

BMJ Best Practice

Poliarterite nodosa

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	8
Prevenção primária	8
Rastreamento	8
Diagnóstico	9
Caso clínico	9
Abordagem passo a passo do diagnóstico	9
Fatores de risco	13
Anamnese e exame físico	14
Exames diagnóstico	16
Diagnóstico diferencial	20
Critérios de diagnóstico	25
Tratamento	29
Abordagem passo a passo do tratamento	29
Visão geral do tratamento	31
Opções de tratamento	33
Novidades	39
Acompanhamento	40
Recomendações	40
Complicações	40
Prognóstico	42
Diretrizes	44
Diretrizes de diagnóstico	44
Diretrizes de tratamento	44
Nível de evidência	45
Referências	48
Imagens	57
Aviso legal	68

Resumo

- ◇ Rara forma de vasculite sistêmica que afeta somente vasos de tamanho médio (ou seja, artérias de tamanho pequeno e médio).
- ◇ A poliarterite nodosa (PAN) relacionada ao vírus da hepatite B (HBV) tornou-se muito rara desde a introdução de programas eficazes de imunização contra o vírus.
- ◇ Tanto a PAN não relacionada ao HBV quanto a PAN associada ao HBV são diferenciadas de outras vasculites de vasos pequenos e médios pela ausência de anticorpos anticitoplasma de neutrófilos e pela confirmação de que pequenos vasos (ou seja, arteríolas, capilares e vênulas) não estão envolvidos.
- ◇ A angiografia tipicamente demonstra microaneurismas e estreitamento focal em vasos sanguíneos de tamanho médio.
- ◇ A patologia é caracterizada por inflamação necrosante transmural focal e segmentar com necrose fibrinoide em vasos de tamanho médio.
- ◇ O tratamento da PAN não relacionada ao HBV se baseia em imunossupressão com corticosteroides e ciclofosfamida.
- ◇ O tratamento da PAN relacionada ao HBV usa um ciclo curto de corticosteroides em altas doses, seguido por uma combinação de terapia antiviral e plasmaférese.
- ◇ O prognóstico pode ser determinado pelo uso do escore de 5 fatores.

Definição

O termo "periarterite nodosa" foi usado no século XIX para descrever qualquer forma de vasculite sistêmica sem causa conhecida.[1] Desde então, o nome mudou para poliarterite nodosa (PAN) e a definição foi refinada para: "Inflamação necrosante de artérias de tamanho médio ou pequeno sem glomerulonefrite ou vasculite em arteríolas, capilares ou vênulas". Essa definição foi proposta na conferência de consenso de Chapel Hill CHCC (Chapel Hill Consensus Conference) em 1992 e publicada em 1994.[2]

Epidemiologia

Com o tempo, a poliarterite nodosa (PAN) tem se tornado cada vez menos comum, principalmente em decorrência de programas eficazes de imunização contra o vírus da hepatite B (HBV) e um melhor rastreamento de sangue para HBV, além de grandes alterações na definição e na classificação de vasculite. Antes da definição da conferência de consenso de Chapel Hill (Chapel Hill Consensus Conference, CHCC) em 1994, a poliangiíte microscópica era incluída nas estimativas de incidência e prevalência. O impacto desse fato é enfatizado em um estudo que compara a incidência de PAN em 3 regiões europeias: 4.4 a 9.7 por milhão pelos critérios do American College of Rheumatology (ACR) em comparação com 0 a 0.9 por milhão pela definição da CHCC.[10]

Na Europa e nos EUA, a incidência de PAN se situa entre 2 e 9 por milhão/ano, pelos critérios do ACR.[11] Têm sido relatadas incidências mais elevadas em algumas populações: 16 por milhão/ano no Kuwait (pela definição do CHCC)[12] e 77 por milhão/ano em uma população no Alasca na qual a infecção por HBV é endêmica (em um estudo que precede os critérios do ACR e a definição do CHCC).[13] A prevalência de PAN pelos critérios do ACR se situa entre 31 e 33 por milhão na Europa Ocidental[14] [15] [16] e, pela definição do CHCC, entre 2 e 9 por milhão na Alemanha.[17] Não há números de prevalência recentes para os EUA.

A PAN pode ocorrer em qualquer idade, mas a idade mais comum do diagnóstico é entre 40 e 60 anos. Não há diferença clara entre os sexos, embora a maioria das séries de casos relate uma ligeira preponderância do sexo masculino.[15] [18] [19] Entretanto, uma estimativa de prevalência recente na Suécia mostrou o oposto, com dois terços dos pacientes sendo do sexo feminino.[16] Em uma população multiétnica em Paris, os pacientes com ascendência europeia apresentaram uma prevalência mais elevada de PAN.[15]

Etiologia

Em 7% a 38.5% dos pacientes diagnosticados com poliarterite nodosa (PAN), a infecção pelo vírus da hepatite B está implicada como causa subjacente.[15] [20] [21] A prevalência de PAN relacionada ao HBV diminuiu nos últimos anos, como resultado da vacinação contra HBV e um melhor rastreamento de hemoderivados.[15] [22] Isso é exemplificado pela situação encontrada na França, onde a proporção de PAN relacionada ao HBV diminuiu de 38.5% na década de 1970 para 17.4% no período entre 1997 e 2002.[19]

A etiologia é desconhecida no restante dos pacientes. Acredita-se que a genética e os agentes infecciosos e ambientais sejam importantes, mas não há evidências conclusivas.[10] O fato de a PAN idiopática responder à terapia imunossupressora sugere um mecanismo imunológico.

Fisiopatologia

Na poliarterite nodosa (PAN) relacionada ao vírus da hepatite B (HBV), os mecanismos postulados da vasculite incluem lesão direta ao vaso pela replicação do vírus ou pela deposição de imunocomplexos. A deposição de imunocomplexos ocasiona a ativação da cascata do complemento, que resulta em uma resposta inflamatória e dano subsequente à parede vascular. A vasculite normalmente ocorre nos primeiros meses após a infecção pelo HBV e pode ser a primeira característica da infecção a se apresentar.

Na PAN idiopática, a função dos imunocomplexos não é clara. Existem evidências de disfunção endotelial, um aumento das citocinas inflamatórias e um aumento na expressão das moléculas de adesão. As lesões inflamatórias tendem a ocorrer na bifurcação dos vasos, o que pode ser resultante do aumento das moléculas de adesão nesses locais ou simplesmente em decorrência de forças hidrostáticas.

Qualquer que seja o evento estimulante, o resultado é uma inflamação necrosante focal e segmentar de artérias de tamanho pequeno e médio. Isso acarreta a proliferação intimal nesses locais de inflamação, com trombose subsequente. O resultado é isquemia ou infarto do órgão ou tecido alimentado pelas artérias afetadas. Podem ocorrer aneurismas no local das lesões ativas e essa aparência morfológica induziu o termo "nodosa". Os sistemas comumente envolvidos incluem os nervos periféricos, a pele, o sistema musculoesquelético, o sistema gastrointestinal, o trato renal, o coração e o trato genital.[23] [24]

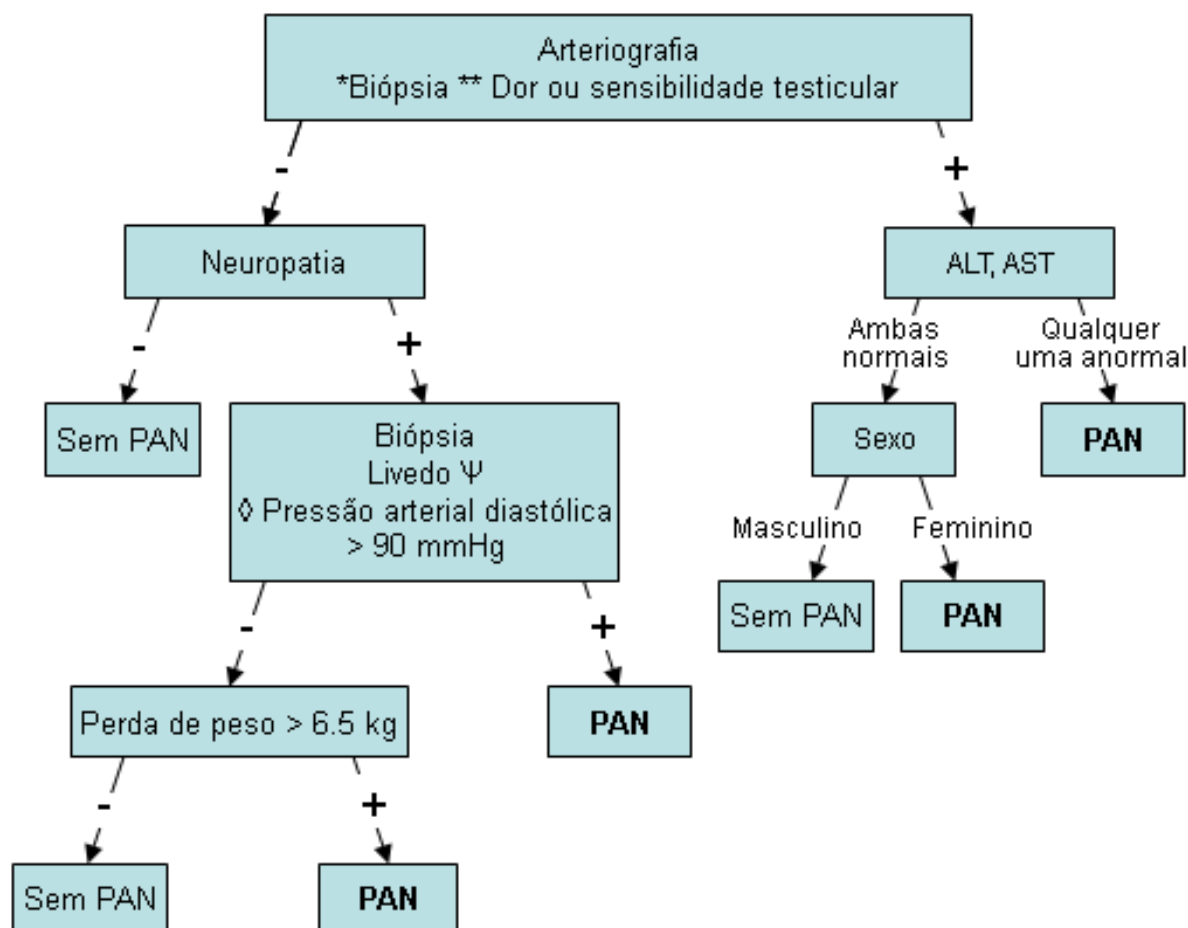
Classificação

Critérios de 1990 do American College of Rheumatology (ACR) para a classificação de poliarterite nodosa[3]

