◇ O manejo em longo prazo requer uma avaliação cuidadosa da atividade da doença e o uso criterioso das terapias imunossupressoras, enfatizando a importância do encaminhamento a centros especializados e do tratamento multidisciplinar encontrado neles.

Definição

A granulomatose com poliangiite (conhecida anteriormente como granulomatose de Wegener) é uma vasculite sistêmica que envolve, em geral, os pequenos e médios vasos. Embora qualquer órgão possa ser atingido, a tríade clássica consiste no comprometimento do trato respiratório superior e inferior e em glomerulonefrite pauci-imune. É comum também o comprometimento cutâneo, ocular, musculoesquelético e dos tecidos do sistema nervoso periférico.

Epidemiologia

A prevalência e a incidência de granulomatose com poliangiite (GPA; anteriormente conhecida como granulomatose de Wegener) variam consideravelmente entre países. Nos EUA, foi relatada uma prevalência de 3 para cada 100,000 indivíduos, embora esse número provavelmente seja subestimado, já que o estudo foi baseado em altas hospitalares.[1] Taxas mais altas foram relatadas na Escandinávia, com uma prevalência de 160 por milhão na Suécia.[2]

A GPA pode ocorrer em qualquer idade. A idade média de início na maioria das séries está entre 40 e 60 anos, com distribuição aproximadamente igual entre os sexos. Ela é mais comum em pessoas brancas, mas também pode ocorrer em outros grupos raciais e étnicos. Os estudos escandinavos sugeriram uma incidência crescente, embora isso provavelmente se deva, pelo menos em parte, à melhora no diagnóstico. A incidência parece aumentar em todas as latitudes.[3] [4]

Etiologia

A etiologia de granulomatose com poliangiite (GPA; anteriormente conhecida como granulomatose de Wegener) é pouco compreendida.[5] Uma etiologia imunológica não infecciosa foi proposta, com base em diversos fatores:

- presença de anticorpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) na maioria dos casos
- achados in vitro de suporte
- falta de evidência sugestiva de agente causador infeccioso
- associação com outras doenças autoimunes (especialmente doença autoimune tireoidiana)
- resposta à terapia imunossupressora.

Embora o risco de GPA em parentes de primeiro grau seja, em geral, baixo, é indiscutível que fatores genéticos possam ser importantes.[6] Um estudo de associação genômica ampla demonstrou uma associação entre a antiproteinase 3 ANCA e HLA-DP, alfa 1-antitripsina e proteinase 3.[7] Sílica, metais pesados e outros produtos químicos foram propostos como possíveis gatilhos ambientais, mas nenhuma ligação foi definitivamente comprovada.[8] Flutuações anuais e variações sazonais na incidência da doença sugerem uma possível influência de infecções como fator desencadeante da doença, mas essas observações não são consistentes entre os estudos e ainda não foram identificados agentes infecciosos específicos.[8] Embora o carregamento nasal de *Staphylococcus aureus* possa ser um fator de risco para recidiva da doença em pacientes com GPA já estabelecida, não foi claramente demonstrado que a erradicação do *S. aureus* reduza o risco de recidiva.[9]

Fisiopatologia

Em geral, a granulomatose com poliangiíte (GPA) tem como alvos as artérias de pequeno e médio calibres e as arteríolas. Inflamação granulomatosa e vasculite são as características histopatológicas marcantes da doença. Também pode ser observada formação evidente de granuloma. A inflamação necrosante é característica. Quando há necrose em uma grande área confluenta (geralmente observada em biópsia pulmonar a céu aberto), essa pode ser descrita como uma necrose geográfica. Em geral, imunofluorescência e microscopia eletrônica dos tecidos afetados revelam poucos imunodepósitos, ou nenhum. Nos rins, essa condição é chamada de glomerulonefrite pauci-imune. Essa característica ajuda a distinguir a GPA de outras inflamações sistêmicas, como o lúpus eritematoso sistêmico (LES) e a endocardite infecciosa, nas quais se espera o depósito de imunocomplexos.

A associação de anticorpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) com a GPA foi observada há mais de 20 anos.^[10] Existem algumas evidências sugestivas de que os ANCAs podem estar envolvidos na patogênese da doença, embora isso não tenha sido claramente estabelecido.^[5] O próprio sistema imunológico também tem implicação: células T estão envolvidas na formação e manutenção do granuloma, e também foram descritas células T autorreativas específicas para PR3. A eficácia relatada para o tratamento de depleção de células B com rituximabe sugere que essas células podem ter uma participação importante na patogênese da doença. Os efeitos relevantes das células B nesse contexto incluem produção de citocinas, apresentação de antígenos e produção de ANCA.^[11]

Classificação

Classificação clínica

Atualmente, não existe uma classificação formal que seja aceita para os subtipos da doença e validada na prática médica. A diferenciação dos pacientes com doença sistêmica e limitada com base na presença ou ausência de comprometimento renal pode ser equivocada, uma vez que a maioria dos pacientes que inicialmente parece ter granulomatose com poliangiíte (GPA) limitada desenvolvem doença renal durante a evolução da doença. Portanto, é melhor evitar esses termos.

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher de 61 anos, até então saudável, relata uma história de sinusite e drenagem nasal nos últimos 3 meses. Apesar de vários ciclos de antibióticos, ela notou melhora pequena e apenas temporária. Sua drenagem nasal é purulenta e, com frequência, hemorrágica. Ela apresenta também uma história de dor articular migratória há 2 semanas, afetando principalmente punhos, joelhos e tornozelos. Ela não relata edema nas articulações. Ela relata ter menos energia e ter perdido 10 libras nos últimos 2 meses. Ela não apresenta sintomas respiratórios, urinários, neurológicos ou outros. Observa-se sangramento e inflamação da mucosa nasal, juntamente com sensibilidade à percussão em ambos os seios maxilares. O restante do exame físico não apresenta nada digno de nota. Urinálise realizada no consultório revela hematuria microscópica (3+) e proteinúria (2+).

Outras apresentações

Podem incluir manifestações do trato respiratório superior (por exemplo, otite, surdez, perfuração do septo nasal, nariz em sela, estenose subglótica, úlceras orais e nasais), manifestações do trato respiratório inferior (por exemplo, infiltrados pulmonares, hemorragia pulmonar, lesões endobronquiais), características constitucionais (por exemplo, febre, sudorese noturna, mal-estar, anorexia), manifestações neurológicas (por exemplo, mononeurite múltipla, neuropatia periférica motora e sensorial, neuropatia craniana, paquimeningite, lesões na massa encefálica), manifestações oculares (por exemplo, conjuntivite, episclerite, esclerite, proptose, diplopia, inflamação do duto nasolacrimal, vasculite retiniana, uveíte), manifestações dermatológicas (por exemplo, púrpura palpável, nódulos, lesões hemorrágicas e ulcerativas da pele) e características musculoesqueléticas (por exemplo, mialgias, miosite, artrite).

Com menor frequência, pode ocorrer comprometimento gastrointestinal, cardíaco, das mamas, do trato geniturinário inferior ou de outros órgãos. A grande maioria dos pacientes apresentará comprometimento de pelo menos 2 sistemas de órgãos na ocasião do diagnóstico. Há também uma incidência maior de tromboembolismo venoso, especialmente nos períodos de doença ativa.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O diagnóstico de granulomatose com poliangiite (GPA; anteriormente conhecida como granulomatose de Wegener), com base nos sinais e sintomas descritos abaixo, deve ser considerado em qualquer paciente com suspeita de doença inflamatória em vários sistemas. Embora anamnese e exame físico criteriosos sejam essenciais para estabelecer a extensão da doença, não existe sintoma ou sinal único que seja característico dessa enfermidade. É necessário também avaliar os sistemas de órgãos que são frequentemente afetados pela GPA na ausência de sintomas ou sinais evidentes. Essa avaliação inclui, no mínimo, imagens do tórax, urinálise e microscopia de urina.

Teste positivo para anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) pode dar um forte suporte ao diagnóstico nos pacientes com probabilidade pré-teste de GPA moderada a alta. Um teste de ANCA positivo no contexto da tríade clássica usual, de comprometimento otorrinolaringológico, pulmonar e renal, é, em geral, suficiente para estabelecer o diagnóstico, mesmo na ausência de confirmação histológica. Entretanto, um teste negativo de ANCA não exclui o diagnóstico, e resultados falso-positivos podem ocorrer.

A observação de vasculite necrosante e inflamação granulomatosa em biópsia de tecido pode confirmar o diagnóstico no contexto clínico apropriado. O diagnóstico diferencial de GPA varia significativamente com o padrão, a extensão e a gravidade do comprometimento dos órgãos.

Fatores de risco

Não há predominância de gênero. Qualquer grupo étnico pode ser afetado, mas dois grandes estudos de coorte mostraram que mais de 90% dos indivíduos acometidos eram brancos.[12] [13] É raro haver uma história familiar especificamente de GPA, mas pode haver uma história de doença autoimune.[6] Sílica e outras exposições ocupacionais foram propostas como possíveis fatores desencadeantes da GPA, mas isso ainda não foi comprovado.[8]

História

Como a GPA é uma doença multissistêmica, é necessário fazer uma profunda revisão dos sistemas para avaliar a extensão do comprometimento dos órgãos. Os sintomas sobre os quais se deve perguntar incluem:

Manifestações do trato respiratório superior:

- Otorreia
- Dor/sensação de abafamento nos ouvidos
- Surdez
- Dor sinusal
- Secreção nasal
- Crostas nasais
- Epistaxe
- Rouquidão
- Úlceras orais e nasais.

Manifestações do trato respiratório inferior:

- Dispneia
- Tosse
- Hemoptise
- Dor torácica.

Manifestações constitucionais:

- Febre
- Sudorese noturna
- Mal-estar
- Anorexia
- Perda de peso.

Manifestações neurológicas:

- Dormência/disestesia
- Fraqueza focal
- Cefaleia.

Manifestações oculares:

- Vermelhidão
- Dor
- Diplopia
- Lacrimejamento
- Turvação/perda visual.

Manifestações cutâneas:

- Lesões cutâneas purpúreas
- Lesões cutâneas nodulares
- Lesões cutâneas hemorrágicas
- Lesões cutâneas ulcerativas.

Manifestações musculoesqueléticas:

- Artralgias
- Mialgias
- Edema nas articulações
- Fraqueza muscular.

Com menor frequência, podem ocorrer sintomas relacionados a comprometimento gastrointestinal, endócrino, cardíaco, das mamas, do trato geniturinário inferior ou de outros órgãos. A grande maioria dos pacientes apresentará comprometimento de pelo menos 2 sistemas de órgãos na ocasião do diagnóstico. Uma história de dor e inchaço nas pernas também deve ser investigada, pois há uma grande incidência de sinais ou sintomas de tromboembolismo venoso entre os pacientes com GPA, especialmente nos períodos em que a doença está ativa. Assim, a embolia pulmonar constitui um diagnóstico diferencial importante nos pacientes com suspeita de GPA e sintomas respiratórios, como dispneia e hemoptise.

Pacientes com doença subglótica têm, geralmente, uma história de rouquidão, tosse e sibilo.

Exame físico

Devido à natureza multissistêmica da GPA, é necessário fazer um exame físico detalhado para avaliar a extensão do comprometimento dos órgãos. Os achados físicos que devem ser buscados incluem:

Manifestações do trato respiratório superior:

- Sangramento das mucosas
- Inflamação
- Ulceração
- Crostas
- Perfuração do septo em uma rinoscopia anterior
- Nariz em sela
- Sensibilidade do seio nasal
- Drenagem aural
- Perfuração do tímpano.

Manifestações do trato respiratório inferior:

- Dispneia
- Macicez focal à percussão

- Estertores
- Roncos
- Redução focal da expansibilidade na ausculta.

Características constitucionais:

- Febre
- Evidência de perda de peso.

Manifestações neurológicas:

- Achados consistentes com mononeurite múltipla (ou seja, preservação dos reflexos e da função motora e sensorial geral, exceto nas regiões servidas pelos nervos específicos afetados)
- Neuropatia periférica motora e sensorial ou neuropatia craniana
- Com menor frequência, déficits focais do sistema nervoso central (por exemplo, hemiparesia).

Manifestações oculares:

- Esclerite
- Proptose devido a massas granulomatosas retro-orbitais
- Acuidade visual reduzida
- Fraqueza muscular extraocular
- Hemorragia retiniana/exsudatos retinianos.

Manifestações cutâneas:

- Púrpura palpável
- Nódulos
- Lesões cutâneas hemorrágicas e ulcerativas.

Características musculoesqueléticas:

- Sensibilidade ou inchaço nas articulações
- Fraqueza muscular
- Sinais de trombose venosa (inchaço/sensibilidade/eritema dos membros).

Com menor frequência, podem ocorrer sinais físicos compatíveis com comprometimento gastrointestinal, endócrino, cardíaco, das mamas, do trato geniturinário inferior ou de outros órgãos.

Os pacientes com estenose subglótica podem ter estridor. A laringoscopia revela um depósito circunferencial de tecido friável vermelho com estenose da subglote.

A GPA também pode provocar lesões maciças/granulomas focais em qualquer parte do corpo; por exemplo, já foram relatados comprometimento das glândulas salivares, do fígado e do baço. Essas lesões são, com frequência, assintomáticas.

Exames laboratoriais

Urínalise e microscopia:

- Realizados em todos os pacientes com suspeita de GPA. Fornecem indicação precoce de comprometimento renal, com detecção anterior à elevação da creatinina sérica. Os achados típicos incluem hematúria, proteinúria, eritrócitos dismórficos e cilindros de eritrócitos.