Esses critérios são usados para classificar quais pacientes com vasculite sistêmica primária comprovada apresentam poliarterite nodosa (PAN). Esses critérios não fazem a diferenciação entre PAN e poliangiíte microscópica (PAM); ambas as doenças são abrangidas pela PAN. Três dos seguintes 10 critérios são necessários:

- Perda de peso ≥ 4 kg
- Livedo reticular
- Dor ou sensibilidade testicular
- Mialgias, fraqueza ou sensibilidade na perna
- Mononeuropatia ou polineuropatia
- Pressão arterial diastólica >90 mmHg
- Ureia ou creatinina elevada
- Positividade para infecção pelo vírus da hepatite B (HBV)
- Anomalia arteriográfica
- Biópsia de artérias de tamanho pequeno ou médio contendo leucócitos polimorfonucleares.

A sensibilidade desses critérios é de 82.2% e a especificidade é de 86.6% quando usadas neste contexto.[3] Esses valores foram determinados a partir da coorte usada para desenvolver os critérios e não foram prospectivamente validados.



*Primeiro substituto se a arteriografia não estiver disponível

** Segundo substituto se a arteriografia ou a biópsia não estiver disponível

Ψ Primeiro substituto se a biópsia não estiver disponível

◇ Segundo substituto se a biópsia não estiver disponível e a presença ou ausência de livedo não for conhecida

PAN, poliarterite nodosa; ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase

Critérios de 1990 do American College of Rheumatology para poliarterite nodosa (PAN)

Adaptado pelos autores de Lightfoot RW Jr, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. Artrite reum. 1990;33:1088-1093

Algoritmo da European Medicines Agency (EMA) para a classificação de vasculites e poliarterite nodosa associadas a ANCA para estudos epidemiológicos[4]

Esse algoritmo deve aplicar as definições e os critérios de classificação da doença para as vasculites e PAN associadas a ANCA de forma gradativa. O algoritmo é útil, pois a PAM está ausente do critério de classificação do ACR (que considera essa doença como parte da PAN), ao passo que, na definição da conferência de consenso de Chapel Hill (CHCC), PAN e PAM são tratadas como entidades separadas, havendo evidências de que elas se comportam diferentemente em termos de patogênese, envolvimento de órgãos, tendência de recidiva e prognóstico.[5] Na definição da CHCC, a PAN é estritamente uma doença de vasos médios, ao passo que a PAM é predominantemente uma enfermidade de vasos pequenos que inclui glomerulonefrite e capilarite pulmonar.[2]

- A entrada no algoritmo é feita havendo um diagnóstico clínico de vasculite ou PAN associada a ANCA. No algoritmo, PAN é um diagnóstico de exclusão.
- A primeira etapa é determinar se o paciente cumpre os critérios de Lanham[6] ou do ACR[7] para síndrome de Churg-Strauss (CSS). Caso positivo, o paciente é classificado como tendo CSS.
- Em caso negativo, a próxima etapa é determinar se o paciente cumpre os critérios do ACR[8] ou a definição da CHCC para granulomatose com poliangiíte (de Wegener) (GPA),[2] por evidências diretas com histologia ou com marcadores substitutos adequados e ANCA positivo. Se o paciente cumprir esses critérios, será classificado como portador de GPA.
- Caso contrário, verifique se o paciente cumpre uma definição de PAM.[2] Isso é feito por histologia, mostrando vasculite de pequenos vasos ou glomerulonefrite e nenhum marcador substituto para GPA, ou com marcadores substitutos de glomerulonefrite e ANCA positivo.
- O diagnóstico de PAN somente será possível quando CSS, GPA e PAM tiverem sido excluídas.

Para estar dentro da definição de PAN, deve haver aspectos histológicos ou angiográficos consistentes com o diagnóstico. Quaisquer pacientes remanescentes são considerados inclassificáveis.

Proposta do grupo francês de estudo de vasculite French Vasculitis Study Group (FVSG) para critérios de diagnóstico de poliarterite nodosa[9]

O grupo francês de estudo de vasculite FVSG propôs um conjunto de itens preditivos como paradigma para critérios de diagnóstico. Os itens foram obtidos de pacientes com vasculite comprovada e não de pacientes não diferenciados; portanto, essa proposta constitui outro critério de classificação.

Nesta coorte, 8 variáveis foram úteis para distinguir PAN de outras vasculites. Houve 3 itens preditivos positivos e 5 negativos provenientes de uma coorte de 949 pacientes com vasculite comprovada, 262 dos quais tinham diagnóstico de PAN.

Os itens preditivos positivos foram:

- Positividade para infecção por HBV
- Anomalias arteriográficas
- Mononeuropatia ou polineuropatia.

Os itens preditivos negativos foram:

- Presença de anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA)
- Asma
- Sinais na orelha, nariz ou garganta
- Glomerulopatia
- Crioglobulinemia.

Prevenção primária

A incidência de poliarterite nodosa (PAN) associada ao vírus da hepatite B (HBV) é comparável às taxas de infecção pelo HBV. No Alaska, que é uma área endêmica para o HBV (principalmente em virtude da transmissão vertical do HBV), há uma incidência anual elevada de PAN relacionada ao HBV, de 77 por milhão.^[13] A exposição documentada ao HBV (a partir de hemoderivados, do uso de drogas por via intravenosa ou contato sexual) pode ser encontrada em 60% dos pacientes com PAN relacionada ao HBV.^[20] O rastreamento de hemoderivados para HBV e a vacinação em massa contra o vírus têm reduzido com sucesso a incidência de PAN relacionada ao HBV, como mostrado em pacientes franceses, em que a proporção de PAN decorrente de HBV diminuiu de 38.5% na década de 1970 para 17.4% no período de 1997 a 2002.^[19]

Rastreamento

Rastreamento do vírus da hepatite B (HBV)

Não há recomendações de rastreamento específicas para poliarterite nodosa (PAN). O rastreamento para o HBV como método de detecção e prevenção de PAN não é baseado em evidências e não se sabe se o reconhecimento precoce do HBV terá algum impacto.

Entretanto, o rastreamento para a prevenção de hepatite, cirrose e malignidade por testes sorológicos é recomendado para certos grupos de alto risco nos EUA: gestantes, crianças nascidas de mães positivas para antígeno de superfície da hepatite B, contatos domiciliares ou sexuais com pessoas positivas para HBV, pessoas que trabalham com atendimento médico, homens que fazem sexo com homens, os nascidos em áreas onde a prevalência do HBV é >2% e pessoas infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).^[51]

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de 55 anos se apresenta com formigamento da mão esquerda e perda de sensibilidade em ambos os membros inferiores. Ele relata uma história de 6 semanas com perda de peso de 5 kg e febre. O exame físico mostra mononeurite múltipla afetando os nervos peroneais comuns e o nervo radial esquerdo. A investigação revela anemia normocítica e normocrômica (hemoglobina 93 d/L [9.3 g/dL]), neutrofilia (contagem de leucócitos $11.5 \times 10^9/L$ [11,500/microL]), creatinina elevada (2.48 mg/dL) e marcadores inflamatórios elevados (VHS 89 mm/hora, proteína C-reativa >15.2 nanomoles/L [1.6 mg/L]), mas com sedimento urinário normal. Os testes são negativos para anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), sem evidências de infecção por hepatite B. Sua pressão arterial é 193/103 mmHg. A biópsia do nervo sural demonstra um infiltrado inflamatório vascular transmural com uma mistura de macrófagos, linfócitos e neutrófilos, associado a evidências de vasculite necrosante focal e segmentar com necrose fibrinoide. São observados múltiplos aneurismas na angiografia renal.

[Fig-2]

[Fig-3]

Caso clínico #2

Uma mulher de 44 anos se apresenta com história de 3 meses de dor abdominal, febre e perda de peso. A dor abdominal se apresenta em cólicas e ocorre 30 minutos após as refeições. Nada digno de nota aparece no exame abdominal. Ela apresenta lesões purpúricas disseminadas em seus membros inferiores. Os exames de sangue revelam marcadores inflamatórios elevados (VHS 93 mm/hora, proteína C-reativa >15.2 nanomoles/L [1.6 mg/L]) e transaminases elevadas (ALT 300 unidades/L). ANCA é negativo. Antígeno e da hepatite B (HbeAg) e antígeno de superfície da hepatite B (HbsAg) são positivos, com aumento do ácido desoxirribonucleico (DNA) de hepatite B. O exame de ultrassonografia hepática é normal. Relata-se que a biópsia de pele de espessura total das lesões purpúricas mostra vasculite necrosante segmentar de vasos médios com necrose fibrinoide. A angiografia mesentérica mostra múltiplos aneurismas englobando as artérias mesentéricas superior e inferior.

[Fig-4]

Outras apresentações

Dor testicular decorrente de orquite isquêmica é um aspecto clássico de poliarterite nodosa (PAN), mas é rara na apresentação. Alguns pacientes podem apresentar abdome cirúrgico agudo resultante de infarto do intestino, fígado, baço ou pâncreas. Infarto do miocárdio, cardiomiopatia isquêmica, isquemia óptica e complicações isquêmicas do trato genital feminino são possíveis, mas incomuns.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

Qualquer suspeita de vasculite sistêmica deve ser investigada urgentemente, pois, se não forem tratadas, essas doenças podem trazer alta morbidade e mortalidade. O diagnóstico de poliarterite nodosa (PAN) pode ser desafiador, pois as características individuais não são distinguíveis das de muitas outras doenças. A

combinação de sintomas constitucionais e sintomas isquêmicos em 1 ou mais sistemas de órgãos deve aumentar a possibilidade de vasculite sistêmica.

Sintomas sistêmicos inespecíficos, como febre, perda de peso, fraqueza e mialgia, são encontrados em 65% a 80% dos pacientes na ocasião do diagnóstico.[16] [19] Podem estar presentes manifestações em órgãos específicos no início da doença, envolvendo apenas 1 órgão ou diversos sistemas, ou a doença pode seguir uma evolução mais indolente, com o envolvimento dos órgãos reconhecido somente meses ou anos mais tarde.

O envolvimento renal nas vasculites sistêmicas traz um prognóstico desfavorável. Glomerulonefrite não é uma característica de PAN, mas é comum em vasculite de anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). A distinção precoce por meio de urinálise para proteínas, sangue e cilindros é um exame simples de primeira linha que pode orientar a investigação e o tratamento adicionais.

Possíveis manifestações em órgãos específicos

Os seguintes sistemas corporais podem estar envolvidos no início da PAN não relacionada ao vírus da hepatite B (HBV):[16] [19]

- Sistema nervoso (em 55% dos pacientes)
- Pele (em 44%)
- Órgãos abdominais (em 33%)
- Rins (em 11%)
- Sistema musculoesquelético (em 24% a 80%).

Índices semelhantes são encontrados no envolvimento de órgãos na PAN relacionada ao HBV.[19]

O envolvimento do sistema nervoso normalmente apresenta mononeurite múltipla, com sintomas sensoriais precedendo deficits motores.[29] O envolvimento do sistema nervoso central é um achado menos frequente e pode apresentar encefalopatia, convulsões ou acidente vascular cerebral (AVC).[24] [30]

Manifestações cutâneas incluem púrpura, nódulos, livedo reticular, úlceras, erupções bolhosas ou vesiculares e edema cutâneo segmentar.[19] [21] [31] [32]

No envolvimento abdominal, a dor é uma característica precoce de doença da artéria mesentérica. O envolvimento progressivo pode causar infarto intestinal, hepático ou esplênico; perfuração intestinal; ou sangramento proveniente de um aneurisma arterial.[33] Apresentações menos comuns incluem apendicite, pancreatite ou colecistite resultante de isquemia ou infarto desses órgãos.[34]

Vasculite das artérias renais é um achado comum. Ela pode se apresentar com insuficiência renal ou infartos renais ou com ruptura de aneurismas da artéria renal. A isquemia glomerular pode ocasionar leve proteinúria ou hematúria, mas sem a presença de cilindros eritrocitários, pois a inflamação glomerular não é uma característica. Se houver evidências de inflamação glomerular, como cilindros urinários, deverá ser considerado um diagnóstico alternativo, como poliangiíte microscópica (PAM) ou granulomatose com poliangiíte (de Wegener; GPA). Hipertensão é uma manifestação de isquemia renal pela ativação do sistema renina-angiotensina.[35]

O envolvimento musculoesquelético pode se manifestar por meio de artrite, artralgia, mialgia ou fraqueza muscular. Quando há envolvimento do músculo, este proporciona um local útil para biópsia.[19] [23]

Outras manifestações podem envolver qualquer sistema de órgãos. Têm sido descritos isquemia cardíaca, cardiomiopatia, envolvimento das mamas ou do útero e sintomas oculares decorrentes de neuropatia óptica isquêmica ou de retinopatia.[19] [24] [36] Embora a dor testicular decorrente de orquite isquêmica seja um aspecto clássico, ela é uma apresentação incomum.[19] [37]

[Fig-4]

[Fig-5]

[Fig-6]

[Fig-7]

Exame físico

Em pacientes nos quais há suspeita de vasculite, é necessário um exame físico completo para identificar os sistemas de órgãos potencialmente envolvidos. O exame físico deve incluir, no mínimo:

- Geral - investigar temperatura elevada e perda de peso (atual e prévia)
- Pele - procurar por púrpura, úlceras, erupções bolhosas ou vesiculares, áreas de infarto cutâneo e livedo reticular
- Exame ocular - teste para deficiência visual e procurar hemorragia retiniana e isquemia óptica
- Exame neurológico - teste para neuropatias periféricas, AVC e confusão
- Exame abdominal - avaliar quanto à ocorrência de desconforto abdominal ou peritonite e realizar um exame retal para verificar sinais de sangramento
- Exame cardiovascular - verificar a pulsação periférica e pressão arterial e procurar sinais de insuficiência cardíaca congestiva, pericardite ou patologia valvar
- Exame musculoesquelético - avaliar quanto à existência de sinovite, artralgia e sensibilidade muscular ou miastenia
- Exame geniturinário - avaliar sensibilidade testicular
- Otorrinolaringologia - procurar crostas nasais e sinais de sinusite e avaliar a perda auditiva; a presença dessas características sugere um diagnóstico alternativo, como GPA em vez de PAN
- Exame respiratório - o envolvimento pulmonar não é observado na PAN e achados respiratórios anormais devem sugerir um diagnóstico alternativo
- Pressão arterial - pressão arterial diastólica >90 mmHg pode ser sugestiva de PAN.

[Fig-4]

[Fig-5]

[Fig-6]

[Fig-7]

[Fig-8]

Exames laboratoriais

Não há exames laboratoriais específicos para diagnosticar a PAN, mas alguns exames podem ser úteis para dar suporte ao diagnóstico, identificar órgãos afetados e descartar diagnósticos alternativos.

Os resultados dos testes que ajudam a dar suporte ao diagnóstico incluem:

- Proteína C-reativa e/ou velocidade de hemossedimentação (VHS) elevada, que sugere inflamação sistêmica
- Fibrinogênio elevado, que é um marcador de inflamação aguda; os níveis de fibrinogênio podem ser baixos na síndrome antifosfolípida catastrófica
- Creatinina sérica elevada, tipicamente sem hematúria ou proteinúria na urinalise, que pode indicar isquemia ou infarto renal; entretanto, proteinúria ou hematúria significativa (principalmente cilindros eritrocitários) sugeririam doença glomerular, que não é um aspecto de PAN
- Testes de função hepática anormais, que podem sugerir hepatite por HBV ou como resultado de hepatite isquêmica causada por PAN envolvendo as artérias hepáticas[19]
- Sorologia positiva para HBV, que dá suporte ao diagnóstico[19]
- Hemograma completo, que pode mostrar anemia como resultado de inflamação crônica ou de sangramento gastrointestinal
- Baixos níveis de complemento, causados pela ativação da cascata do complemento por imunocomplexos (principalmente na PAN relacionada ao HBV)
- Creatina quinase normal ou com discreta elevação, independentemente de qualquer envolvimento muscular.

Os exames que devem ser feitos para excluir outras causas incluem:

- Hemoculturas, para excluir endocardite ou outra mimetização infecciosa de vasculite
- Sorologia do vírus da hepatite C (HCV) e crioglobulinas; embora o HCV tenha sido associado a uma manifestação de PAN limitada à pele, ele está normalmente associado a uma vasculite de vasos pequenos relacionada à crioglobulinemia
- ANCA, que, se positivo, sugeriria outro tipo de vasculite, como GPA ou PAM;[3] [19] ANCA negativo é útil em dar suporte ao diagnóstico de PAN no contexto correto
- Fator reumatoide e anticorpos antipeptídeos citrulinados cíclicos (anticorpos anti-CCP), para descartar artrite reumatoide, principalmente em um paciente que predominantemente apresente características artríticas
- Fator antinuclear (FAN) e anticorpos antiácido desoxirribonucleico (anti-DNA) de fita dupla em pacientes com características clínicas consistentes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) ou outras doenças do tecido conjuntivo
- Anticorpos antifosfolídeos de anticoagulante lúpico e glicoproteína B2, que podem estar presentes na síndrome antifosfolípida
- Teste de vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Exames por imagem

Angiografia convencional, ressonância magnética (RM) ou angiotomografia, ultrassonografia com Doppler e radiografia torácica, todos têm sua utilidade para o diagnóstico.

A angiografia convencional é a modalidade de exame de imagem de escolha e deve ser realizada caso haja suspeita clínica de PAN. A sensibilidade relatada é de 89%. A especificidade é de 90% quando realizada em pacientes com suspeita de vasculite.[38] Achados clássicos incluem pequenos aneurismas múltiplos, ectasia vascular e lesões oclusivas focais em vasos de tamanho médio, mais tipicamente nas artérias renais e mesentéricas.

RM ou angiotomografia são alternativas menos invasivas à angiografia convencional, mas são muito menos sensíveis em mostrar microaneurismas.[39] Elas apresentam a vantagem de mostrar áreas de infarto renal e outra patologia potencial. No contexto de alta suspeita de PAN com tomografia

computadorizada (TC) ou angiografia por ressonância magnética normal, ainda é necessário realizar uma angiografia convencional.

Foi observado em relatos de casos individuais que a ultrassonografia com Doppler identificou com sucesso aneurismas renais e hepáticos relacionados à PAN.[40]

A PAN não afeta os pulmões, mas a radiografia torácica pode ser útil em descartar outras doenças, como outras vasculites que podem afetar os pulmões, e excluir infecção.