ANCA:

- Requer testes de imunofluorescência e imunoensaio combinados. A imunofluorescência pode revelar c-ANCA (padrão citoplasmático) ou p-ANCA (padrão perinuclear) ou, ainda, um padrão de coloração atípico. O imunoensaio é realizado, rotineiramente, para anticorpo da proteinase 3 (anti-PR3) e anticorpo da mieloperoxidase (anti-MPO), embora o ANCA possa ser direcionado a uma variedade de outros antígenos citoplasmáticos de neutrófilo.
- Na GPA, um teste positivo para ANCA mostra, em geral, um padrão citoplasmático na imunofluorescência, combinado a um teste positivo para o anticorpo da proteinase 3 no ensaio imunoenzimático (EIE). Com menos frequência, observa-se um padrão perinuclear na imunofluorescência, combinado a um teste positivo para anticorpo da mieloperoxidase por EIE.
- Um teste de ANCA positivo no contexto da tríade clássica usual, de comprometimento otorrinolaringológico, pulmonar e renal, é, em geral, suficiente para estabelecer o diagnóstico de GPA, mesmo na ausência de confirmação histológica. Contudo, um teste positivo de ANCA também pode ocorrer em outras situações, como outras desordens inflamatórias sistêmicas, infecções (por exemplo, endocardite infecciosa, e infecções micobacterianas e parasitárias), malignidade e exposições a drogas e medicamentos (por exemplo, cocaína, propiltiouracil, minociclina). Sendo assim, essas condições devem ser consideradas no diagnóstico diferencial e, em caso de dúvida, a confirmação histológica deve ser feita.
- Entre 10% e 20% dos pacientes com comprometimento renal devido à GPA e até 50% dos pacientes sem comprometimento renal podem apresentar um teste de ANCA negativo. Portanto, um teste negativo de ANCA não descarta o diagnóstico de GPA. Embora o teste de ANCA auxilie no diagnóstico de GPA, não há evidências que corroborem o uso de ANCA no monitoramento da atividade da doença.[14]

Hemograma completo e diferencial:

- Frequentemente, os pacientes com GPA são anêmicos. Esse fato pode estar relacionado a diversos fatores, como atividade da doença, insuficiência renal ou hemorragia pulmonar. Trombocitopenia ou leucopenia podem levar a se considerar diagnósticos alternativos, como lúpus eritematoso sistêmico ou púrpura trombocitopênica trombótica, dependendo do quadro clínico.

Creatinina sérica:

- Geralmente elevada nos pacientes com GPA, embora um resultado normal não descarte possibilidade de glomerulonefrite. Deve-se ter em mente que a creatinina sérica também pode estar elevada por outros fatores, como sepse intercorrente, efeitos de medicamentos ou, raramente, devido à uropatia obstrutiva causada pela GPA. A creatinina sérica pode variar rapidamente na fase aguda da doença. Sendo assim, pode ser necessário um monitoramento frequente (diário em pacientes hospitalizados).

Velocidade de hemossedimentação (VHS):

- Geralmente apresenta-se elevada nos pacientes com GPA, mas esse é um achado inespecífico e o resultado pode apresentar-se normal, especialmente nos quadros menos graves da doença. Os resultados de VHS em série podem ajudar a monitorar a resposta ao tratamento e a evolução da doença, mas não devem ser usados como base isolada para decisões relativas ao tratamento, já que podem ser influenciados por diversos outros fatores (por exemplo, anemia, insuficiência renal, infecção intercorrente e malignidade).

Exames de imagem

Imagens do tórax devem ser obtidas de todos os pacientes com suspeita de GPA, já que o comprometimento pulmonar é assintomático em um terço dos pacientes. A tomografia computadorizada (TC) do tórax é preferível à radiografia torácica, dada a sua maior sensibilidade.

[Fig-1]

Se forem detectadas manifestações respiratórias superiores ou otorrinolaringológicas, ou houver suspeita delas, uma TC dos seios nasais é indicada. O espessamento das mucosas é observado com frequência na GPA, mas é inespecífico. Pansinusite ou mucocoele também podem ser observadas. Se a doença for crônica, alterações ósseas reativas podem ser notadas. A perfuração de uma estrutura óssea que não a lâmina papirácea implica diagnóstico alternativo, como infecção ou malignidade.

Biópsia

Quando possível, a confirmação histológica deve ser obtida para todos os pacientes. Achados patológicos típicos incluem inflamação granulomatosa, necrose e vasculite, com imunodepósitos mínimos ou ausentes na imunofluorescência e na microscopia eletrônica.

O rendimento das biópsias respiratórias superiores e transbrônquicas é pequeno (<10%); por isso elas não devem ser usadas para descartar um diagnóstico. A biópsia pulmonar a céu aberto tem um rendimento mais alto.

As lesões provocadas por biópsia renal são indistinguíveis das lesões da poliangiíte microscópica e da glomerulonefrite pauci-imune limitada ao rim.

A biópsia de pele evidencia vasculite leucocitoclástica.

Outros testes

Dependendo da natureza exata do quadro e do possível comprometimento de órgãos, vários outros exames podem ser importantes para o diagnóstico de GPA.

Teste de função pulmonar:

- Uma capacidade de difusão elevada e/ou uma curva de fluxo volume semelhante a caixa anormal indicam hemorragia pulmonar e estenose subglótica das vias aéreas, respectivamente.

Broncoscopia:

- Pode ser útil para detectar hemorragia pulmonar subclínica e estenose das vias aéreas. Estudos microbiológicos de lavagem broncoalveolar ± espécimes de biópsia transbrônquica podem ser usados para descartar infecção, especialmente nos pacientes tratados com imunossupressores. As biópsias transbrônquicas têm um rendimento baixo (<10%) para diagnóstico de GPA, mas podem ajudar a identificar diagnósticos conflitantes, como infecção e malignidade.

Eletromiografia e estudos da condução nervosa:

- Esses testes são indicados apenas em pacientes que apresentam sinais e sintomas neurológicos. Os achados que podem corroborar um diagnóstico de GPA incluem polineuropatia periférica sensorio-motora e mononeurite múltipla.

Endoscopia das vias aéreas superiores:

- Nos pacientes com manifestações envolvendo o trato respiratório superior, a visualização direta das vias aéreas superiores pode revelar características, como crostas nasais e inflamações, perfuração do septo, sinusite e estenose subglótica. Além da sua função diagnóstica, esse exame também facilita o manejo local (por exemplo, dilatação e injeção de corticosteroide na estenose subglótica) e permite o desbridamento de crostas nasais extensas, bem como a coleta de espécimes para testes microbiológicos.

Fatores de risco

Fracos

predisposição genética

- Baixa prevalência em parentes de primeiro grau, mas um estudo de associação genômica ampla demonstrou uma associação entre a antiproteínase 3 anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) e HLA-DP, alfa 1-antitripsina e proteinase 3.[6] [7]

infecção

- Nenhum papel estabelecido no aparecimento da doença.
- Carreamento nasal de *Staphylococcus aureus* foi associado à recidiva da doença já estabelecida.[9]

exposições ambientais

- Sílica e outras exposições ocupacionais foram propostas como fatores desencadeantes, mas isso ainda não foi comprovado.[8]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

comprometimento do trato respiratório superior e inferior (comum)

- Mais de 90% dos pacientes apresentam sinais e/ou sintomas que envolvem o trato respiratório superior ou inferior.[12]
- No trato respiratório superior, esses sinais e sintomas podem incluir otorreia, dor ou sensação de abafamento nos ouvidos, dor nos seios nasais, secreção e crostas nasais, epistaxe, rouquidão, estridor, úlceras orais e nasais, sangramento e inflamação da mucosa, perfuração do septo nasal, nariz em sela, sensibilidade dos seios nasais e perfuração do tímpano.
- No trato respiratório inferior, podem incluir dispneia, tosse, hemoptise, dor torácica, macicez focal à percussão, estertores, roncos, redução focal da expansibilidade na ausculta.

comprometimento renal (comum)

- Em geral, os pacientes só apresentam sintomas renais depois que ela progrediu o suficiente para causar comprometimento renal significativo. Nesses casos, podem ocorrer edema e hipertensão.
- Hematúria microscópica é um achado frequente. Hematúria macroscópica como um resultado direto da granulomatose com poliangiite (GPA; anteriormente conhecida como granulomatose de Wegener) é rara e favorece outras causas, como cistite hemorrágica associada ao uso de ciclofosfamida, infecção, cálculo ou câncer.
- Raramente, uma lesão maciça é associada à GPA.

características constitucionais (comum)

- Em geral, os pacientes apresentam sintomas inespecíficos 2-3 meses antes que a doença se manifeste. Os efeitos constitucionais gerais incluem fadiga, mal-estar, febre, sudorese noturna, anorexia e perda de peso.

Outros fatores de diagnóstico**manifestações oculares (comum)**

- O comprometimento dos olhos pode resultar em vermelhidão, dor, lacrimejamento, proptose, diplopia, turvação da visão, perda da visão e exsudatos/hemorragias da retina.

manifestações cutâneas (comum)

- As características dermatológicas que podem ser observadas incluem púrpura palpável ou lesões petequiais, nodulares, vesiculares, hemorrágicas e ulcerativas.

manifestações musculoesqueléticas (comum)

- Mialgia, artralgia (geralmente migratória), inchaço das articulações ou fraqueza muscular também podem estar presentes. Em geral, as deformidades articulares são ausentes.

manifestações neurológicas (comum)

- As características podem incluir dormência, disestesia, fraqueza muscular localizada, cefaleia, convulsões e déficits cognitivos.
- Geralmente, os achados são compatíveis com mononeurite múltipla (isto é, preservação dos reflexos e da função motora e sensorial geral, exceto nas regiões servidas pelos nervos específicos afetados), polineuropatia periférica sensorio-motora ou neuropatia craniana. Com menos frequência, podem ocorrer como déficits focais do sistema nervoso central (SNC), por exemplo, hemiparesia.

sinais ou sintomas do tromboembolismo (comum)

- Particularmente associado a períodos de doença ativa.
- As características típicas incluem inchaço, dor, sensibilidade e eritema dos membros. Contudo, é frequentemente assintomático e, em consequência, não percebido. Mais de 1 membro pode ser afetado.
- Tipicamente, a embolização para o pulmão provoca dispneia, taquicardia e hipotensão.

etnia branca (comum)

- Qualquer grupo étnico pode ser afetado, mas dois grandes estudos de coorte mostraram que mais de 90% das pessoas acometidas eram brancas.[\[12\]](#) [\[13\]](#)

envolvimento gastrointestinal (incomum)

- As condições típicas, que podem ocorrer com a granulomatose com poliangiite (anteriormente conhecida como granulomatose de Wegener) incluem colite, enterite e perfuração intestinal, que podem se manifestar por meio de sinais e sintomas como dor abdominal, náuseas, vômitos, diarreia, sangue ou muco nas fezes, distensão abdominal, peritonite, febre, urgência, fadiga ou perda de peso.
- Raramente, a doença pode se manifestar como colecistite (dor na parte superior direita do abdome, náuseas, febre, icterícia, fezes esbranquiçadas, íleo paralítico), ascite inexplicada, úlceras perianais que não cicatrizam, pancreatite aguda recorrente (dor na parte superior do abdome, que se irradia para as costas, desconforto abdominal, náusea, vômitos) ou como uma massa pancreática.

comprometimento cardíaco (incomum)

- Pode causar uma variedade de doenças cardíacas, incluindo pericardite, miocardite, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), anormalidades no sistema de condução, vasculite coronária, isquemia miocárdica e valvulite.
- A gama de sinais e sintomas que podem ser observados inclui dor torácica típica ou atípica, ortopneia, fadiga, tosse, sibilo, edema pulmonar, edema periférico, arritmias e síncope.

massa mamária (incomum)

- É um achado incomum e raro. Pode apresentar-se como massa mamária simples ou múltipla. A análise histológica permite a identificação correta.[15]

comprometimento do trato geniturinário inferior (incomum)

- Pode provocar disúria e/ou dor testicular, genital ou pélvica, associada a uma série de doenças urológicas, incluindo uretrite, orquite, epididimite, prostatite, cistite, necrose peniana ou lesões maciças que afetam o ureter, os testículos, os ovários ou o útero.

comprometimento endócrino (incomum)

- O comprometimento da hipófise pode resultar em diabetes insípido central, com os achados característicos de polidipsia, poliúria, perda de peso, febre, diarreia e vômitos.
- Também pode se apresentar como uma massa tireoidiana.

lesões maciças isoladas/granuloma focal (incomum)

- Pode provocar lesões maciças/granulomas focais em qualquer parte do corpo; foi relatado comprometimento das glândulas salivares, do fígado e do baço. Essas lesões são, com frequência, assintomáticas.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
urinálise e microscopia <ul style="list-style-type: none"> • Indicadas para todos os pacientes com suspeita da doença. Fornecem indicação precoce de comprometimento renal, com detecção anterior à elevação da creatinina sérica. • A hematúria não glomerular nos pacientes com exposição prévia à ciclofosfamida aumenta a suspeita de neoplasia da bexiga e uma cistoscopia é justificada. 	<p>podem evidenciar hematúria, proteinúria; eritrócitos dismórficos, cilindros eritrocitários</p>
tomografia computadorizada (TC) do tórax <ul style="list-style-type: none"> • Indicada para todos os pacientes com suspeita da doença, já que o comprometimento pulmonar é assintomático em um terço dos pacientes. [Fig-1] • A TC do tórax é preferível à radiografia torácica, dada a sua maior sensibilidade para detecção das lesões. 	<p>nódulos pulmonares (que podem cavar); infiltrados</p>

Exame	Resultado
anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) <ul style="list-style-type: none"> Um teste de ANCA positivo no contexto da tríade clássica de comprometimento otorrinolaringológico, pulmonar e renal costuma ser suficiente para o diagnóstico, mesmo na ausência de confirmação histológica. No entanto, resultados falso-positivos podem ocorrer. Os testes de ANCA são negativos em 10% a 20% dos pacientes com comprometimento renal e em até 50% dos pacientes sem comprometimento renal. Portanto, um teste negativo de ANCA não descarta o diagnóstico. Um teste positivo de ANCA também pode ocorrer em outras situações, como infecções (por exemplo, endocardite infecciosa, e infecções micobacterianas e parasitárias), outras desordens inflamatórias sistêmicas, malignidade e exposições a drogas e medicamentos (por exemplo, cocaína, propiltiouracil, minociclina). Essas condições devem ser consideradas no diagnóstico diferencial e, em caso de dúvida, a confirmação histológica deve ser feita. 	c-ANCA (padrão citoplasmático no teste da imunofluorescência) combinado com um teste positivo para o anticorpo contra proteinase 3 no ensaio imunoenzimático (EIE); p-ANCA (padrão perinuclear no teste da imunofluorescência) combinado com um teste positivo para o anticorpo contra mieloperoxidase no EIE
hemograma completo e diferencial <ul style="list-style-type: none"> A anemia pode estar relacionada a diversos fatores, como atividade da doença, insuficiência renal e hemorragia pulmonar. Trombocitopenia ou leucopenia em pacientes não tratados anteriormente com terapia imunossupressora mielotóxica devem levar a se considerar diagnósticos alternativos, como lúpus eritematoso sistêmico (LES) ou púrpura trombocitopênica trombótica. 	anemia
creatinina sérica <ul style="list-style-type: none"> Um resultado normal não descarta a glomerulonefrite. A creatinina sérica também pode estar elevada devido a outros fatores, como sepse intercorrente, efeitos de medicamentos ou, raramente, devido à uropatia obstrutiva causada pela granulomatose com poliangiite (GPA; anteriormente conhecida como granulomatose de Wegener). Os níveis de creatinina sérica podem variar rapidamente na fase aguda da GPA. Sendo assim, pode ser necessário um monitoramento frequente (diário em pacientes hospitalizados). 	elevado
velocidade de hemossedimentação (VHS) <ul style="list-style-type: none"> A VHS elevada é um achado típico, mas é inespecífico. A VHS pode estar normal, especialmente nos quadros menos graves da doença. A VHS pode ser influenciada por vários outros fatores, como anemia, insuficiência renal, infecção intercorrente e malignidade. 	elevado

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
biópsia tecidual <ul style="list-style-type: none"> A confirmação histológica deve ser obtida sempre que possível. Os resultados precisam ser interpretados no contexto dos sinais, sintomas e resultados laboratoriais. Como o rendimento das biópsias respiratórias superiores e transbrônquicas é pequeno (<10%), essas técnicas não devem ser usadas para descartar um diagnóstico de granulomatose com poliangiite (GPA; anteriormente conhecida como granulomatose de Wegener). A biópsia pulmonar a céu aberto tem um rendimento mais alto. A biópsia renal pode ser útil para confirmar a presença de glomerulonefrite e excluir outros possíveis diagnósticos renais. As lesões da GPA são indistinguíveis daquelas da poliangiite microscópica e da glomerulonefrite pauci-imune limitada ao rim. Entretanto, no contexto geral dos sinais, sintomas e resultados laboratoriais, pode fornecer evidência de suporte útil para o diagnóstico da GPA. A biópsia de pele evidencia vasculite leucocitoclástica que, embora inespecífica para GPA, fornece evidência útil de um processo de vasculite. 	inflamação granulomatosa, necrose e vasculite; imunodépósitos mínimos/ausentes na imunofluorescência e na microscopia eletrônica
teste de função pulmonar <ul style="list-style-type: none"> Uma elevada capacidade de difusão é sugestiva de hemorragia pulmonar (que pode se apresentar como infiltrados sem hemoptise). Uma curva de fluxo-volume semelhante a caixa anormal sugere estenose subglótica das vias aéreas. 	capacidade de difusão elevada; curva de fluxo volume semelhante a caixa anormal
broncoscopia <ul style="list-style-type: none"> Pode ser útil para detectar hemorragia pulmonar subclínica. Estudos microbiológicos de lavagem broncoalveolar ± espécimes de biópsia transbrônquica são importantes para descartar infecção, especialmente nos pacientes tratados com agentes imunossupressores. As biópsias transbrônquicas têm um rendimento baixo (<10%) para diagnóstico, mas podem ajudar a identificar diagnósticos conflitantes, como infecção e malignidade. 	hemorragia; hemossiderose; detecção de agentes infecciosos
eletromiografia/estudos da condução nervosa <ul style="list-style-type: none"> Indicados apenas para pacientes com sinais e sintomas neurológicos compatíveis. 	polineuropatia periférica sensório-motora; mononeurite múltipla
endoscopia das vias aéreas superiores <ul style="list-style-type: none"> A visualização direta das lesões das vias aéreas superiores também facilita o manejo local, por exemplo, com dilatação e injeção de corticosteroide na estenose subglótica, desbridamento de crostas nasais extensas, bem como a coleta de espécimes para testes microbiológicos. 	estenose subglótica; crostas nasais/inflamação/perfuração do septo/sinusite
TC dos seios nasais <ul style="list-style-type: none"> O espessamento das mucosas é observado com frequência, mas é inespecífico. A pansinusite pode ser observada. Na doença crônica, alterações ósseas reativas podem ser observadas. A perfuração de uma estrutura óssea que não a lâmina papirácea implica diagnóstico alternativo, como infecção ou malignidade. 	sinusite; mucocoele

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Granulomatose eosinofílica com poliangiite (GEPA, Síndrome de Churg-Strauss)	<ul style="list-style-type: none"> • Asma, comprometimento gastrointestinal e cardíaco importante. 	<ul style="list-style-type: none"> • Eosinofilia periférica significativa (>10% da contagem periférica de leucócitos) ou eosinofilia tecidual.
Poliangiíte microscópica (PAM)	<ul style="list-style-type: none"> • Geralmente, ausência de características do trato respiratório superior. 	<ul style="list-style-type: none"> • Biópsia revela ausência de inflamação granulomatosa. Observe que um anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) perinuclear positivo (p-ANCA) versus ANCA citoplasmático (c-ANCA) isoladamente não pode ser usado para distinguir granulomatose com poliangiite (GPA; anteriormente conhecida como granulomatose de Wegener) de PAM.
Poliarterite nodosa clássica (cPAN)	<ul style="list-style-type: none"> • Ausência de comprometimento do trato respiratório superior ou inferior. 	<ul style="list-style-type: none"> • Sem glomerulonefrite na biópsia renal. • Teste de ANCA negativo.
Vasculite crioglobulinêmica	<ul style="list-style-type: none"> • Mais de 90% dos casos são associados com infecção por hepatite C. • Ausência de características do trato respiratório superior. O comprometimento pulmonar é raro. 	<ul style="list-style-type: none"> • Positivo para presença de crioglobulinas no soro. • Fator reumatoide positivo. • Complemento C4 sérico reduzido, com C3 normal. • Teste de ANCA negativo. • Pode apresentar sorologia positiva para hepatite C (raramente para outros vírus). • Biópsia renal mostra glomerulonefrite mesangioproliferativa.
Púrpura de Henoch-Schönlein (PHS; vasculite de imunoglobulina A [IgA])	<ul style="list-style-type: none"> • Ausência de características do trato respiratório superior (apesar de história prévia de infecção do trato respiratório superior ser comum na PHS). O envolvimento do pulmão é incomum. 	<ul style="list-style-type: none"> • Teste de ANCA negativo. • A biópsia de pele ou renal mostra depósitos de IgA observados no exame de imunofluorescência na PHS.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Lúpus eritematoso sistêmico (LES) e outras doenças do tecido conjuntivo (DTC)	<ul style="list-style-type: none"> • Erupções cutâneas fotossensíveis. • Alopecia. • Características de serosite da pleura, pericárdio ou peritônio. • Alta prevalência de sintomas de secura ocular e oral relacionados à produção reduzida de lágrimas e de saliva. • Fenômeno de Raynaud. 	<ul style="list-style-type: none"> • Geralmente, hemograma completo mostra leucopenia e trombocitopenia. • Presença de fator antinuclear (FAN) e de anticorpo antiácido desoxirribonucleico (anti-DNA) de fita dupla ou anticorpos contra antígenos nucleares extraíveis favorece as doenças do tecido conjuntivo. Contudo, eles podem levar a resultado falso-positivo para ANCA (na imunofluorescência).
Sarcoidose	<ul style="list-style-type: none"> • Eritema nodoso. • Uveíte. • Linfadenopatia. • Esplenomegalia. 	<ul style="list-style-type: none"> • Imagem do tórax mostra adenopatia hilar. • Biópsia de tecido mostra granuloma não caseoso bem formado, sem vasculite. • Teste de ANCA negativo.
Infecções sistêmicas (por exemplo, endocardite, sepse, infecções bacterianas, fúngicas ou micobacterianas).	<ul style="list-style-type: none"> • Presença de sopro cardíaco justifica exclusão de endocardite. 	<ul style="list-style-type: none"> • Hemoculturas positivas para endocardite/sepse. • Ecocardiografia mostra vegetações valvares características de endocardite infecciosa. • Presença de autoanticorpos, reduzida complementação sérica e deposição de imunocomplexos na biópsia de tecido podem ser observados na endocardite. • Teste cutâneo tuberculínico positivo observado na tuberculose. • Coloração e cultura de espécimes biológicos (por exemplo, escarro, líquido da lavagem broncoalveolar) ou de biópsia de tecido (por exemplo, biópsia pulmonar) positivos para micro-organismos. • Indivíduos com infecções sistêmicas podem apresentar resultados falso-positivos para ANCA.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Síndrome de Goodpasture (doença antimembrana basal glomerular)	<ul style="list-style-type: none"> Os quadros de hemorragia pulmonar e glomerulonefrite são clinicamente indistinguíveis da GPA. A presença de comprometimento de outros locais (por exemplo, trato respiratório superior) é um ponto contrário ao diagnóstico da doença por anticorpo antimembrana basal glomerular (anti-GBM). 	<ul style="list-style-type: none"> Positivo para anticorpos anti-GBM. Observe que uma minoria de pacientes com doença por anticorpo anti-GBM pode apresentarum teste de ANCA positivo. Biópsia pulmonar não mostra inflamação granulomatosa na doença por anticorpo anti-GBM. Biópsia pulmonar ou renal evidencia imunodepósitos (lineares) na doença por anticorpo anti-GBM.
Abuso de cocaína	<ul style="list-style-type: none"> História de uso de substâncias ilícitas. O uso de cocaína é associado à perfuração das estruturas oronasais, incluindo o palato duro. A perfuração de outras estruturas, que não o septo nasal e a lâmina papirácea, é muito raramente observada na GPA. 	<ul style="list-style-type: none"> Rastreamento de cocaína na urina. Usuários de cocaína podem apresentar resultados positivos para c-ANCA e para o anticorpo da proteinase 3 (anti-PR3), mas podem ser distinguidos dos portadores de GPA por meio do teste do anticorpo da elastase neutrofílica humana.
Vasculite induzida por medicamento	<ul style="list-style-type: none"> História de uso relevante de medicamentos (por exemplo, propiltiouracil, minociclina). 	<ul style="list-style-type: none"> Geralmente positivo para p-ANCA; também pode apresentar anticorpos para mieloperoxidase (MPO).
Malignidade pulmonar primária ou secundária	<ul style="list-style-type: none"> Um paciente com malignidade pulmonar tenderia a não apresentar sintomas ou sinais relacionados à vasculite extrapulmonar, como as manifestações oculares, musculoesqueléticas ou otorrinolaringológicas. 	<ul style="list-style-type: none"> Os achados de imagens torácicas podem ser indistinguíveis da GPA. A biópsia pode permitir um diagnóstico definitivo. Se uma biópsia transbrônquica não permitir um diagnóstico, será necessária uma biópsia pulmonar aberta.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Linfoma não Hodgkin	<ul style="list-style-type: none"> • Geralmente apresenta linfadenopatia palpável e/ou hepatoesplenomegalia (incomum na GPA). • Também pode estar associado a vasculite leucocitoclástica cutânea ou, menos comumente, outras formas de vasculite. • Linfomas de células Natural Killer podem causar lesões destrutivas de linha média, que imitam o comprometimento das vias aéreas superiores pela GPA. 	<ul style="list-style-type: none"> • Raramente, o linfoma pode estar associado a um teste positivo para ANCA. • Necessária biópsia de tecido (por exemplo, linfonodo) para o diagnóstico definitivo.

Critérios de diagnóstico

Critérios de classificação do American College of Rheumatology[16]

Às vezes, esses critérios são usados, de forma inapropriada, para o diagnóstico de granulomatose com poliangiite (GPA; anteriormente conhecida como granulomatose de Wegener). Contudo, eles foram desenvolvidos para pesquisas e não para a prática clínica.

2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides[17]

A GPA é definida pela International Chapel Hill Consensus Conference de 2012 como inflamação granulomatosa necrosante geralmente envolvendo o trato respiratório superior e inferior, e vasculite necrosante que afeta predominantemente vasos pequenos a médios (por exemplo, capilares, vênulas, arteríolas, artérias e veias). A glomerulonefrite necrosante é comum.