[Fig-2]

[Fig-3]

[Fig-9]

Biópsia

A biópsia deve ser realizada se a angiografia não estiver disponível ou não mostrar de forma conclusiva uma vasculite de vasos médios. Vários órgãos ou tecidos podem ser amostrados. O tecido escolhido para amostragem deve ser direcionado pelas evidências de envolvimento clínico a partir da anamnese ou do exame físico. Músculos, nervos periféricos, rins, testículos e reto, quando envolvidos, fornecem os melhores alvos. Uma biópsia de pele positiva nem sempre indica envolvimento sistêmico.[41]

Uma biópsia que mostre uma artéria de tamanho médio com evidência de inflamação necrosante transmural focal e segmentar sustenta o diagnóstico de PAN.[24] [41] A presença de aspectos clínicos ou laboratoriais indicando o envolvimento de pequenos vasos deve ser investigada,[42] pois ela sugere uma forma alternativa de vasculite, como PAM.

Nas descrições patológicas de PAN, o envolvimento das bifurcações vasculares é relatado como característica comum. Diferentes etapas de inflamação e cicatrização, assim como áreas da parede vascular normal, geralmente coexistem. Áreas de inflamação aguda tipicamente apresentam um infiltrado celular pleomórfico de linfócitos, neutrófilos, macrófagos e eosinófilos. Podem ocorrer aneurismas no local das lesões ativas e essa aparência morfológica induziu o termo "nodosa". A cicatrização proliferativa em outras áreas pode causar estenose vascular.[24] [35] [41] [42]

[Fig-10]

[Fig-11]

Fatores de risco

Fortes

infecção pelo vírus da hepatite B (HBV)

- A poliarterite nodosa (PAN) se desenvolve em 1% a 5% dos pacientes com infecção pelo HBV,[13] [25] o que equivale aproximadamente a um aumento de 1000 vezes no risco, em comparação com a população de base.[11]
- A infecção por HBV está presente em 7% a 38.5% dos pacientes com PAN, e, nesse contexto, acredita-se que ela esteja diretamente relacionada ao desenvolvimento da doença. A prevalência de PAN relacionada ao HBV diminuiu nos últimos anos, como resultado da vacinação contra HBV e um melhor rastreamento de hemoderivados.[15] [22]

- As evidências para a natureza patogênica do HBV e dos imunocomplexos são suportadas pela efetividade de uma estratégia de tratamento para erradicar o HBV com terapia antiviral e remover imunocomplexos por plasmaférese, sem a necessidade de imunossupressão em longo prazo.[20] [21]

idade entre 40 e 60 anos

- A PAN pode se apresentar em qualquer idade, mas a faixa etária mais comum é entre 40 e 60 anos.

Fracos

leucemia de células pilosas

- Existem relatos de casos que descrevem o desenvolvimento de PAN em pacientes com leucemia de células pilosas preexistente.[26] [27] Em 80% desses casos, o paciente tinha se submetido à esplenectomia antes do desenvolvimento de PAN. Foi encontrada infecção por HBV em alguns desses relatos de casos, com outros relatos anteriores aos exames de rotina de HBV.
- Os mecanismos potenciais para a associação entre leucemia de células pilosas e PAN são a reatividade cruzada de anticorpos situados entre as células tumorais e o endotélio, dano direto ao endotélio causado pelas células tumorais e a produção local de citocinas pró-inflamatórias acarretando danos à parede vascular.[27]

transfusão sanguínea em uma época anterior ao rastreamento de rotina para HBV

- Antes do advento do rastreamento de hemoderivados para HBV, a transfusão era um dos principais modos de transmissão do vírus.

infecção pelo vírus da hepatite C (HCV)

- A infecção por HCV foi associada à PAN cutânea em 1 estudo retrospectivo de 16 pacientes, no qual 5 deles apresentaram infecção por HCV.[21] Entretanto, a PAN cutânea (uma forma que é limitada à pele e é crônica) geralmente é considerada uma entidade clínica separada da PAN sistêmica e não é abordada nesta monografia, embora os achados patológicos na biópsia da pele sejam indistinguíveis entre as duas.[28]

sexo masculino

- Os pacientes do sexo masculino parecem estar representados em número muito mais elevado na maioria das séries.[15] [18] [19] Entretanto, uma estimativa de prevalência recente na Suécia mostrou o oposto, com dois terços dos pacientes sendo do sexo feminino.[16]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

idade entre 40 e 60 anos (comum)

- A poliarterite nodosa (PAN) pode se manifestar em qualquer idade, mas a maioria dos casos é diagnosticada entre 40 e 60 anos de idade.

febre (comum)

- A febre é um sintoma comum, mas inespecífico.

perda de peso (comum)

- Uma história de perda de peso não intencional é um sintoma comum, mas inespecífico.

mialgia ou artralgia (comum)

- Dor muscular ou articular são sintomas comuns, mas inespecíficos.

mononeurite múltipla (comum)

- A mononeurite múltipla é uma manifestação comum de PAN.

parestesia (comum)

- Fraqueza motora e/ou perda sensorial na distribuição de um nervo periférico é um aspecto comum e sugestivo de vasculite.

Sensibilidade muscular (comum)

- Uma manifestação inespecífica. Áreas de sensibilidade geralmente refletem áreas de isquemia ou infarto muscular e fornecem um local útil para biópsia do tecido.

dor abdominal (comum)

- A dor abdominal pode ser causada por isquemia ou infarto intestinal ou de outros órgãos abdominais.

manifestações cutâneas (comum)

- Livedo reticular, úlceras cutâneas, erupções bolhosas ou vesiculares, púrpura ou infarto cutâneo podem ocorrer na PAN. Entretanto, muitas outras doenças, inclusive várias vasculites e infecções, podem causar essas manifestações cutâneas.
- Uma biópsia de pele que mostre vasculite positiva não indica necessariamente envolvimento sistêmico.

pressão arterial diastólica >90 mmHg (comum)

- A pressão arterial diastólica elevada está associada à PAN.

transusão sanguínea em uma época anterior ao rastreamento de rotina para o vírus da hepatite B (HBV) (incomum)

- Antes do advento do rastreamento de hemoderivados para o HBV, a transusão era um dos principais modos de transmissão do vírus.

abuso de substâncias por via intravenosa prévio ou atual (incomum)

- É um modo reconhecido de transmissão do vírus da hepatite B.

infecção recente pelo HBV (incomum)

- A maioria dos casos de PAN relacionada ao HBV ocorre nos primeiros meses após a aquisição da infecção.
- A incidência de PAN relacionada ao HBV tem diminuído dramaticamente nas últimas 2 décadas, como resultado de um melhor rastreamento de hemoderivados e da vacinação de rotina contra o HBV.

dor testicular (incomum)

- A orquite isquêmica é uma característica classicamente descrita, mas rara na PAN.

Outros fatores de diagnóstico

sexo masculino (comum)

- Na maioria das séries, os pacientes do sexo masculino parecem estar representados em número muito mais elevado.

leucemia de células pilosas (incomum)

- Existe uma fraca associação entre um diagnóstico preexistente de leucemia de células pilosas e o desenvolvimento de PAN.

convulsão (incomum)

- Manifestação pouco comum de PAN, causada por envolvimento do sistema nervoso central (SNC).

fraqueza do neurônio motor superior (incomum)

- Acidente vascular cerebral (AVC) é uma rara manifestação de PAN.

sangramento gastrointestinal (incomum)

- Isquemia intestinal ou ruptura de aneurisma pode causar sangramento gastrointestinal.

peritonite (incomum)

- Pode ser causada por isquemia intestinal ou infarto de qualquer órgão abdominal.

cegueira monocular (incomum)

- Neuropatia óptica isquêmica e retinopatia com hemorragias da retina têm sido descritas, mas são manifestações raras.

dor torácica (incomum)

- Dor isquêmica e infarto do miocárdio são possíveis a partir do envolvimento das artérias coronárias.

insuficiência cardíaca congestiva (incomum)

- Cardiomiopatia isquêmica causada por PAN pode se apresentar com insuficiência cardíaca.

nódulos mamários sensíveis (incomum)

- O envolvimento da mama é uma rara manifestação de PAN.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
proteína C-reativa <ul style="list-style-type: none"> • A proteína C-reativa é uma proteína de fase aguda que está elevada na maioria dos quadros clínicos inflamatórios. Um nível normal de proteína C-reativa deporia contra o diagnóstico de poliarterite nodosa (PAN). 	elevado

Exame	Resultado
Velocidade de hemossedimentação (VHS) <ul style="list-style-type: none"> A VHS está elevada em quadros clínicos inflamatórios, incluindo PAN. 	elevado
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> Anemia normocítica e normocrômica é um aspecto comum de inflamação e, portanto, um achado frequente na PAN. Pode ocorrer neutrofilia ou eosinofilia. Uma contagem plaquetária elevada é um aspecto reconhecido. Por outro lado, plaquetopenia pode indicar outros processos patológicos, como lúpus eritematoso sistêmico (LES) ou síndrome antifosfolípida catastrófica. 	anemia normocítica, contagem de leucócitos com discreta elevação, contagem plaquetária elevada
complemento <ul style="list-style-type: none"> A ativação da cascata do complemento por imunocomplexos (principalmente na PAN relacionada ao vírus da hepatite B [HBV]) pode ocasionar baixos níveis do complemento. 	reduzida
creatinina sérica <ul style="list-style-type: none"> A PAN pode afetar as artérias renais e causar isquemia ou infarto renal, com um aumento resultante na creatinina sérica. 	elevada ou normal
análise da urina de jato médio <ul style="list-style-type: none"> A urinálise é útil para descartar infecção e excluir glomerulonefrite. A PAN não causa glomerulonefrite, e a presença de cilindros eritrocitários ou proteinúria intensa sugere um diagnóstico alternativo, como granulomatose com poliangiíte (de Wegener; GPA) ou poliangiíte microscópica (PAM). 	leve proteinúria ou normal
testes da função hepática <ul style="list-style-type: none"> Uma leve elevação das enzimas hepáticas é comum. A hepatite aguda é possível durante a infecção inicial por HBV ou pode ser resultante de hepatite isquêmica. 	enzimas hepáticas elevadas
sorologia para HBV <ul style="list-style-type: none"> A infecção por HBV tipicamente ocorre alguns meses antes do desenvolvimento de PAN relacionada ao HBV. 	antígeno de superfície da hepatite B (HbsAg) positivo e/ou antígeno e da hepatite B (HbeAg) positivo
sorologia para o vírus da hepatite C (HCV) <ul style="list-style-type: none"> A infecção por HCV está associada a uma forma de PAN predominantemente cutânea. 	positiva para anticorpos anti-hepatite C
crioglobulinas <ul style="list-style-type: none"> A presença de crioglobulinas sugeriria um diagnóstico alternativo. As crioglobulinas estão fortemente associadas à infecção pelo vírus da hepatite C e podem causar vasculite de vasos pequenos. 	ausência de crioglobulinas
hemocultura <ul style="list-style-type: none"> É importante excluir a infecção endovascular, que pode mimetizar a vasculite, principalmente antes do início de terapia imunossupressora. 	sem crescimento de organismos
creatina quinase <ul style="list-style-type: none"> A creatina quinase não está marcadamente elevada na PAN, mesmo quando há envolvimento muscular. 	normal ou com discreta elevação