Abordagem passo a passo do tratamento

Pacientes com granulomatose com poliangiite (GPA; anteriormente conhecida como granulomatose de Wegener) sistêmica não tratada têm uma sobrevida mediana de 5 meses, o que destaca a importância de uma terapia agressiva.[18] Historicamente, a principal vantagem no tratamento dessa doença foi a introdução da ciclofosfamida, administrada em combinação com corticosteroides em altas doses.[19] No entanto, embora essa combinação de medicamentos tenha se mostrado eficaz para induzir a remissão e o prolongamento da sobrevida de pacientes com GPA, o tratamento prolongado com ciclofosfamida não garante a remissão da doença por um prazo longo e é associado a efeitos adversos que, potencialmente, oferecem risco de vida, incluindo mielotoxicidade, infecção e malignidade.[12] As desvantagens do tratamento de longo prazo com ciclofosfamida levaram ao desenvolvimento de abordagens alternativas, com o intuito de limitar a exposição ao medicamento.

A avaliação e o tratamento de pacientes devem ser realizados somente em centros especializados, com médicos experientes no manejo da doença e abordagem multidisciplinar.[20] Geralmente, o tratamento médico da GPA é realizado em 2 etapas: indução da remissão e manutenção da remissão.[21]

Indução da remissão

Todos os pacientes com GPA ativa são tratados com corticosteroides, em geral, prednisolona. Entretanto, a monoterapia com corticosteroides não é suficiente e um segundo agente imunossupressor se faz necessário. A gravidade da doença é o principal determinante do agente adicional mais apropriado.

No caso de doença que oferece risco de vida ou aos órgãos, é indicada uma combinação de ciclofosfamida e corticosteroides. Nesse contexto, os corticosteroides são dados, com frequência, por via intravenosa por 3 a 5 dias antes de iniciar o tratamento com corticosteroide oral. Em pacientes com comprometimento de órgãos particularmente grave (por exemplo, síndrome pulmonar-renal com insuficiência respiratória que requer ventilação, e/ou creatinina sérica >435 micromoles/L [>5.7 mg/dL]), a adição de plasmáfereze pode ser benéfica.[22] A ciclofosfamida pode ser administrada como terapia oral diária ou intravenosa de pulso. Para a grande maioria dos pacientes, a remissão pode ser conseguida com um esquema que inclui 3 a 4 meses de ciclofosfamida oral diária. Em geral, o período de tratamento com ciclofosfamida não deve exceder 6 meses.[23] A ciclofosfamida intravenosa de pulso é tão eficaz quanto a ciclofosfamida oral diária para induzir a remissão e está associada a menor exposição a ciclofosfamida e menos casos de leucopenia.[24] No entanto, a terapia intravenosa foi associada a taxas de recidiva mais altas que a ciclofosfamida oral.[25]

Os corticosteroides combinados com rituximabe devem ser considerados como terapia de segunda linha para indução da remissão da GPA que oferece risco à vida ou aos órgãos em pacientes que sejam refratários ou intolerantes à ciclofosfamida. O uso de rituximabe como terapia de primeira linha deve ser considerado em pacientes quando a preservação da fertilidade é uma preocupação ou quando há contraindicação para ciclofosfamida.[26]

Nos casos de doença leve a moderada, que inclui pacientes com glomerulonefrite sem insuficiência renal significativa (creatinina <132.6 micromoles/L [<1.5 mg/dL]), metotrexato (dado com ácido fólico ou leucovorina [ácido folínico]) e corticosteroides podem induzir a remissão eficazmente.[24] Nesses casos, a ciclofosfamida fica reservada para os pacientes que não respondem ao metotrexato.

Doença refratária

Os pacientes que não respondem a um esquema adequado de ciclofosfamida e corticosteroides devem ser avaliados cuidadosamente para outras comorbidades, como infecção e malignidade. Os pacientes que não respondem ao tratamento inicial com metotrexato e corticosteroides devem ser modificados para um esquema de ciclofosfamida e corticosteroides. A falta de resposta à ciclofosfamida é mais provável nos casos em que problemas de toxicidade limitam a capacidade de conseguir uma dosagem ideal. Esses pacientes necessitam de manejo especializado.

Ensaio clínico randomizado e controlado demonstraram que o rituximabe não é inferior à ciclofosfamida para indução da remissão na GPA grave e pode ser mais eficaz no contexto de recidiva grave da doença.^{[27] [28]} Uma redução nítida na taxa de eventos adversos em longo prazo nos grupos tratados com rituximabe é prevista com base no perfil conhecido de toxicidade associado à ciclofosfamida, mas não pode ser demonstrada no período de ocorrência desses estudos. Uma vez que haja certeza sobre a estratégia apropriada de manutenção da remissão e dos desfechos de longo prazo nos pacientes tratados com rituximabe, ele poderá substituir a ciclofosfamida como abordagem de primeira linha para indução da remissão na GPA grave.

Outros agentes que vêm sendo investigados para o tratamento da GPA incluem micofenolato e leflunomida. Esses agentes, menos estabelecidos, podem ser considerados para manutenção ou indução da remissão em pacientes refratários ou intolerantes a tratamentos melhor estabelecidos. Um ensaio clínico randomizado e controlado que compara micofenolato com ciclofosfamida quanto à indução da remissão foi concluído, mas os resultados ainda não foram publicados.

Não há um papel definido para a terapia antifator de necrose tumoral no tratamento da GPA: em um estudo clínico randomizado e controlado (ECRC) de adição de etanercepte à terapia padrão, esse medicamento não foi associado a qualquer redução na taxa de recidiva ou a melhora em outros desfechos clínicos.^[13]

Manutenção da remissão

Ciclofosfamida deve ser usada apenas para indução da remissão. Se a ciclofosfamida for usada para induzir a remissão, um agente alternativo deve substituí-lo para que a remissão seja mantida. Existem evidências demonstrando que azatioprina ou metotrexato (administrado com ácido fólico ou com leucovorina [ácido folínico]) pode manter a remissão da GPA de modo eficaz e seguro.^{[21] [23]} Se a remissão for induzida com sucesso pelo metotrexato, ele pode continuar a ser usado para manutenção da remissão. Em associação com o metotrexato ou a azatioprina, os pacientes continuam a receber corticosteroides durante a manutenção da remissão, embora uma parte dos pacientes possa ser capaz de parar, lentamente, de usar os corticosteroides após um período de tempo variável (de meses a anos). Sugeriu-se que corticosteroides em baixas doses podem reduzir o risco de recidivas,^[29] mas isso deve ser ponderado contra a toxicidade possivelmente associada. A dose e a duração ideais da corticoterapia na GPA não foram claramente definidas.

Micofenolato de mofetila foi considerado um agente alternativo para manutenção da remissão na GPA, com base em estudos iniciais não controlados. Contudo, um ensaio clínico randomizado e controlado demonstrou que ele é inferior à azatioprina na manutenção da remissão da GPA.^[30] Portanto, ele não deve ser usado, exceto quando o paciente for refratário e/ou intolerante ao metotrexato e à azatioprina.

Foi descoberto que o esquema com rituximabe em dose baixa é superior à azatioprina nas populações de pacientes com GPA predominantemente inicial, após indução de remissão com ciclofosfamida.^[31]

Ainda que esses resultados sejam encorajadores, o rituximabe não pode ser recomendado rotineiramente como primeira linha para manutenção da remissão, já que ainda há questões que envolvem sua segurança de longo prazo em pacientes com GPA, a eficácia em pacientes com doença recidivante e o esquema de dosagem ideal. O diferencial de custo significativo comparado a outras terapias de manutenção da remissão demanda análise apropriada de custo-benefício.

A leflunomida pode ser considerada para manutenção da remissão se um paciente tiver contraindicações para o tratamento com metotrexato e azatioprina, ou se desenvolver intolerância a esses agentes, ou se apresentar exacerbação da atividade da doença com os tratamentos padrão.

Recidivas da doença

Os pacientes que apresentam uma recidiva recebem um novo ciclo de terapia de indução da remissão. Os esquemas usados seguem os mesmos princípios gerais descritos acima; no entanto, a escolha dos tratamentos será influenciada pela eficácia e tolerabilidade dos agentes previamente usados. Recomenda-se que, para limitar as toxicidades de longo prazo, a exposição à ciclofosfamida cumulativa ao longo da vida não exceda 25 g.[26] Pacientes com recidiva de GPA grave que alcançaram, ou estão perto de alcançar, esse nível de exposição devem ser tratados com uma terapia alternativa de indução de remissão, como rituximabe. Para reduzir a toxicidade relacionada ao tratamento, é essencial que a terapia imunossupressora seja usada com critério. A avaliação cuidadosa quanto à atividade da doença é crucial.

Estenose subglótica isolada

Para os pacientes comestenose subglótica, na ausência de outras manifestações da doença, é adequado usar uma terapia local (com corticosteroides intralesionais e dilatação) isolada, já que a terapia imunossupressora sistêmica, geralmente, não é eficaz nessas circunstâncias.[32]

Importância da avaliação cuidadosa da atividade da doença

Avaliação cuidadosa da atividade da doença é um pré-requisito para a tomada de decisão quanto à terapia adequada, já que há várias armadilhas possíveis:

- Vários achados inicialmente atribuíveis à doença ativa só podem remitir parcialmente com tratamento eficaz (por exemplo, nódulos pulmonares radiográficos)
- Vários achados inicialmente atribuíveis à doença ativa podem ser difíceis de distinguir de danos ao tecido ou de infecção (por exemplo, crostas e secreção nasais)
- Vários achados inicialmente atribuíveis à doença ativa podem piorar, independentemente da atividade da doença (por exemplo, disestesias em um local previamente afetado por neuropatia periférica sensorial)
- Algumas manifestações da doença, como pseudotumor orbital ou estenose subglótica, frequentemente não respondem bem à terapia imunossupressora sistêmica.

Portanto, características clínicas como essas não devem ser usadas para justificar tratamentos desnecessariamente prolongados com ciclofosfamida, na ausência de achados mais nítidos da doença ativa.

profilaxia contra *Pneumocystis jirovecii*

A profilaxia contra *Pneumocystis jirovecii* é indicada para todos os pacientes tratados com terapias imunossupressoras.

Sulfametoxazol/trimetoprima é um medicamento adequado a esse objetivo na maioria dos pacientes. Atovaquona, dapsona ou pentamidina por via inalatória mensalmente pode ser considerada em caso de reações adversas ou contraindicações a sulfametoxazol/trimetoprima.

Rastreamento e profilaxia de osteoporose

Para todos os pacientes tratados com corticosteroides em longo prazo, deve-se instituir rastreamento e medidas preventivas contra osteoporose induzida por corticosteroides, segundo diretrizes já estabelecidas.^[33]

Essas medidas podem incluir:^[33]

- Modificação de fatores de risco para osteoporose no estilo de vida, incluindo abandono do hábito de fumar ou evitar o tabagismo e redução do consumo de bebidas alcoólicas quando excessivo
- Instrução para exercício de levantamento de peso
- Início da suplementação de cálcio e vitamina D
- Avaliação de risco de queda
- Avaliação de fraturas por fragilidade prevalentes
- Imagens radiográficas da coluna ou avaliação de fratura vertebral
- Uso de bifosfonatos, que pode ser orientado por estado menopausal, idade (em homens) e história de fraturas por fragilidade.

Proteção da fertilidade

O uso de ciclofosfamida pode causar infertilidade tanto em homens quanto em mulheres. O uso de leuprorrelina para suprimir a função ovariana durante o tratamento com ciclofosfamida pode ajudar a preservar a fertilidade nas mulheres. Nos pacientes do sexo masculino, é aconselhável armazenar esperma antes de usar ciclofosfamida, mas isso nem sempre é possível nos quadros de doença aguda. O uso de rituximabe como terapia de primeira linha deve ser considerado nos pacientes cuja preservação da fertilidade seja uma preocupação.

Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. (ver [Aviso legal](#))

Agudo		(resumo)
doença que oferece risco à vida/aos órgãos		
	1a	indução da remissão com corticosteroides e ciclofosfamida
	mais	rastreamento e profilaxia da osteoporose induzida por corticosteroides
	mais	profilaxia contra <i>Pneumocystis jirovecii</i>
	adjunto	plasmaférese
	adjunto	medidas de higiene nasal

Agudo		(resumo)
	2a	indução da remissão com corticosteroides e rituximabe
	mais	rastreamento e profilaxia da osteoporose induzida por corticosteroides
	mais	profilaxia contra <i>Pneumocystis jirovecii</i>
	adjunto	plasmaférese
	adjunto	medidas de higiene nasal
doença que não oferece risco à vida/ aos órgãos, excluindo estenose subglótica isolada		
	1a	indução da remissão com corticosteroides em altas doses e metotrexato
	mais	rastreamento e profilaxia da osteoporose induzida por corticosteroides
	mais	profilaxia contra <i>Pneumocystis jirovecii</i>
	adjunto	medidas de higiene nasal
	2a	indução da remissão com corticosteroides e ciclofosfamida ou corticosteroides e rituximabe
	mais	rastreamento e profilaxia da osteoporose induzida por corticosteroides
	mais	profilaxia contra <i>Pneumocystis jirovecii</i>
	adjunto	medidas de higiene nasal
	3a	indução da remissão com corticosteroides e terapia imunomoduladora alternativa
	mais	rastreamento e profilaxia da osteoporose induzida por corticosteroides
	mais	profilaxia contra <i>Pneumocystis jirovecii</i>
	adjunto	medidas de higiene nasal
estenose subglótica isolada		
	1a	corticosteroide intralesional associado a dilatação

Em curso		(resumo)
remissão induzida com sucesso		
	1a	manutenção da remissão com corticosteroides e terapia imunomoduladora

Em curso		(resumo)
	mais	rastreamento e profilaxia da osteoporose induzida por corticosteroides
	mais	profilaxia contra <i>Pneumocystis jirovecii</i>
	adjunto	medidas de higiene nasal
recidiva após remissão bem-sucedida		
	1a	outro ciclo de terapia de indução da remissão

Opções de tratamento

Agudo

doença que oferece risco à vida/aos órgãos

1a indução da remissão com corticosteroides e ciclofosfamida

Opções primárias

- » **metilprednisolona**: 0.5 a 1 g por via intravenosa uma vez ao dia por 3 dias, seguido por prednisolona oral
- e-
- » **prednisolona**: 1 mg/kg/dia por via oral, após ciclo de metilprednisolona, máximo de 60-80 mg/dia
- e-
- » **ciclofosfamida**: 2 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 200 mg/dia; ou 15 mg/kg por via intravenosa a cada 2 semanas por 3 doses, seguidos por 15 mg/kg a cada 3 semanas por 3-6 doses (dosagem de pulso), máximo de 1200 mg/dose

» Geralmente administrada por um período de 3 a 6 meses para induzir a remissão.

» Altas doses de metilprednisolona são dadas, com frequência, por via intravenosa durante 3 a 5 dias antes de iniciar o tratamento com prednisolona oral. O rastreamento e as medidas preventivas contra osteoporose induzida por corticosteroides devem ser instituídos, juntamente com monitoramento e tratamento de outras complicações (por exemplo, hipertensão, diabetes mellitus, dislipidemia).

» Para reduzir o risco de toxicidade da ciclofosfamida, ela deve ser tomada pela manhã e uma ingestão abundante de fluidos deve ser mantida durante todo o dia. Além disto, hemograma completo e urinálise devem ser realizados pelo menos a cada 1 ou 2 semanas.

» Um estudo clínico randomizado e controlado (ECRC) comparando pulsos de ciclofosfamida intravenosa com sua ingestão diária oral demonstrou que a primeira forma é mais eficaz para induzir a remissão e resultou em menos casos de leucopenia.[34] No entanto, um acompanhamento em longo prazo de uma coorte deste mesmo estudo (acompanhamento médio de 4.3 anos) demonstrou que o número de recidivas no grupo intravenoso foi aproximadamente duas vezes maior que aquele que fez uso de ciclofosfamida diária

Agudo

oral.[25] A dose de ciclofosfamida deve ser reduzida nos pacientes com insuficiência renal grave e nos idosos. A escolha entre administração diária oral ou intravenosa em pulsos da ciclofosfamida pode ser influenciada por diversos fatores, incluindo o risco de recidiva de cada paciente, a adesão ao tratamento e aos esquemas de monitoramento, problemas de fertilidade e a possível suscetibilidade a outros efeitos adversos da ciclofosfamida. Se for usada a ciclofosfamida intravenosa, o protocolo deve incorporar fluidoterapia intravenosa e mesna (um agente uroprotetor) para diminuir a toxicidade para a bexiga.

» O uso de ciclofosfamida pode causar infertilidade tanto em homens quanto em mulheres. O uso de leuprorrelina para suprimir a função ovariana durante o tratamento com ciclofosfamida pode ajudar a preservar a fertilidade nas mulheres. Nos pacientes do sexo masculino, é aconselhável armazenar esperma antes de usar ciclofosfamida, mas isso nem sempre é possível nos quadros de doença aguda.

» A dose inicial de corticosteroide é mantida, em geral, por um período de 1 mês, sendo reduzida lentamente depois. Como não há abordagem baseada em evidências para redução de corticosteroides, essa ocorre de acordo com a preferência do médico, risco de toxicidade, gravidade da doença e características do paciente.

mais

rastreamento e profilaxia da osteoporose induzida por corticosteroides

Opções primárias

» **ergocalciferol**: 400-800 unidades por via oral uma vez ao dia

-e-

» **carbonato de cálcio**: 1000-1500 mg/dia por via oral

--E--

» **ácido alendrônico**: 5 mg por via oral uma vez ao dia; ou 35 mg por via oral uma vez por semana

-ou-

» **risedronato de sódio**: 5 mg por via oral uma vez ao dia; ou 35 mg por via oral uma vez por semana

-ou-

» **ibandronato**: 2.5 mg por via oral uma vez ao dia; ou 150 mg por via oral uma vez ao mês

-ou-

Agudo

» **ácido zoledrônico**: 5 mg por via intravenosa uma vez ao ano

-ou-

» **teriparatida**: 20 microgramas por via subcutânea uma vez ao dia

» Rastreamento e medidas preventivas contra a osteoporose induzida por corticosteroides devem ser instituídos para todos os pacientes que estão sendo tratados com corticosteroides de longa duração, de acordo com diretrizes já estabelecidas.[33]

» Essas medidas podem incluir:[33]

» Modificação de fatores de risco para osteoporose no estilo de vida, incluindo abandono do hábito de fumar ou evitar o tabagismo e redução do consumo de bebidas alcoólicas quando excessivo.

» Instrução para exercício de levantamento de peso.

» Início da suplementação de cálcio e vitamina D.

» Avaliação de risco de queda.

» Avaliação de fraturas por fragilidade prevalentes.

» Imagens radiográficas da coluna ou avaliação de fratura vertebral.

» Uso de bifosfonatos, que pode ser orientado por estado menopausal, idade (em homens) e história de fraturas por fragilidade.

mais

profilaxia contra *Pneumocystis jirovecii*

Opções primárias

» **sulfametoxazol/trimetoprima**: 800/160 mg por via oral uma vez ao dia em dias alternados

Opções secundárias

» **dapsona**: 100 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **pentamidina**: 300 mg por via inalatória uma vez ao mês

OU

Agudo

» **atovaquona**: 1500 mg por via oral uma vez ao dia

» A profilaxia contra *Pneumocystis jirovecii* deve ser abordada para todos os pacientes tratados com terapias imunossupressoras.

» Sulfametoxazol/trimetoprima é um medicamento adequado a esse objetivo na maioria dos pacientes.

» Atovaquona, dapsona ou pentamidina por via inalatória mensalmente pode ser considerada em caso de reações adversas ou contraindicações a sulfametoxazol/trimetoprima.

adjunto

plasmaférese

Opções primárias

» **plasmaférese**: 60 mL/kg trocados 7x, ao longo de 2 semanas

» Em pacientes com comprometimento grave de órgãos (por exemplo, síndrome pulmonar-renal com insuficiência respiratória que requer ventilação, e/ou creatinina sérica >435 micromoles/L [>5.7 mg/dL]) e que não respondem a corticosteroides e ciclofosfamida, a adição de plasmaférese pode ser benéfica.[22]

» Contudo, este tratamento possui um potencial de morbidade significativo, incluindo complicações relacionadas ao cateter (por exemplo, trombose, infecção), instabilidade hemodinâmica, desequilíbrio de eletrólitos e coagulopatia.

adjunto

medidas de higiene nasal

Opções primárias

» **solução salina nasal**: irrigar as narinas uma ou duas vezes ao dia

-e-

» **mupirocina tópica**: (2%) aplicar nas narinas duas vezes ao dia após a irrigação com soro fisiológico

» Spray de soro fisiológico ± pomada de antibiótico devem ser instituídos para todos os pacientes com manifestações sinonasais.

» É aconselhável a participação de um otorrinolaringologista experiente no manejo da doença.

2a

indução da remissão com corticosteroides e rituximabe

Opções primárias

Agudo

- » **metilprednisolona**: 0.5 a 1 g por via intravenosa uma vez ao dia por 3 dias, seguido por prednisolona oral
- e-
- » **prednisolona**: 1 mg/kg/dia por via oral, após ciclo de metilprednisolona, máximo de 60-80 mg/dia
- e-
- » **rituximabe**: 1000 mg por via intravenosa uma vez ao dia nos dias 1 e 15; ou 375 mg/metro quadrado de área de superfície corporal por via intravenosa uma vez por semana por 4 semanas

» Em geral, corticosteroides combinados com rituximabe devem ser considerados como terapia de segunda linha para indução da remissão que oferece risco à vida ou aos órgãos em pacientes que sejam refratários ou intolerantes à ciclofosfamida. Nos pacientes com recidiva grave da doença, rituximabe pode ser preferível à ciclofosfamida.

» O uso de rituximabe como terapia de primeira linha deve ser considerado em pacientes quando a preservação da fertilidade é uma preocupação ou quando há contraindicação para ciclofosfamida.[26]

» Os pacientes que não respondem a um esquema adequado de ciclofosfamida e corticosteroides devem ser avaliados para outras comorbidades, como infecção e malignidade.

mais

rastreamento e profilaxia da osteoporose induzida por corticosteroides

Opções primárias

- » **ergocalciferol**: 400-800 unidades por via oral uma vez ao dia
- e-
- » **carbonato de cálcio**: 1000-1500 mg/dia por via oral

--E--

- » **ácido alendrônico**: 5 mg por via oral uma vez ao dia; ou 35 mg por via oral uma vez por semana
- ou-
- » **risedronato de sódio**: 5 mg por via oral uma vez ao dia; ou 35 mg por via oral uma vez por semana
- ou-
- » **ibandronato**: 2.5 mg por via oral uma vez ao dia; ou 150 mg por via oral uma vez ao mês
- ou-

Agudo

» **ácido zoledrônico**: 5 mg por via intravenosa uma vez ao ano

-ou-

» **teriparatida**: 20 microgramas por via subcutânea uma vez ao dia

» Rastreamento e medidas preventivas contra a osteoporose induzida por corticosteroides devem ser instituídos para todos os pacientes que estão sendo tratados com corticosteroides de longa duração, de acordo com diretrizes já estabelecidas.[33]

» Essas medidas podem incluir:[33]

» Modificação de fatores de risco para osteoporose no estilo de vida, incluindo abandono do hábito de fumar ou evitar o tabagismo e redução do consumo de bebidas alcoólicas quando excessivo.

» Instrução para exercício de levantamento de peso.

» Início da suplementação de cálcio e vitamina D.

» Avaliação de risco de queda.

» Avaliação de fraturas por fragilidade prevalentes.

» Imagens radiográficas da coluna ou avaliação de fratura vertebral.

» Uso de bifosfonatos, que pode ser orientado por estado menopausal, idade (em homens) e história de fraturas por fragilidade.

mais

profilaxia contra *Pneumocystis jirovecii*

Opções primárias

» **sulfametoxazol/trimetoprima**: 800/160 mg por via oral uma vez ao dia em dias alternados

Opções secundárias

» **dapsona**: 100 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **pentamidina**: 300 mg por via inalatória uma vez ao mês

OU

Agudo

» **atovaquona**: 1500 mg por via oral uma vez ao dia

» A profilaxia contra *Pneumocystis jirovecii* deve ser abordada para todos os pacientes tratados com terapias imunossupressoras.

» Sulfametoxazol/trimetoprima é um medicamento adequado a esse objetivo na maioria dos pacientes.

» Atovaquona, dapsona ou pentamidina por via inalatória mensalmente pode ser considerada em caso de reações adversas ou contraindicações a sulfametoxazol/trimetoprima.

adjunto

plasmaférese

Opções primárias

» **plasmaférese**: 60 mL/kg trocados 7x, ao longo de 2 semanas

» Em pacientes com comprometimento grave de órgãos (por exemplo, síndrome pulmonar-renal com insuficiência respiratória que requer ventilação, e/ou creatinina >435 micromoles/L [>5.7 mg/dL]) e que não respondem a corticosteroides e a um agente imunomodulador alternativo, a adição de plasmaférese pode ser benéfica.[22]

» Contudo, este tratamento possui um potencial de morbidade significativo, incluindo complicações relacionadas ao cateter (por exemplo, trombose, infecção), instabilidade hemodinâmica, desequilíbrio de eletrólitos e coagulopatia.

adjunto

medidas de higiene nasal

Opções primárias

» **solução salina nasal**: irrigar as narinas uma ou duas vezes ao dia

-e-

» **mupirocina tópica**: (2%) aplicar nas narinas duas vezes ao dia após a irrigação com soro fisiológico

» Spray de soro fisiológico ± pomada de antibiótico devem ser instituídos para todos os pacientes com manifestações sinonasais.

» É aconselhável a participação de um otorrinolaringologista experiente no manejo da doença.

Agudo

doença que não oferece risco à vida/
aos órgãos, excluindo estenose
subglótica isolada

1a indução da remissão com corticosteroides em altas doses e metotrexato

Opções primárias

» **metilprednisolona**: 0.5 a 1 g por via intravenosa uma vez ao dia por 3 dias, seguido por prednisolona oral

-e-

» **prednisolona**: 1 mg/kg/dia por via oral, após ciclo de metilprednisolona, máximo de 60-80 mg/dia

--E--

» **metotrexato**: 15-25 mg por via oral/subcutânea uma vez por semana no mesmo dia da semana

--E--

» **ácido fólico**: 1 mg por via oral uma vez ao dia, exceto no dia em que o metotrexato for administrado

-ou-

» **ácido folínico**: 5 mg por via oral uma vez ao dia em dose única um dia depois de tomar o metotrexato

» Nos casos de doença leve a moderada, que inclui pacientes com glomerulonefrite sem insuficiência renal significativa (creatinina <132.6 micromoles/L [<1.5 mg/dL]), um ciclo de 3 a 6 meses de corticosteroides e metotrexato pode induzir a remissão eficazmente.^[24]

» Monitorar com hemograma e perfil metabólico completos a cada 1 a 4 semanas. Medidas contraceptivas adequadas são essenciais (para homens e mulheres).

» A administração de ácido fólico ajuda a reduzir outros efeitos colaterais do metotrexato, como estomatite, queda de cabelos e intolerância gastrointestinal. Se ocorrerem efeitos colaterais apesar do uso de ácido fólico, ácido folínico pode ser usado.

» A dose inicial de corticosteroide é mantida, em geral, por um período de 1 mês, sendo reduzida lentamente depois. Como não há abordagem baseada em evidências para redução de corticosteroides, essa ocorre de acordo com a preferência do médico, toxicidade, gravidade da doença e características do paciente.