Exame	Resultado
anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) <ul style="list-style-type: none"> A PAN não está associada ao ANCA. Um resultado positivo no contexto de suspeita de vasculite sugeriria um tipo alternativo de vasculite. 	negativo
fator antinuclear (FAN) <ul style="list-style-type: none"> Pode ser um teste útil no contexto correto. Um FAN positivo pode ajudar a apontar na direção de um diagnóstico alternativo, como LES ou outra doença do tecido conjuntivo. 	negativo
anticorpos antiácido desoxirribonucleico (DNA) de fita dupla (anti-dsDNA) <ul style="list-style-type: none"> Um resultado positivo para anti-dsDNA pode ser útil para a obtenção de um diagnóstico de LES se as manifestações combinarem com esse diagnóstico. 	negativo
fator reumatoide <ul style="list-style-type: none"> Útil somente se artrite reumatoide for um diagnóstico alternativo possível, com base na história e no exame físico. 	negativo
anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos (anticorpos anti-CCP) <ul style="list-style-type: none"> Útil somente se artrite reumatoide for um diagnóstico alternativo possível, com base na história e no exame físico. 	negativo
anticoagulante lúpico <ul style="list-style-type: none"> Pode estar presente na síndrome antifosfolipídica. 	negativo
anticorpos antifosfolipídeos de imunoglobulina G (IgG) <ul style="list-style-type: none"> Pode estar presente na síndrome antifosfolipídica. 	negativo
glicoproteína B2 <ul style="list-style-type: none"> Pode estar presente na síndrome antifosfolipídica. 	negativo
fibrinogênio <ul style="list-style-type: none"> O fibrinogênio pode estar elevado na PAN como um marcador de inflamação aguda. Pode estar baixo na síndrome antifosfolipídica catastrófica. 	normal ou elevado
angiografia digital por subtração convencional <ul style="list-style-type: none"> Esse é o exame padrão de imagem em vasos potencialmente afetados. A sensibilidade e a especificidade do exame em uma população selecionada com suspeita de vasculite é de 89% e 90%, respectivamente. A principal desvantagem é que é um procedimento relativamente invasivo. 	microaneurismas, ectasia vascular ou lesões oclusivas focais em vasos de tamanho médio
ecocardiografia <ul style="list-style-type: none"> Útil para excluir um diagnóstico alternativo, como endocardite, mixoma atrial ou trombo no ventrículo esquerdo. 	normal

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
angiografia por ressonância magnética (ARM) <ul style="list-style-type: none"> A ARM é um método de imagem não invasivo para vasos potencialmente afetados, mas apresenta resolução espacial mais baixa que a angiografia convencional e não é muito boa para detectar microaneurismas. Ela tem a vantagem de poder mostrar áreas de infarto de órgãos. Em pacientes com ARM normal e suspeita de PAN, a angiografia convencional é indicada. 	aneurismas ou lesões oclusivas focais em vasos de tamanho médio
Angiotomografia <ul style="list-style-type: none"> A angiotomografia é uma alternativa não invasiva à ARM e à angiografia convencional. Apresenta melhor resolução espacial que a ARM mas não é tão boa quanto a angiografia convencional para detectar microaneurismas. Ela tem a vantagem de poder mostrar áreas de infarto de órgãos. Em pacientes com angiotomografia normal e suspeita de PAN, a angiografia convencional é indicada. 	aneurismas ou lesões oclusivas focais em vasos de tamanho médio
biópsia do tecido afetado <ul style="list-style-type: none"> O tecido amostrado deve ser determinado a partir da história e do exame físico. Músculos, nervos periféricos, rins, testículos e reto, quando envolvidos, fornecem os melhores alvos. Uma biópsia de pele positiva nem sempre sugere envolvimento sistêmico. <p>[Fig-10]</p> <p>[Fig-11]</p>	inflamação necrosante transmural focal e segmentar em um vaso de tamanho médio (ou seja, uma artéria de tamanho pequeno ou médio)
sorologia do HIV <ul style="list-style-type: none"> É importante para descartar infecção por HIV, que é uma causa de vasculite por si só. 	negativo