Agudo

mais

» O rastreamento e as medidas preventivas contra osteoporose induzida por corticosteroides devem ser instituídos, juntamente com monitoramento e tratamento de outras complicações (por exemplo, hipertensão, diabetes mellitus, dislipidemia).

rastreamento e profilaxia da osteoporose induzida por corticosteroides

Opções primárias

» **ergocalciferol**: 400-800 unidades por via oral uma vez ao dia

-e-

» **carbonato de cálcio**: 1000-1500 mg/dia por via oral

--E--

» **ácido alendrônico**: 5 mg por via oral uma vez ao dia; ou 35 mg por via oral uma vez por semana

-ou-

» **risedronato de sódio**: 5 mg por via oral uma vez ao dia; ou 35 mg por via oral uma vez por semana

-ou-

» **ibandronato**: 2.5 mg por via oral uma vez ao dia; ou 150 mg por via oral uma vez ao mês

-ou-

» **ácido zoledrônico**: 5 mg por via intravenosa uma vez ao ano

-ou-

» **teriparatida**: 20 microgramas por via subcutânea uma vez ao dia

» Rastreamento e medidas preventivas contra a osteoporose induzida por corticosteroides devem ser instituídos para todos os pacientes que estão sendo tratados com corticosteroides de longa duração, de acordo com diretrizes já estabelecidas.[33]

» Essas medidas podem incluir:[33]

» Modificação de fatores de risco para osteoporose no estilo de vida, incluindo abandono do hábito de fumar ou evitar o tabagismo e redução do consumo de bebidas alcoólicas quando excessivo.

» Instrução para exercício de levantamento de peso.

» Início da suplementação de cálcio e vitamina D.

» Avaliação de risco de queda.

Agudo

- » Avaliação de fraturas por fragilidade prevalentes.
- » Imagens radiográficas da coluna ou avaliação de fratura vertebral.
- » Uso de bifosfonatos, que pode ser orientado por estado menopausal, idade (em homens) e história de fraturas por fragilidade.

mais profilaxia contra *Pneumocystis jirovecii*

Opções primárias

- » sulfametoxazol/trimetoprima: 800/160 mg por via oral uma vez ao dia em dias alternados

Opções secundárias

- » dapsona: 100 mg por via oral uma vez ao dia

OU

- » pentamidina: 300 mg por via inalatória uma vez ao mês

OU

- » atovaquona: 1500 mg por via oral uma vez ao dia

- » A profilaxia contra *Pneumocystis jirovecii* deve ser abordada para todos os pacientes tratados com terapias imunossupressoras.

- » Sulfametoxazol/trimetoprima é um medicamento adequado a esse objetivo na maioria dos pacientes.

- » Atovaquona, dapsona ou pentamidina por via inalatória mensalmente pode ser considerada em caso de reações adversas ou contraindicações a sulfametoxazol/trimetoprima.

adjunto medidas de higiene nasal

Opções primárias

- » solução salina nasal: irrigar as narinas uma ou duas vezes ao dia

-e-

- » mupirocina tópica: (2%) aplicar nas narinas duas vezes ao dia após a irrigação com soro fisiológico

- » Spray de soro fisiológico ± pomada de antibiótico devem ser instituídos para todos os pacientes com manifestações sinonasais.

Agudo

2a

» É aconselhável a participação de um otorrinolaringologista experiente no manejo da doença.

indução da remissão com corticosteroides e ciclofosfamida ou corticosteroides e rituximabe

Opções primárias

» **prednisolona:** 1 mg/kg/dia por via oral, máximo de 60-80 mg/dia

-e-

» **ciclofosfamida:** 2 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 200 mg/dia; ou 15 mg/kg por via intravenosa a cada 2 semanas por 3 doses, seguidos por 15 mg/kg a cada 3 semanas por 3-6 doses (dosagem de pulso), máximo de 1200 mg/dose

OU

» **prednisolona:** 1 mg/kg/dia por via oral, máximo de 60-80 mg/dia

-e-

» **rituximabe:** 1000 mg por via intravenosa uma vez ao dia nos dias 1 e 15; ou 375 mg/metro quadrado de área de superfície corporal por via intravenosa uma vez por semana por 4 semanas

» Ciclofosfamida ou rituximabe pode ser usado para tratar a doença que não ofereça risco à vida ou aos órgãos em pacientes que não respondem ao metotrexato. O uso de rituximabe deve ser considerado nos pacientes cuja preservação da fertilidade seja uma preocupação.

» Além disso, os pacientes recebem corticosteroides. A dose inicial oral de corticosteroide é mantida, geralmente, por um período de um mês, sendo reduzida lentamente depois. Como não há abordagem baseada em evidências para redução de corticosteroides, essa ocorre de acordo com a preferência do médico, toxicidade, gravidade da doença e características do paciente.

» A dose de ciclofosfamida oral diária deve ser reduzida nos pacientes com insuficiência renal grave e nos idosos. Se for usada a ciclofosfamida intravenosa, o protocolo deve incorporar fluidoterapia intravenosa e mesna (um agente uroprotetor) para diminuir a toxicidade para a bexiga. O uso de ciclofosfamida pode causar infertilidade tanto em homens quanto em mulheres. O uso de

Agudo

mais

leuprorrelina para suprimir a função ovariana durante o tratamento com ciclofosfamida pode ajudar a preservar a fertilidade nas mulheres. Nos pacientes do sexo masculino, é aconselhável armazenar esperma antes de usar ciclofosfamida, mas isso nem sempre é possível nos quadros de doença aguda.

rastreamento e profilaxia da osteoporose induzida por corticosteroides

Opções primárias

» **ergocalciferol**: 400-800 unidades por via oral uma vez ao dia

-e-

» **carbonato de cálcio**: 1000-1500 mg/dia por via oral

--E--

» **ácido alendrônico**: 5 mg por via oral uma vez ao dia; ou 35 mg por via oral uma vez por semana

-ou-

» **risedronato de sódio**: 5 mg por via oral uma vez ao dia; ou 35 mg por via oral uma vez por semana

-ou-

» **ibandronato**: 2.5 mg por via oral uma vez ao dia; ou 150 mg por via oral uma vez ao mês

-ou-

» **ácido zoledrônico**: 5 mg por via intravenosa uma vez ao ano

-ou-

» **teriparatida**: 20 microgramas por via subcutânea uma vez ao dia

» Rastreamento e medidas preventivas contra a osteoporose induzida por corticosteroides devem ser instituídos para todos os pacientes que estão sendo tratados com corticosteroides de longa duração, de acordo com diretrizes já estabelecidas.[33]

» Essas medidas podem incluir:[33]

» Modificação de fatores de risco para osteoporose no estilo de vida, incluindo abandono do hábito de fumar ou evitar o tabagismo e redução do consumo de bebidas alcoólicas quando excessivo.

» Instrução para exercício de levantamento de peso.

» Início da suplementação de cálcio e vitamina D.

Agudo

- » Avaliação de risco de queda.
- » Avaliação de fraturas por fragilidade prevalentes.
- » Imagens radiográficas da coluna ou avaliação de fratura vertebral.
- » Uso de bifosfonatos, que pode ser orientado por estado menopausal, idade (em homens) e história de fraturas por fragilidade.

mais

profilaxia contra *Pneumocystis jirovecii*

Opções primárias

- » **sulfametoxazol/trimetoprima**: 800/160 mg por via oral uma vez ao dia em dias alternados

Opções secundárias

- » **dapsona**: 100 mg por via oral uma vez ao dia

OU

- » **pentamidina**: 300 mg por via inalatória uma vez ao mês

OU

- » **atovaquona**: 1500 mg por via oral uma vez ao dia

» A profilaxia contra *Pneumocystis jirovecii* deve ser abordada para todos os pacientes tratados com terapias imunossupressoras.

» Sulfametoxazol/trimetoprima é um medicamento adequado a esse objetivo na maioria dos pacientes.

» Atovaquona, dapsona ou pentamidina por via inalatória mensalmente pode ser considerada em caso de reações adversas ou contraindicações a sulfametoxazol/trimetoprima.

adjunto

medidas de higiene nasal

Opções primárias

- » **solução salina nasal**: irrigar as narinas uma ou duas vezes ao dia
- e-
- » **mupirocina tópica**: (2%) aplicar nas narinas duas vezes ao dia após a irrigação com soro fisiológico

Agudo

3a

» Spray de soro fisiológico ± pomada de antibiótico devem ser instituídos para todos os pacientes com manifestações sinonasais.

» É aconselhável a participação de um otorrinolaringologista experiente no manejo da doença.

indução da remissão com corticosteroides e terapia imunomoduladora alternativa

Opções primárias

» **metilprednisolona**: 0.5 a 1 g por via intravenosa uma vez ao dia por 3 dias, seguido por prednisolona oral

-e-

» **prednisolona**: 1 mg/kg/dia por via oral, após ciclo de metilprednisolona, máximo de 60-80 mg/dia

--E--

» **micofenolato de mofetila**: 1000-1500 mg por via oral duas vezes ao dia

-ou-

» **leflunomida**: 20-40 mg por via oral uma vez ao dia

» Os pacientes que não respondem a um esquema adequado de ciclofosfamida e corticosteroides ou rituximabe e corticosteroides devem ser avaliados cuidadosamente quanto a outras comorbidades, como infecção e malignidade.

» Micofenolato e leflunomida podem ser considerados para indução de remissão para doença refratária a terapias mais estabelecidas.

mais

rastreamento e profilaxia da osteoporose induzida por corticosteroides

Opções primárias

» **ergocalciferol**: 400-800 unidades por via oral uma vez ao dia

-e-

» **carbonato de cálcio**: 1000-1500 mg/dia por via oral

--E--

» **ácido alendrônico**: 5 mg por via oral uma vez ao dia; ou 35 mg por via oral uma vez por semana

-ou-

» **risedronato de sódio**: 5 mg por via oral uma vez ao dia; ou 35 mg por via oral uma vez por semana

-ou-

Agudo

- » **ibandronato**: 2.5 mg por via oral uma vez ao dia; ou 150 mg por via oral uma vez ao mês
- ou-**
- » **ácido zoledrônico**: 5 mg por via intravenosa uma vez ao ano
- ou-**
- » **teriparatida**: 20 microgramas por via subcutânea uma vez ao dia

» Rastreamento e medidas preventivas contra a osteoporose induzida por corticosteroides devem ser instituídos para todos os pacientes que estão sendo tratados com corticosteroides de longa duração, de acordo com diretrizes já estabelecidas.[33]

» Essas medidas podem incluir:[33]

» Modificação de fatores de risco para osteoporose no estilo de vida, incluindo abandono do hábito de fumar ou evitar o tabagismo e redução do consumo de bebidas alcoólicas quando excessivo.

» Instrução para exercício de levantamento de peso.

» Início da suplementação de cálcio e vitamina D.

» Avaliação de risco de queda.

» Avaliação de fraturas por fragilidade prevalentes.

» Imagens radiográficas da coluna ou avaliação de fratura vertebral.

» Uso de bifosfonatos, que pode ser orientado por estado menopausal, idade (em homens) e história de fraturas por fragilidade.

mais profilaxia contra *Pneumocystis jirovecii*

Opções primárias

- » **sulfametoxazol/trimetoprima**: 800/160 mg por via oral uma vez ao dia em dias alternados

Opções secundárias

- » **dapsona**: 100 mg por via oral uma vez ao dia

OU

Agudo

» **pentamidina**: 300 mg por via inalatória uma vez ao mês

OU

» **atovaquona**: 1500 mg por via oral uma vez ao dia

» A profilaxia contra *Pneumocystis jirovecii* deve ser abordada para todos os pacientes tratados com terapias imunossupressoras.

» Sulfametoxazol/trimetoprima é um medicamento adequado a esse objetivo na maioria dos pacientes.

» Atovaquona, dapsona ou pentamidina por via inalatória mensalmente pode ser considerada em caso de reações adversas ou contraindicações a sulfametoxazol/trimetoprima.

adjunto medidas de higiene nasal

Opções primárias

» **solução salina nasal**: irrigar as narinas uma ou duas vezes ao dia

-e-

» **mupirocina tópica**: (2%) aplicar nas narinas duas vezes ao dia após a irrigação com soro fisiológico

» Spray de soro fisiológico ± pomada de antibiótico devem ser instituídos para todos os pacientes com manifestações sinonasais.

» É aconselhável a participação de um otorrinolaringologista experiente no manejo da doença.

estenose subglótica isolada

1a corticosteroide intralesional associado a dilatação

Opções primárias

» **acetato de metilprednisolona**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Para os pacientes com estenose subglótica isolada, na ausência de outras manifestações da doença, é adequado usar uma terapia local com dilatação endoscópica e corticosteroides intralesionais, já que a terapia imunossupressora sistêmica geralmente não é eficaz nessas circunstâncias.^[32]

Agudo

» A terapia local pode precisar ser repetida em intervalos altamente variáveis e funciona melhor quando aplicada por um otorrinolaringologista experiente no manejo de doença das vias aéreas causada pela doença. Na grande maioria dos casos, essa abordagem pode evitar a necessidade de traqueostomia ou procedimentos cirúrgicos mais radicais.

Em curso

remissão induzida com sucesso

1a manutenção da remissão com corticosteroides e terapia imunomoduladora

Opções primárias

» **prednisolona**: 5 a 7.5 mg por via oral uma vez ao dia

-e-

» **metotrexato**: 15-25 mg por via oral/subcutânea uma vez por semana no mesmo dia da semana

--E--

» **ácido fólico**: 1 mg por via oral uma vez ao dia exceto no dia em que o metotrexato for administrado

-ou-

» **ácido folínico**: 5 mg por via oral uma vez ao dia em dose única um dia depois de tomar o metotrexato

OU

» **prednisolona**: 5 a 7.5 mg por via oral uma vez ao dia

-e-

» **azatioprina**: 2 mg/kg/dia por via oral administrados em 1-2 doses fracionadas

Opções secundárias

» **prednisolona**: 5 a 7.5 mg por via oral uma vez ao dia

-e-

» **micofenolato de mofetila**: 1000-1500 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

» **prednisolona**: 5 a 7.5 mg por via oral uma vez ao dia

-e-

Em curso

» **rituximabe**: 500-1000 mg por via intravenosa em 6, 12 e 18 meses após o início do tratamento

OU

» **prednisolona**: 5 a 7.5 mg por via oral uma vez ao dia

-e-

» **leflunomida**: 20-40 mg por via oral uma vez ao dia

» Nos pacientes tratados com metotrexato para indução da remissão, o metotrexato pode continuar a ser usado para manutenção da remissão. A administração de ácido fólico ajuda a reduzir os efeitos colaterais do metotrexato, como estomatite, queda de cabelos e intolerância gastrointestinal. Se ocorrerem efeitos colaterais apesar do uso de ácido fólico, ácido folínico pode ser usado.

» Se a remissão foi induzida com um esquema à base de ciclofosfamida, os pacientes podem ser passados para esquemas à base de azatioprina ou metotrexato para obter uma manutenção da remissão segura e eficaz.

» Os pacientes que precisarem descontinuar o metotrexato por causa da intolerância na ausência de um surto da doença, devem ser passados para azatioprina para manutenção continuada da remissão, e vice-versa.

» Micofenolato e leflunomida podem ser considerados para manutenção da remissão se um paciente tiver contraindicações para o tratamento com metotrexato e azatioprina, se desenvolver intolerância a esses agentes ou se apresentar exacerbação da atividade da doença com os tratamentos padrão. Foi descoberto que o rituximabe em dose baixa é superior à azatioprina nas populações de pacientes com doença predominantemente de início recente, após indução de remissão com ciclofosfamida.[31] Ainda que esses resultados sejam encorajadores, o rituximabe não pode ser recomendado rotineiramente como primeira linha para manutenção da remissão, já que ainda há questões que envolvem sua segurança na doença, a eficácia em pacientes com doença recidivante e o esquema de dosagem ideal. O diferencial de custo significativo comparado a outras terapias de manutenção da remissão demanda análise apropriada de custo-benefício.

Em curso

» Na fase de manutenção da remissão, a dose de corticosteroides é ainda mais reduzida. Entretanto, alguns pacientes são incapazes de descontinuar a terapia, dada a pequena recorrência de sintomas. Sugeriu-se que corticosteroides em baixas doses podem reduzir o risco de recidivas,[29] mas isso deve ser ponderado em relação a toxicidade possivelmente associada. A dose e a duração ideais da corticoterapia não foram claramente definidas.

» A duração ideal da terapia de manutenção com metotrexato ou azatioprina é incerta, mas, em geral, recomenda-se o tratamento por pelo menos 2 anos após a remissão. Para os pacientes que já passaram por uma ou mais recidivas da doença, em geral, é aconselhável manter a terapia de manutenção indefinidamente.

mais rastreamento e profilaxia da osteoporose induzida por corticosteroides

Opções primárias

» **ergocalciferol**: 400-800 unidades por via oral uma vez ao dia

-e-

» **carbonato de cálcio**: 1000-1500 mg/dia por via oral

--E--

» **ácido alendrônico**: 5 mg por via oral uma vez ao dia; ou 35 mg por via oral uma vez por semana

-ou-

» **risedronato de sódio**: 5 mg por via oral uma vez ao dia; ou 35 mg por via oral uma vez por semana

-ou-

» **ibandronato**: 2.5 mg por via oral uma vez ao dia; ou 150 mg por via oral uma vez ao mês

-ou-

» **ácido zoledrônico**: 5 mg por via intravenosa uma vez ao ano

-ou-

» **teriparatida**: 20 microgramas por via subcutânea uma vez ao dia

» Rastreamento e medidas preventivas contra a osteoporose induzida por corticosteroides devem ser instituídos para todos os pacientes que estão sendo tratados com corticosteroides de longa duração, de acordo com diretrizes já estabelecidas.[33]

» Essas medidas podem incluir:[33]

Em curso

- » Modificação de fatores de risco para osteoporose no estilo de vida, incluindo abandono do hábito de fumar ou evitar o tabagismo e redução do consumo de bebidas alcoólicas quando excessivo.
- » Instrução para exercício de levantamento de peso.
- » Início da suplementação de cálcio e vitamina D.
- » Avaliação de risco de queda.
- » Avaliação de fraturas por fragilidade prevalentes.
- » Imagens radiográficas da coluna ou avaliação de fratura vertebral.
- » Uso de bifosfonatos, que pode ser orientado por estado menopausal, idade (em homens) e história de fraturas por fragilidade.

mais

profilaxia contra *Pneumocystis jirovecii***Opções primárias**

- » **sulfametoxazol/trimetoprima**: 800/160 mg por via oral uma vez ao dia em dias alternados

Opções secundárias

- » **dapsona**: 100 mg por via oral uma vez ao dia

OU

- » **pentamidina**: 300 mg por via inalatória uma vez ao mês

OU

- » **atovaquona**: 1500 mg por via oral uma vez ao dia

- » A profilaxia contra *Pneumocystis jirovecii* deve ser abordada para todos os pacientes tratados com terapias imunossupressoras.
- » Sulfametoxazol/trimetoprima é um medicamento adequado a esse objetivo na maioria dos pacientes.
- » Atovaquona, dapsona ou pentamidina por via inalatória mensalmente pode ser considerada em caso de reações adversas ou contraindicações a sulfametoxazol/trimetoprima.

Em curso

adjunto medidas de higiene nasal

Opções primárias

» **solução salina nasal**: irrigar as narinas uma ou duas vezes ao dia

-e-

» **mupirocina tópica**: (2%) aplicar nas narinas duas vezes ao dia após a irrigação com soro fisiológico

» Spray de soro fisiológico ± pomada de antibiótico devem ser instituídos para todos os pacientes com manifestações sinonasais.

» É aconselhável a participação de um otorrinolaringologista experiente no manejo da doença.

recidiva após remissão bem-sucedida

1a outro ciclo de terapia de indução da remissão

» Os pacientes que apresentam recidivas da doença são tratados de acordo com os princípios da terapia de indução da remissão. No entanto, a escolha das terapias será influenciada pela eficácia e tolerabilidade dos agentes previamente usados.

» Recomenda-se que, para limitar as toxicidades de longo prazo, a exposição à ciclofosfamida cumulativa ao longo da vida não exceda 25 g.[26] Pacientes com recidiva grave que alcançaram, ou estão perto de alcançar, esse nível de exposição devem ser tratados com uma terapia alternativa de indução de remissão, como rituximabe.

» Para reduzir a toxicidade relacionada ao tratamento, é essencial que a terapia imunossupressora seja usada cuidadosamente. A avaliação cuidadosa de atividade da doença é crucial.

Novidades

Abatacepte

Este medicamento bloqueia os sinais de coestimulação das células T reduzindo, assim, a ativação e proliferação dessas células. Ele é atualmente usado no tratamento da artrite reumatoide. Em um estudo aberto de 20 pacientes com doença não grave recidivante, o abatacepte foi bem tolerado e foi associado a uma alta frequência de remissão da doença e descontinuação da prednisolona.[35] Um ensaio clínico randomizado e controlado para avaliar a eficácia e segurança do abatacepte está em andamento.

15-desoxiespergualina

Embora o mecanismo de ação deste medicamento não esteja totalmente definido, sabe-se que ele atua inibindo a diferenciação de células B, a maturação de células T e pré-B, bem como as respostas de monócitos/macrófagos. Estudos abertos de pequena escala, com pacientes com doença refratária, sugerem uma possível eficácia. Os efeitos colaterais incluem leucopenia e infecção.

Recomendações

Monitoramento

O manejo em longo prazo da granulomatose com poliangiite (GPA; anteriormente conhecida como granulomatose de Wegener) envolve o monitoramento cuidadoso da atividade da doença, a fim de maximizar a detecção precoce da recidiva e otimizar os esquemas de tratamento. Essa estratégia permite o uso de terapias menos tóxicas para indução da remissão e a intervenção precoce pode ajudar a reduzir o dano tecidual relacionado à GPA ativa. Para reduzir a toxicidade relacionada ao tratamento, é essencial que a terapia imunossupressora seja usada cuidadosamente.

A adequada avaliação da atividade da doença não depende apenas de um fator, mas requer a integração de um profundo exame físico e da história do paciente, juntamente com achados laboratoriais e radiográficos. Por exemplo, evidências de dano crônico devido à atividade anterior da doença (por exemplo, perda auditiva ou nódulos pulmonares antigos) ou achados laboratoriais persistentemente anormais (por exemplo, anticorpo citoplasmático antineutrófilo [ANCA] positivo ou velocidade de hemossedimentação [VHS] elevada) não devem ser interpretados, necessariamente, como GPA ativa, na ausência de evidências mais contundentes da atividade da doença. Na realidade, embora o teste de ANCA auxilie no diagnóstico de GPA, não há evidências que corroborem o uso de ANCA no monitoramento da atividade da doença.^[14] Para todos os pacientes com suspeita de recidiva da GPA, deve sempre ser considerada a possibilidade de infecção, malignidade, ou complicações relacionadas ao tratamento ou à doença.

É recomendada avaliação laboratorial, incluindo hemograma completo, perfil metabólico, VHS e urinálise pelo menos uma vez por mês, mesmo durante remissão sustentada da doença. Se um paciente estiver em uso de ciclofosfamida, é apropriado checar as contagens sanguíneas a cada 1 ou 2 semanas. Além de fornecer informações sobre o estado atual da doença e a toxicidade das terapias, esses exames podem ajudar a identificar os pacientes que desenvolvem mielodisplasia, leucemia ou toxicidade na bexiga em decorrência da exposição à ciclofosfamida.

A identificação de hematúria não glomerular (urina avermelhada ou rosa, coágulos sanguíneos, eritrócitos bicôncavos de tamanho normal, ausência de depósitos celulares) deve desencadear exame cistoscópico, já que a citologia da urina não tem valor preditivo negativo suficiente para descartar a presença de malignidade da bexiga.

A fim de reduzir o risco de câncer de pele, os pacientes que estiverem usando ou que usaram ciclofosfamida devem tomar medidas para reduzir a exposição à luz ultravioleta. É prudente fazer uma avaliação dermatológica anual. Os pacientes com GPA também devem fazer rastreamento de malignidade adequado à sua idade e ao seu sexo.

Escores validados de atividade da doença (por exemplo, Birmingham Vasculitis Activity Score modificado para GPA [BVAS/GPA]) e escores de danos (por exemplo, Vasculitis Damage Index [VDI]) podem ajudar na avaliação da atividade da GPA e são usados rotineiramente nos estudos clínicos.^{[46] [47]}

Instruções ao paciente

Enfatizar a necessidade de adesão ao esquema terapêutico para reduzir o risco de recidiva e do monitoramento laboratorial regular (pelo menos mensal), além do teste de urina com tiras reagentes para auxiliar na detecção precoce de recidivas da doença.

Encaminhar o paciente para recursos nos quais ele possa encontrar informações precisas e úteis sobre sua doença. [\[Vasculitis Clinical Research Consortium\]](#)

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
osteoporose relacionada ao tratamento	longo prazo	média
<p>Ocorre muito em consequência do uso de corticosteroides. Outros fatores que contribuem são hipogonadismo induzido pela ciclofosfamida, insuficiência renal e imobilidade.</p> <p>O risco pode ser reduzido por rastreamento regular e uso de estratégias preventivas e de tratamento segundo diretrizes recomendadas para osteoporose induzida por corticosteroides.[33]</p>		
toxicidade da medula óssea relacionada ao tratamento	longo prazo	média
<p>Pode assumir a forma de mielodisplasia ou mielofibrose.</p> <p>Geralmente ocorre devido à terapia imunossupressora crônica, especialmente esquemas que envolvem a ciclofosfamida. É importante excluir as neoplasias hematológicas. O risco de evoluir para toxicidade pode ser reduzido minimizando o uso de agentes mielotóxicos.</p>		
aterosclerose acelerada	longo prazo	média
<p>Estudos que utilizam marcadores substitutos sugerem um possível aumento do risco da aterosclerose.[45] Embora esse risco ainda precise ser demonstrado em estudos de maior escala, é prudente ter um manejo cuidadoso dos fatores de risco modificáveis para aterosclerose.</p>		
malignidade relacionada ao tratamento	longo prazo	baixa
<p>O uso da ciclofosfamida aumenta o risco de câncer de bexiga, câncer de pele, linfoma e leucemia, sendo o risco aumentado com o acúmulo das doses.</p> <p>Outros agentes imunossupressores, como azatioprina e metotrexato, podem desempenhar um papel chave em alguns cânceres hematológicos e em cânceres de pele. Alguns relatos sugerem um possível aumento do risco de câncer relacionado à própria doença.[42] [43]</p> <p>Um estudo de acompanhamento de longo prazo (acompanhamento mediano de 9.7 anos) relatou aumento do risco de desenvolvimento tardio de câncer de pele e câncer de bexiga.[44]</p>		
infecção	variável	alta
<p>Bactérias, vírus e fungos podem causar infecção em pacientes com granulomatose com poliangiite (anteriormente conhecida como granulomatose de Wegener).</p> <p>Fatores relacionados ao tratamento e à doença contribuem para o aumento do risco de infecção. Infecção deve ser considerada em qualquer paciente que apresente piora da condição clínica apesar de receber terapia imunossupressora adequada.</p>		
insuficiência renal crônica	variável	média