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Granulomatose com poliangiíte (de Wegener)	<ul style="list-style-type: none"> Granulomatose com poliangiíte (de Wegener; GPA), poliangiíte microscópica (PAM) e síndrome de Churg-Strauss (CSS) são formas de vasculite de vasos pequenos associada a anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), ao passo que a poliarterite nodosa (PAN) afeta somente vasos de tamanho médio (ou seja, artérias de tamanho pequeno e médio). Ela se apresenta comumente com sinais e/ou sintomas que envolvem o trato respiratório superior ou inferior. Glomerulonefrite e capilarite pulmonar são características de vasculite associada a ANCA, mas não são encontradas na PAN. 	<ul style="list-style-type: none"> ANCA: c-ANCA (padrão citoplasmático no teste de imunofluorescência) combinado com um teste positivo para o anticorpo antiproteinase 3 no ensaio imunoenzimático (EIE); p-ANCA (padrão perinuclear na imunofluorescência) combinado com um teste positivo para o anticorpo antimieloperoxidase no EIE. O ANCA não está associado à PAN. Urinalise: pode evidenciar hematúria, proteinúria; eritrócitos dismórficos, cilindros eritrocitários. Teste de função pulmonar: pode ser tipicamente normal ou mostrar evidências de obstrução das vias aéreas extratorácicas em caso de estenose subglótica. TC do tórax: nódulos pulmonares (que podem criar cavidades); infiltrados. Biópsia de tecido (pele, pulmão, rim): inflamação granulomatosa, necrose e vasculite; imunodepósitos mínimos/ausentes na imunofluorescência e na microscopia eletrônica.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Poliangiite microscópica	<ul style="list-style-type: none"> GPA (de Wegener), PAM e CSS são formas de vasculite de vasos pequenos associada a ANCA, ao passo que a PAN afeta somente vasos de tamanho médio (ou seja, artérias de tamanho pequeno e médio). PAM e GPA parecem ser parte de um espectro clínico. Entretanto, o trato respiratório superior não está envolvido na PAM. Glomerulonefrite e capilarite pulmonar são características de vasculite associada a ANCA, mas não são encontradas na PAN. 	<ul style="list-style-type: none"> ANCA: p-ANCA positivo (perinuclear) mais comum que cANCA (citoplasmático). O ANCA não está associado à PAN. Urinálise: pode evidenciar hematúria, proteinúria; eritrócitos dismórficos, cilindros eritrocitários. TC do tórax: hemorragia alveolar. Biópsia de tecido (pele, pulmão, rim): ausência de inflamação granulomatosa.
Síndrome de Churg-Strauss	<ul style="list-style-type: none"> GPA (de Wegener), PAM e CSS são formas de vasculite de vasos pequenos associada a ANCA, ao passo que a PAN afeta somente vasos de tamanho médio (ou seja, artérias de tamanho pequeno e médio). Os pacientes costumam apresentar história de asma, rinite alérgica ou sinusite. Neuropatia periférica (tipicamente mononeurite múltipla) é a manifestação mais comum de vasculite. Glomerulonefrite e capilarite pulmonar são características de vasculite associada a ANCA, mas não são encontradas na PAN. 	<ul style="list-style-type: none"> Hemograma completo: eosinofilia periférica significativa (>10% da contagem periférica de leucócitos). Urinálise: pode evidenciar hematúria, proteinúria; eritrócitos dismórficos, cilindros eritrocitários. ANCA: geralmente p-ANCA (perinuclear). O ANCA não está associado à PAN. Biópsia de tecido (nervo sural, pele): inflamação granulomatosa, pode apresentar extravasamento de eosinófilos.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Arterite de células gigantes	<ul style="list-style-type: none"> • A ACG geralmente não se apresenta com mononeurite múltipla, orquite ou vasculite coronária ou tampouco envolve a pele ou afeta as artérias renais. • A ACG é predominantemente uma vasculite de vasos grandes e médios, com predileção pelas artérias cranianas. Ela está associada à arterite temporal, embora a artéria temporal também possa estar envolvida na PAN, que pode causar neuropatia óptica isquêmica similar à observada na ACG. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ressonância magnética, TC ou angiografia convencional mostra vasos cranianos de tamanho médio afetados, principalmente a artéria temporal. A ACG também afeta grandes vasos extracranianos, como a aorta e as artérias carótidas, mas a arterite extracraniana em vasos de tamanho médio é mais provavelmente decorrente de PAN.
Infecção	<ul style="list-style-type: none"> • A infecção bacteriana endovascular é uma importante mimetização de vasculite que precisa ser excluída antes do início de terapia imunossupressora. • O vírus da imunodeficiência humana (HIV) e o vírus da hepatite C (HCV) causam vasculite por si só.[43] A vasculite relacionada ao HCV geralmente está na forma de crioglobulinemia. • Vírus Epstein-Barr, citomegalovírus, parvovírus e muitos outros vírus estão implicados em causar vasculite ou podem causar sintomas que mimetizam a vasculite.[43] 	<ul style="list-style-type: none"> • Hemoculturas para detectar bacteremia. Sorologia para HIV, sorologia para HCV ou outra sorologia viral quando for clinicamente adequada para detectar a infecção. A presença de crioglobulinas sugere vasculite relacionada ao HCV.
Artrite reumatoide	<ul style="list-style-type: none"> • Pode apresentar sintomas similares aos da PAN ou causar vasculite secundária. Uma apresentação, principalmente com artrite, deve acarretar investigações quanto a artrite reumatoide. 	<ul style="list-style-type: none"> • Fator reumatoide e anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos (anticorpos anti-CCP) são positivos na artrite reumatoide.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Lúpus eritematoso sistêmico (LES)	<ul style="list-style-type: none"> O LES pode apresentar sintomas similares aos da PAN ou causar vasculite secundária. Erupção cutânea malar, alopecia, úlceras orais ou serosite, principalmente em mulheres jovens, deve desencadear uma investigação sobre LES. 	<ul style="list-style-type: none"> Fator antinuclear (FAN) é positivo no LES. Anticorpos antiácido desoxirribonucleico (DNA) de fita dupla (anti-dsDNA) podem ser úteis para a obtenção de um diagnóstico de LES se as manifestações clínicas combinarem com esse diagnóstico.
Neoplasia maligna	<ul style="list-style-type: none"> Febre, perda de peso, fadiga, mialgia e artralgia podem ser decorrentes de câncer. Na ausência de envolvimento de órgãos, característico de vasculite, deve ser realizada uma avaliação completa quanto à existência de malignidade. A vasculite pode ocorrer como fenômeno paraneoplásico, particularmente com neoplasias hematológicas.[44] 	<ul style="list-style-type: none"> A investigação quanto à existência de malignidade deve ser orientada por dados específicos da história e do exame. Isso pode envolver a verificação de marcadores tumorais, exames de imagem do tórax/abdome/pelve e outras investigações clínicas adequadas.
Displasia fibromuscular (DFM)	<ul style="list-style-type: none"> A DFM pode afetar artérias renais, carótidas, mesentéricas e outras artérias viscerais. Sintomas isquêmicos, dependendo do sistema arterial envolvido, decorrem de estenose luminal. Entretanto, a DFM não causa febre, perda de peso, artrite, lesões cutâneas ou mononeurite múltipla. 	<ul style="list-style-type: none"> A biópsia geralmente é difícil, portanto, os exames de imagem por angiografia digital por subtração constituem o melhor método de diagnóstico. Os exames de imagem mostram um "colar de contas" na presença de aneurismas e estenose. Os achados angiográficos, às vezes, são indistinguíveis dos de PAN,[45] mas a angiografia por ressonância magnética pode mostrar a aparência de um "colar de contas" na presença de espessamento da parede vascular. Os marcadores inflamatórios (proteína C-reativa ou velocidade de hemossedimentação [VHS]) não estão elevados na DFM.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Ateroma	<ul style="list-style-type: none"> Aterosclerose é a forma mais comum de isquemia de órgãos. Os sintomas e sinais dependem dos sistemas arteriais envolvidos. A formação de ateroma é acelerada em doenças inflamatórias, inclusive PAN, na qual a combinação de inflamação e isquemia pode estar presente, tornando difícil a diferenciação entre doença aterosclerótica e vasculite. 	<ul style="list-style-type: none"> A angiografia digital por subtração convencional é o melhor exame; a ausência de microaneurismas em uma doença puramente aterosclerótica é o principal fator diferenciador. Proteína C-reativa e VHS geralmente não estão elevadas em pacientes com aterosclerose isolada.
Êmbolos de colesterol	<ul style="list-style-type: none"> Apresenta-se geralmente com isquemia distal, hipertensão e insuficiência renal, mas pode se manifestar com qualquer sintoma isquêmico, incluindo mononeuropatia.^[46] Ocorre tipicamente depois de um procedimento intervencionista vascular, causando a ruptura mecânica de uma placa ateromatosa. Pequenos cristais de colesterol se espalham a jusante ou grandes placas se rompem e obstruem vasos maiores. No primeiro cenário, os cristais induzem uma reação inflamatória em pequenos vasos, causando fibrose e, finalmente, isquemia tecidual.^[47] 	<ul style="list-style-type: none"> A biópsia do órgão afetado mostra microcristais de colesterol.
Mixoma atrial	<ul style="list-style-type: none"> Pode causar êmbolos recorrentes em múltiplos órgãos, ocasionando isquemia tecidual e infarto. Os sintomas podem mimetizar a vasculite. Em alguns casos, esse êmbolo é simplesmente um trombo; em outros, uma combinação de trombo e material tumoral.^[48] 	<ul style="list-style-type: none"> A ecocardiografia revela a massa atrial.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Síndrome antifosfolípídica catastrófica	<ul style="list-style-type: none"> Um distúrbio raro com superposição patológica à síndrome antifosfolípídica. Apresenta-se com infarto de múltiplos órgãos decorrentes de microtrombos durante um período de dias a semanas. Infecção precedente é um fator de risco.[49] 	<ul style="list-style-type: none"> Os níveis de anticorpos anticardiolipina (imunoglobulina G [IgG]) e de glicoproteína beta-2 estão elevados. Pode estar presente anticoagulante lúpico. O hemograma completo mostra plaquetopenia e o tempo de tromboplastina parcial pode estar elevado.
Doença de Buerger (tromboangiíte obliterante)	<ul style="list-style-type: none"> Ocorre tipicamente em homens fumantes compulsivos entre 20 e 40 anos, mas pode ocorrer em mulheres e em idades avançadas. Presente com claudicação, dor isquêmica em repouso, fenômeno de Raynaud ou gangrena dos membros. 	<ul style="list-style-type: none"> Patologicamente, ocorre vasculite que afeta os vasos de tamanho pequeno e médio das mãos e pés. A angiografia dos membros e das artérias renais ou mesentéricas mostra vasos obstruídos distais ao cotovelo ou joelho, com vasos colaterais com aparência de saca-rolhas. É diferenciada da PAN pela ausência de envolvimento de vasos viscerais.[50]

Critérios de diagnóstico

Proposta do grupo francês de estudo de vasculite French Vasculitis Study Group (FVSG) para critérios de diagnóstico de poliarterite nodosa.[9]

Não há critérios de diagnóstico validados para poliarterite nodosa (PAN). O FVSG propôs um conjunto de itens preditivos como paradigma para critérios de diagnóstico. Contudo, os itens foram obtidos de pacientes com vasculite comprovada e não de pacientes não diferenciados; essa metodologia é usada normalmente para identificar itens usados na classificação e não em critérios de diagnóstico.

Um total de 8 itens diferenciadores foram originados de uma coorte de 949 pacientes com vasculite, 262 dos quais tinham diagnóstico de PAN: 3 itens preditivos positivos e 5 negativos.

Os itens preditivos positivos foram:

- Positividade para infecção pelo vírus da hepatite B
- Anomalias arteriográficas
- Mononeuropatia ou polineuropatia.

Os itens preditivos negativos foram:

- Presença de anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA)

- Asma
- Sinais na orelha, nariz ou garganta
- Glomerulopatia
- Crioglobulinemia.

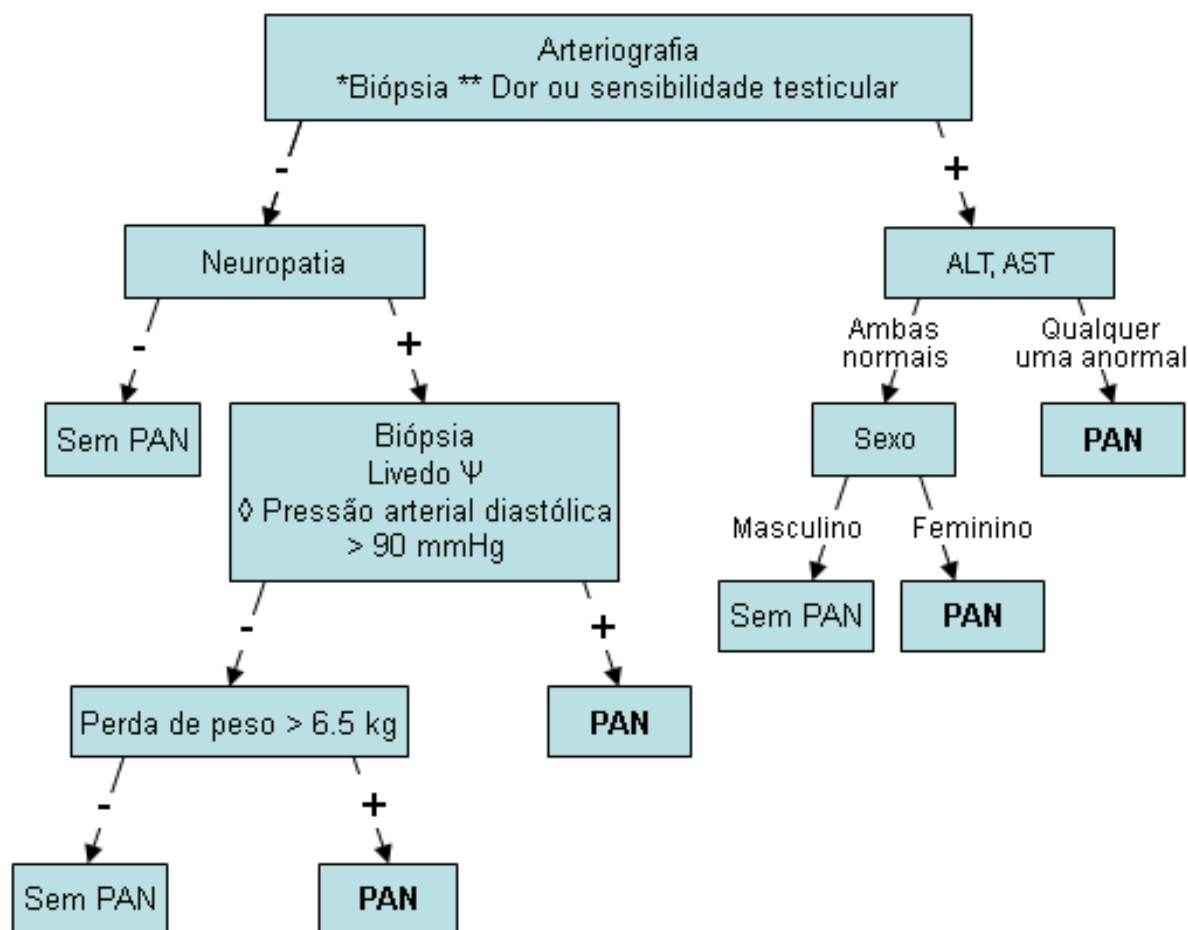
Esses itens foram úteis para diferenciar PAN de outras vasculites nessa coorte, mas não foram avaliados em pacientes não diferenciados para verificar se eles poderiam ser úteis para finalidade de diagnóstico.