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<p>Em geral, devida à glomerulonefrite, pode se desenvolver após a primeira apresentação ou apenas após diversas recidivas.</p> <p>A diálise pode ser necessária. As taxas de sobrevida ao transplante renal são comparáveis às de outras indicações para transplantes, mas qualquer transplante é melhor quando a doença está em remissão.</p>		
nariz em sela	variável	média
<p>O nariz em sela é uma consequência da rinossinusite crônica. A cirurgia de reconstrução geralmente apresenta resultados abaixo do ideal. Se a cirurgia de reconstrução nasal for realizada, ela será melhor se feita quando a doença estiver em remissão.</p>		
surdez	variável	média
<p>A surdez pode ocorrer em decorrência de defeitos condutivos e/ou sensoneurais.^[41] A prótese auditiva pode ser útil.</p>		
diabetes mellitus relacionado ao tratamento	variável	média
<p>Geralmente relacionado ao uso de corticosteroides; a probabilidade aumenta se houver fatores de risco para diabetes (por exemplo, obesidade, história familiar positiva).</p>		
tromboembolismo venoso	variável	média
<p>Geralmente ocorre nos períodos de doença ativa.</p>		
falha das gônadas relacionada ao tratamento	variável	baixa
<p>Geralmente relacionada ao uso da ciclofosfamida. Mais provável com doses cumulativas altas e/ou em idosos.</p> <p>O uso de leuprorrelina para suprimir a função ovariana durante o tratamento com ciclofosfamida pode ajudar a preservar a fertilidade.</p> <p>Nos pacientes do sexo masculino, é aconselhável armazenar esperma antes de usar ciclofosfamida, mas isso nem sempre é possível nos quadros de doença aguda.</p>		
dano ao nervo periférico	variável	baixa
<p>Ocorre como consequência de envolvimento vasculítico dos nervos periféricos.</p> <p>Fisioterapia e terapia ocupacional têm papel importante na reabilitação. O manejo dos sintomas das disestesias pode ser difícil; são adequadas abordagens padrão para o tratamento de dor neuropática.</p> <p>Para comprometimento motor, dispositivos de suporte como talas, órteses e auxílios de mobilidade podem ser necessários.</p>		
fibrose pulmonar	variável	baixa

Complicações	Período de execução	Probabilidade
Pode ocorrer devido ao processo da doença (por exemplo, hemorragia pulmonar) ou em consequência do manejo (por exemplo, pós-biópsia pulmonar, toxicidade relacionada ao metotrexato ou à ciclofosfamida).		
cegueira	variável	baixa
Pode ocorrer devido a um pseudotumor inflamatório orbital, que causa compressão do nervo óptico, vasculite retiniana, neurite óptica ou acidente vascular cerebral (AVC). É importante excluir fatores modificáveis, como catarata.		

Prognóstico

Antes da introdução de tratamentos eficazes, os pacientes com granulomatose com poliangiite (GPA; anteriormente conhecida como granulomatose de Wegener) sistêmica não tratada tinham uma sobrevida mediana de 5 meses e a maioria morria no intervalo de 12 meses. Agora, com regimes imunossuppressores agressivos, a remissão pode ser conseguida na grande maioria dos pacientes. Contudo, apesar desses avanços, a morbidade e a mortalidade relacionadas à doença e ao tratamento permanecem como o principal problema.[36] [37] Aproximadamente metade de todos os pacientes vai sofrer pelo menos uma recidiva da doença.[38] Além disso, a grande maioria deles vai desenvolver pelo menos uma complicação relacionada ao GPA e/ou ao seu tratamento.[39] Dados obtidos de um grande estudo multicêntrico de coorte sugerem que as principais causas de mortalidade são infecções, doenças cardiovasculares e vasculite ativa.[40]

Diretrizes de tratamento

Europa

Rituximab in combination with glucocorticoids for treating anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2014

EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis

Publicado por: European League Against Rheumatism for the European Vasculitis Study Group

Última publicação em:
2009

EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases

Publicado por: European League Against Rheumatism

Última publicação em:
2007

América do Norte

Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis

Publicado por: American College of Rheumatology

Última publicação em:
2017

Recursos online

1. [Vasculitis Clinical Research Consortium](#) (*external link*)
-

Artigos principais

- Finkelstein JD, Merkel PA, Schroeder D, et al; WGET Research Group. Antiproteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med.* 2007 Nov 6;147(9):611-9. [Resumo](#)
- Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al; European Vasculitis Study Group. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Mar;68(3):310-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med.* 2003 Jul 3;349(1):36-44. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2005 Aug;52(8):2461-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al; RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010 Jul 15;363(3):221-32. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, et al; European Vasculitis Study Group (EUVAS). Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010 Dec 1;304(21):2381-8. [Resumo](#)
- Flossmann O, Berden A, de Groot K, et al; European Vasculitis Study Group. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2011 Mar;70(3):488-94. [Resumo](#)

Referências

- Cotch MF, Hoffman GS, Yerg DE, et al. The epidemiology of Wegener's granulomatosis. Estimates of the five-year period prevalence, annual mortality, and geographic disease distribution from population-based data sources. *Arthritis Rheum.* 1996 Jan;39(1):87-92. [Resumo](#)
- Mohammad AJ, Jacobsson LT, Mahr AD, et al. Prevalence of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome within a defined population in southern Sweden. *Rheumatology (Oxford).* 2007 Aug;46(8):1329-37. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Koldingsnes W, Nossent H. Epidemiology of Wegener's granulomatosis in northern Norway. *Arthritis Rheum.* 2000 Nov;43(11):2481-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Knight A, Ekblom A, Brandt L, et al. Increasing incidence of Wegener's granulomatosis in Sweden, 1975-2001. *J Rheumatol.* 2006 Oct;33(10):2060-3. [Resumo](#)

5. McKinney EF, Willcocks LC, Broecker V, et al. The immunopathology of ANCA-associated vasculitis. *Semin Immunopathol.* 2014 Jul;36(4):461-78. [Texto completo](#) [Resumo](#)
6. Knight A, Sandin S, Askling J. Risks and relative risks of Wegener's granulomatosis among close relatives of patients with the disease. *Arthritis Rheum.* 2008 Jan;58(1):302-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
7. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2012 Jul 19;367(3):214-23. [Texto completo](#) [Resumo](#)
8. Mahr AD, Neogi T, Merkel PA. Epidemiology of Wegener's granulomatosis: lessons from descriptive studies and analyses of genetic and environmental risk determinants. *Clin Exp Rheumatol.* 2006 Mar-Apr;24(2 Suppl 41):S82-91. [Resumo](#)
9. Stegeman CA, Tervaert JW, Sluiter WJ, et al. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med.* 1994 Jan 1;120(1):12-7. [Resumo](#)
10. van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet.* 1985 Feb 23;1(8426):425-9. [Resumo](#)
11. Sneller MC. Rituximab and Wegener's granulomatosis: are B cells a target in vasculitis treatment? *Arthritis Rheum.* 2005 Jan;52(1):1-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
12. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med.* 1992 Mar 15;116(6):488-98. [Resumo](#)
13. Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med.* 2005 Jan 27;352(4):351-61. [Texto completo](#) [Resumo](#)
14. Finkielman JD, Merkel PA, Schroeder D, et al; WGET Research Group. Antiproteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med.* 2007 Nov 6;147(9):611-9. [Resumo](#)
15. Veerysami M, Freeth M, Carmichael AR, et al. Wegener's granulomatosis of the breast. *Breast J.* 2006 May-Jun;12(3):268-70. [Resumo](#)
16. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1990 Aug;33(8):1101-7. [Resumo](#)
17. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1):1-11. [Resumo](#)
18. Walton EW. Giant-cell granuloma of the respiratory tract (Wegener's granulomatosis). *Br Med J.* 1958 Aug 2;2(5091):265-70. [Texto completo](#) [Resumo](#)

19. Fauci AS, Wolff SM, Johnson JS. Effect of cyclophosphamide upon the immune response in Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med*. 1971 Dec 30;285(27):1493-6. [Resumo](#)
20. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al; European Vasculitis Study Group. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Mar;68(3):310-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
21. Langford CA, Talar-Williams C, Barron KS, et al. A staged approach to the treatment of Wegener's granulomatosis: induction of remission with glucocorticoids and daily cyclophosphamide switching to methotrexate for remission maintenance. *Arthritis Rheum*. 1999 Dec;42(12):2666-73. [Texto completo](#) [Resumo](#)
22. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, et al; European Vasculitis Study Group. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Jul;18(7):2180-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
23. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med*. 2003 Jul 3;349(1):36-44. [Texto completo](#) [Resumo](#)
24. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2005 Aug;52(8):2461-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
25. Harper L, Morgan MD, Walsh M, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jun;71(6):955-60. [Resumo](#)
26. National Institute for Health and Care Excellence. Rituximab in combination with glucocorticoids for treating anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Mar 2014 [internet publication]. [Texto completo](#)
27. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al; RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010 Jul 15;363(3):221-32. [Texto completo](#) [Resumo](#)
28. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al; European Vasculitis Study Group. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med*. 2010 Jul 15;363(3):211-20. [Resumo](#)
29. Walsh M, Merkel PA, Mahr A, et al. Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Aug;62(8):1166-73. [Texto completo](#) [Resumo](#)
30. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, et al; European Vasculitis Study Group (EUVAS). Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010 Dec 1;304(21):2381-8. [Resumo](#)

31. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2014 Nov 6;371(19):1771-80. [Resumo](#)
32. Langford CA, Sneller MC, Hallahan CW, et al. Clinical features and therapeutic management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 1996 Oct;39(10):1754-60. [Resumo](#)
33. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, et al. 2017 American College of Rheumatology guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Aug;69(8):1521-37. [Texto completo](#) [Resumo](#)
34. De Groot K, Harper L, Jayne DR, et al; EUVAS (European Vasculitis Study Group). Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009 May 19;150(10):670-80. [Resumo](#)
35. Langford CA, Monach PA, Specks U, et al; Vasculitis Clinical Research Consortium. An open-label trial of abatacept (CTLA4-IG) in non-severe relapsing granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Ann Rheum Dis*. 2014 Jul;73(7):1376-9. [Resumo](#)
36. Little MA, Nightingale P, Verburgh CA, et al; European Vasculitis Study (EUVAS) Group. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jun;69(6):1036-43. [Resumo](#)
37. Mohammad AJ, Jacobsson LT, Westman KW, et al. Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and polyarteritis nodosa. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Dec;48(12):1560-5. [Resumo](#)
38. Walsh M, Faurschou M, Berden A, et al; European Vasculitis Study Group. Long-term follow-up of cyclophosphamide compared with azathioprine for initial maintenance therapy in ANCA-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Sep 5;9(9):1571-6. [Resumo](#)
39. Seo P, Min YI, Holbrook JT, et al; WGET Research Group. Damage caused by Wegener's granulomatosis and its treatment: prospective data from the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial. *Arthritis Rheum*. 2005 Jul;52(7):2168-78. [Texto completo](#) [Resumo](#)
40. Flossmann O, Berden A, de Groot K, et al; European Vasculitis Study Group. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;70(3):488-94. [Resumo](#)
41. Bakthavachalam S, Driver MS, Cox C, et al. Hearing loss in Wegener's granulomatosis. *Otol Neurotol*. 2004 Sep;25(5):833-7. [Resumo](#)
42. Knight A, Askling J, Ekblom A. Cancer incidence in a population-based cohort of patients with Wegener's granulomatosis. *Int J Cancer*. 2002 Jul 1;100(1):82-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
43. Hellmich B, Kausch I, Doehn C, et al. Urinary bladder cancer in Wegener's granulomatosis: is it more than cyclophosphamide? *Ann Rheum Dis*. 2004 Oct;63(10):1183-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)

44. Faurschou M, Mellekjær L, Voss A, et al. Prolonged risk of specific malignancies following cyclophosphamide therapy among patients with granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Aug;54(8):1345-50. [Texto completo](#) [Resumo](#)
45. de Leeuw K, Sanders JS, Stegeman C, et al. Accelerated atherosclerosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis*. 2005 May;64(5):753-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
46. Stone JH, Hoffman GS, Merkel PA, et al; International Network for the Study of the Systemic Vasculitides (INSSYS). A disease-specific activity index for Wegener's granulomatosis: modification of the Birmingham Vasculitis Activity Score. *Arthritis Rheum*. 2001 Apr;44(4):912-20. [Resumo](#)
47. Exley AR, Bacon PA, Luggman RA, et al. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum*. 1997 Feb;40(2):371-80. [Resumo](#)

Imagens



Figura 1: Nódulos pulmonares cavitários na granulomatose com poliangiite (anteriormente conhecida como granulomatose de Wegener)

Do acervo do Dr. Eamonn Molloy, usado com permissão

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

Colaboradores:

// Autores:

Eamonn Molloy, MD, MS, FRCPI

Consultant Rheumatologist

Department of Rheumatology, St Vincent's University Hospital, Dublin, Ireland

DIVULGAÇÕES: EM declares that he has participated in local advisory boards for Pfizer, Roche, BMS, MSD, and Novartis. He has received conference travel/accommodation expenses from Pfizer, Roche, Abbvie, and MSD. The organisation he works for has an unrestricted educational grant from Roche to support regional educational meetings.

// Colegas revisores:

Curry L. Koenig, MD, MS

Assistant Professor of Medicine

Rheumatology Division, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, UT

DIVULGAÇÕES: CLK declares that he has no competing interests.

Jaap M. van Laar, MD, PhD

Professor of Clinical Rheumatology

Musculoskeletal Research Group, Institute of Cellular Medicine, Newcastle University, The Medical School, Newcastle upon Tyne, UK

DIVULGAÇÕES: JMV declares that he has no competing interests.