Crítérios de 1990 do American College of Rheumatology (ACR) para a classificação de poliarterite nodosa[3]

Esses critérios são usados para classificar quais pacientes com vasculite sistêmica primária comprovada apresentam PAN. Esses critérios não fazem a diferenciação entre PAN e poliangiíte microscópica (PAM); ambas as doenças são abrangidas pela PAN. Três dos seguintes 10 critérios são necessários:

- Perda de peso ≥ 4 kg
- Livedo reticular
- Dor ou sensibilidade testicular
- Mialgias, fraqueza ou sensibilidade na perna
- Mononeuropatia ou polineuropatia
- Pressão arterial diastólica >90 mmHg
- Ureia ou creatinina elevada
- Positividade para infecção pelo vírus da hepatite B (HBV)
- Anomalia arteriográfica
- Biópsia de artérias de tamanho pequeno ou médio contendo leucócitos polimorfonucleares.

A sensibilidade desses critérios é de 82.2% e a especificidade é de 86.6% quando usadas neste contexto.[3] Esses valores foram determinados a partir da coorte usada para desenvolver os critérios e não foram prospectivamente validados.



*Primeiro substituto se a arteriografia não estiver disponível

** Segundo substituto se a arteriografia ou a biópsia não estiver disponível

Ψ Primeiro substituto se a biópsia não estiver disponível

◇ Segundo substituto se a biópsia não estiver disponível e a presença ou ausência de livedo não for conhecida

PAN, poliarterite nodosa; ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase

Crítérios de 1990 do American College of Rheumatology para poliarterite nodosa (PAN)

Adaptado pelos autores de Lightfoot RW Jr, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. Artrite reum. 1990;33:1088-1093

Algoritmo da European Medicines Agency (EMA) para a classificação de vasculites e poliarterite nodosa associadas a ANCA para estudos epidemiológicos[4]

Esse algoritmo deve aplicar as definições e os critérios de classificação da doença para as vasculites e PAN associadas a ANCA de forma gradativa. O algoritmo é útil, pois a PAM está ausente do critério de classificação do ACR (que considera essa doença como parte da PAN), ao passo que, na definição da conferência de consenso de Chapel Hill (CHCC), PAN e PAM são tratadas como entidades separadas, havendo evidências de que elas se comportam diferentemente em termos de patogênese, envolvimento de órgãos, tendência de recidiva e prognóstico.[5] Na definição da CHCC, a PAN é estritamente uma doença de vasos médios, ao passo que a PAM é predominantemente uma enfermidade de vasos pequenos que inclui glomerulonefrite e capilarite pulmonar.[2]

- A entrada no algoritmo é feita havendo um diagnóstico clínico de vasculite ou PAN associada a ANCA. No algoritmo, PAN é um diagnóstico de exclusão.
- A primeira etapa é determinar se o paciente cumpre os critérios de Lanham[6] ou do ACR[7] para síndrome de Churg-Strauss (CSS). Caso positivo, o paciente é classificado como tendo CSS.
- Em caso negativo, a próxima etapa é determinar se o paciente cumpre os critérios do ACR[8] ou a definição da CHCC para granulomatose com poliangiíte (de Wegener) (GPA),[2] por evidências diretas com histologia ou com marcadores substitutos adequados e ANCA positivo. Se o paciente cumprir esses critérios, será classificado como portador de GPA.
- Caso contrário, verifique se o paciente cumpre uma definição de PAM.[2] Isso é feito por histologia, mostrando vasculite de pequenos vasos ou glomerulonefrite e nenhum marcador substituto para GPA, ou com marcadores substitutos de glomerulonefrite e ANCA positivo.
- O diagnóstico de PAN somente será possível quando CSS, GPA e PAM tiverem sido excluídas.

Para estar dentro da definição de PAN, deve haver aspectos histológicos ou angiográficos consistentes com o diagnóstico. Quaisquer pacientes remanescentes são considerados inclassificáveis.

Abordagem passo a passo do tratamento

A poliarterite nodosa (PAN) não relacionada à infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) é tratada, em grande parte, da mesma forma que as outras vasculites, por meio de imunossupressão, com ênfase em terapia precoce e agressiva, principalmente em doença grave.

O tratamento da PAN relacionada ao HBV é diferente, pois, embora a imunossupressão possa determinar o controle da vasculite, ela também está associada à replicação viral elevada. Um ciclo curto de imunossupressão agressiva é seguido de plasmaférese e terapia antiviral concomitante.

O escore de 5 fatores

Esse escore pode ser usado para previsão da sobrevida na PAN.^[18] Considera-se que um escore de 1 ou mais sugere um prognóstico desfavorável e exija uma terapia mais agressiva.

Os 5 fatores, a cada um dos quais é atribuído 1 ponto se estiver presente, são:

- Proteinúria >1 g/dia
- Creatinina >120.5 mmol/L (>1.58 mg/dL)
- Cardiomiopatia
- sintomas gastrointestinais
- Envolvimento do sistema nervoso central (SNC).

PAN não relacionada ao HBV

O principal objetivo é controlar a atividade da vasculite, evitando, portanto, a progressão de doença que traga risco de vida e constitua ameaça aos órgãos. A imunossupressão é a base do tratamento, portanto uma atenção cuidadosa à prevenção e à detecção de complicações da terapia é essencial.

Foi demonstrado que a mortalidade decorrente de PAN é elevada no primeiro ano, com 58% a 73% de mortes precoces causadas por vasculite não controlada.^{[52] [53] [54]} Consequentemente, a PAN deve ser tratada agressivamente e sem demora, principalmente em pacientes com doença grave (os que apresentam pontuação ≥ 1 no escore de 5 fatores). A maioria dos ensaios clínicos publicados observou uma combinação de pacientes com diferentes tipos de vasculite primária estudados em conjunto: por exemplo, PAN e síndrome de Churg-Strauss. Essa abordagem foi adotada por causa da relativa raridade dessas doenças.^[54]

Os ensaios clínicos sobre PAN não relacionada ao HBV demonstraram que a combinação de ciclofosfamida e corticosteroides reduz o índice de recidivas, mas não afeta a mortalidade total em 10 anos.^{1[B]Evidence} Entretanto, em uma análise retrospectiva de 278 pacientes, os que apresentaram uma pontuação ≥ 2 no escore de 5 fatores obtiveram uma melhora significativa na sobrevida ao serem tratados com ciclofosfamida e corticosteroides em comparação com corticosteroides isoladamente.^{2[B]Evidence}

Pacientes com pontuação ≥ 1 no escore de 5 fatores recebem um corticosteroide oral em um esquema de lenta redução de dosagem, objetivando a supressão do corticosteroide em até 15 a 18 meses. Podem ser administrados pulsos intravenosos de corticosteroides antes das infusões de ciclofosfamida, o que pode permitir a diminuição mais rápida da dosagem de corticosteroide oral.

Pulsos intravenosos de ciclofosfamida são preferidos, pois constatou-se que eles são tão eficazes quanto os esquemas orais;^{3[B]Evidence} eles também diminuem a exposição total à ciclofosfamida e reduzem os efeitos adversos.^{4[B]Evidence} Deve ser considerado o rastreamento para tuberculose antes do uso de ciclofosfamida.^{[58] [59]} O risco de infertilidade pelo uso de ciclofosfamida deve ser discutido, com opções oferecidas, como a criopreservação de oócitos e esperma, embora, na prática, isso raramente ocorra na doença grave;^[58] uma vez que o tratamento precisa ser iniciado antes de os arranjos para a coleta serem feitos.

Não foi constatado que o uso de plasmaférese reduz as recidivas ou melhora a mortalidade, em comparação com corticosteroides isoladamente^{5[B]Evidence} ou corticosteroides associados a ciclofosfamida.^{6[B]Evidence} O número de infusões de ciclofosfamida parece ser relevante em pacientes com escores de prognóstico desfavorável (ou seja, pontuação ≥ 1 no escore de 5 fatores). Doze infusões, em comparação com 6, acarretam uma diminuição significativa na probabilidade de recidiva (razão de riscos 0.44, $P = 0.02$).^{7[B]Evidence}

Após um ciclo inicial de 3 a 6 meses de ciclofosfamida, foi mostrado que a manutenção da remissão com azatioprina,^{[63] [64]} leflunomida,^[65] ou metotrexato^[66] é eficaz em pacientes com vasculite associada a anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). Por outro lado, isso não foi demonstrado especificamente na PAN, mas os achados de 1 ensaio clínico sobre^{3[B]Evidence} vasculites associadas a ANCA podem ser extrapolados para PAN, tornando a manutenção com alternativas à ciclofosfamida uma opção potencial de tratamento.^[58]

Em pacientes que apresentam recidiva significativa (definida como doença que oferece risco à vida ou aos órgãos), a ciclofosfamida deve ser reiniciada para tentar obter a remissão.

Pacientes com pontuação 0 no escore de 5 fatores apresentam melhor prognóstico, podendo ser tratados com corticosteroides isoladamente (ou seja, sem ciclofosfamida), mas isso está associado a uma mortalidade de 12%.^[67] Na vasculite associada a ANCA, o metotrexato, e não a ciclofosfamida, pode ser eficaz em induzir a remissão de doença sem aspectos intensos.^{[68] [69] [70]} Entretanto, não houve estudos similares com relação à PAN.

PAN relacionada ao HBV

A PAN relacionada ao HBV é tratada de forma diferente das outras vasculites sistêmicas primárias. Isso ocorre em virtude da patogênese subjacente a qual, ao contrário da PAN clássica, está associada a doença do imunocomplexo e é estimulada por replicação viral contínua.^[71] Historicamente, os pacientes eram tratados com imunossupressão, o que poderia acarretar o controle da vasculite,^[13] mas que também promoveu a replicação viral contínua, ocasionando, portanto, um aumento na cronicidade e intensidade da infecção por HBV.^{[72] [73] [74]} Foi mostrado que a replicação viral contínua é uma característica de prognóstico desfavorável na infecção por HBV, trazendo alto risco de cirrose e carcinoma hepatocelular.^{[75] [76] [77]}

Os esquemas de tratamento atualmente começam com imunossupressão agressiva na forma de alta dose de corticosteroides orais por 2 semanas, para reduzir dano a órgão-alvo de vasculite não controlada.

A próxima etapa é usar plasmaférese como meio de remover fisicamente os imunocomplexos.^[78]

O uso concomitante de terapia antiviral nessa etapa reduz a carga viral, que, por sua vez, reduz o estímulo para a produção de imunocomplexos, interrompe a replicação viral e acarreta

soroconversão.[19] [79] [80] O agente antiviral de escolha é lamivudina, comprovadamente eficaz na soroconversão de pacientes com hepatite B crônica e pode ser usada por via oral.[81] Um ensaio clínico observacional demonstrou remissão clínica em 90% dos pacientes em até 6 meses e soroconversão de positividade de antígeno e da hepatite B (HbeAg) para anticorpo antiantígeno E do vírus da hepatite B (anti-HBe) em 66.7% dos pacientes em até 9 meses.[8][C]Evidence Foi relatado que a cura pode ser obtida nos pacientes soroconvertidos.[79] Não há ensaios clínicos randomizados e controlados em virtude da raridade da doença.[19]

Na recidiva da PAN, a condição do HBV deve ser verificada e, caso ele seja positivo, precisa ser erradicado antes do tratamento contra PAN. O médico encarregado do tratamento deve se reunir com seus hepatologistas locais para obter aconselhamento sobre a terapia antiviral alternativa para tratamento do HBV, em vez de simplesmente repetir o ciclo de lamivudina.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo (resumo)				
poliarterite nodosa (PAN) não relacionada ao vírus da hepatite B (HBV)				
	■	prognóstico desfavorável (pontuação ≥1 no escore de 5 fatores)	1a	prednisolona por via oral + medicamento antirreumático modificador de doença (MARMD)
			adjunto	metilprednisolona intravenosa
	■	prognóstico favorável (pontuação 0 no escore de 5 fatores)	1a	prednisolona oral
			adjunto	medicamento antirreumático modificador de doença (MARMD)
PAN relacionada ao HBV				
		1a	prednisolona oral ± metilprednisolona intravenosa	
		mais	plasmaférese + lamivudina	

Em curso (resumo)		
recidiva da doença		
	1a	prednisolona oral: dose elevada
	adjunto	medicamento antirreumático modificador de doença (MARMD)

Em curso		(resumo)
■ PAN relacionada ao HBV	adjunto	metilprednisolona intravenosa
	mais	sorologia para vírus da hepatite B (HBV) + terapia antiviral alternativa

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

poliarterite nodosa (PAN) não relacionada ao vírus da hepatite B (HBV)

- **prognóstico desfavorável (pontuação ≥ 1 no escore de 5 fatores)**

1a

prednisolona por via oral + medicamento antirreumático modificador de doença (MARMD)

Opções primárias

» **prednisolona**: 1 mg/kg/dia por via oral inicialmente, reduzir a dose gradualmente até atingir 15 mg/dia após 2 meses e suspender aos 15 a 18 meses

--E--

» **ciclofosfamida**: 15 mg/kg por via intravenosa uma vez a cada 2 semanas por 3 doses, então uma vez a cada 3 semanas até a remissão, máximo de 1200 mg/dose; ou 2 mg/kg/dia por via oral

--E--

» **azatioprina**: 2 mg/kg/dia por via oral após a interrupção da ciclofosfamida

-ou-

» **leflunomida**: 20-30 mg por via oral uma vez ao dia começando após a interrupção da ciclofosfamida

-ou-

» **metotrexato**: 7.5 a 15 mg por via oral uma vez por semana no mesmo dia da semana inicialmente começando após a interrupção da ciclofosfamida, aumentar em incrementos de 2.5 mg/semana a cada 2-4 semanas de acordo com a resposta, máximo de 25 mg/semana

» Os corticosteroides orais são administrados em um esquema de redução de dosagem, atingindo por fim uma dose de 15 mg/dia ao longo de 2 meses, seguidos por uma lenta redução com o objetivo de interromper o tratamento até chegar a 0 aos 15 a 18 meses. É possível reduzir a dose de corticosteroide mais rapidamente em pacientes com 65 anos ou mais. Um estudo revelou taxas de remissão semelhantes, mas menos toxicidade na população de pacientes com rápida redução da dose de corticosteroide (aproximadamente 9 meses) em comparação ao

Agudo

tratamento convencional com maior duração de corticosteroide.[83]

» Se a remissão não for obtida com ciclofosfamida intravenosa em 3 a 6 meses, considere mudar para ciclofosfamida oral até que se obtenha a remissão. A duração máxima da terapia com ciclofosfamida é de 6 meses. Quando os pacientes alcançam a remissão, a ciclofosfamida é retirada e substituída por um imunossupressor alternativo com a diminuição contínua da dose de corticosteroides.

» A manutenção da remissão com azatioprina,[63] [64] leflunomida,[65] ou metotrexato[66] demonstrou ser eficaz em pacientes com vasculite associada a anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) e sugere-se que esta seja uma opção potencial para PAN.3[B]Evidence [58]

adjunto **metilprednisolona intravenosa**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **metilprednisolona**: 10 mg/kg por via intravenosa antes das infusões de ciclofosfamida, máximo de 1000 mg/dose

» Podem ser administrados pulsos intravenosos de metilprednisolona antes de cada infusão de ciclofosfamida intravenosa, o que pode permitir uma diminuição mais rápida da dosagem de corticosteroide oral.

■ **prognóstico favorável**
(pontuação 0 no escore de 5 fatores)

1a **prednisolona oral**

Opções primárias

» **prednisolona**: 1 mg/kg/dia por via oral inicialmente, reduzir a dose gradualmente até atingir 15 mg/dia após 2 meses e suspender aos 15 a 18 meses

» Corticosteroides orais são administrados em um esquema de redução de dosagem, com o objetivo de atingir 15 mg/dia após 2 meses, seguidos por uma lenta redução até chegar a 0 aos 15 a 18 meses.

adjunto **medicamento antirreumático modificador de doença (MARMD)**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

Agudo

» **ciclofosfamida**: 15 mg/kg por via intravenosa uma vez a cada 2 semanas por 3 doses, então uma vez a cada 3 semanas até a remissão, máximo de 1200 mg/dose; ou 2 mg/kg/dia por via oral

OU

» **metotrexato**: 7.5 a 15 mg por via oral uma vez por semana no mesmo dia da semana inicialmente, aumentar em incrementos de 2.5 mg/semana a cada 2-4 semanas de acordo com a resposta, máximo de 25 mg/semana

» O French Vasculitis Group recomendava anteriormente que pacientes com pontuação 0 no escore de 5 fatores fossem tratados somente com corticosteroides, adicionando ciclofosfamida como terapia de segunda linha somente em caso de doença persistente ou recidiva, apesar do uso de corticosteroides.^[67] Entretanto, um estudo adicional realizado pelo mesmo grupo mostrou que 80% dos pacientes com pontuação 0 no escore de 5 fatores atingiram a remissão somente com corticosteroides, mas a remissão foi sustentada apenas em 40%.^[84] Em pacientes que não atingiram a remissão ou apresentaram recidiva com o uso isolado de corticosteroides, foi usada azatioprina ou ciclofosfamida intravenosa em pulsos para induzir a remissão com sucesso.^[84]

» Se a remissão não for obtida com ciclofosfamida intravenosa em 3 a 6 meses, considere mudar para ciclofosfamida oral até que se obtenha a remissão.

» As diretrizes da British Society for Rheumatology sobre o manejo de vasculite positiva para ANCA recomenda o uso de metotrexato com corticosteroides para induzir a remissão da doença com bom prognóstico. Embora não haja evidências específicas para esse esquema na PAN, os dados do ensaio clínico na vasculite positiva para ANCA podem ser extrapolados para incluir PAN, sendo que o metotrexato é comumente usado na prática.^[58]

PAN relacionada ao HBV

1a

prednisolona oral ± metilprednisolona intravenosa

Opções primárias

Agudo

» **prednisolona**: 1 mg/kg/dia por via oral por 7 dias, então diminuir a dose e suspender após 14 dias

OU

» **prednisolona**: 1 mg/kg/dia por via oral por 7 dias, então diminuir a dose e suspender após 14 dias

-e-

» **metilprednisolona**: 15 mg/kg/dia por via intravenosa por 1-3 dias

» Corticosteroides orais são administrados por 2 semanas, com diminuição da dose durante a segunda semana, chegando a 0 até o final da semana 2.

» Em pacientes em estado grave, pode ser adicionada metilprednisolona intravenosa nos primeiros 1 a 3 dias.

mais

plasmaférese + lamivudina

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

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

» Plasmaférese e lamivudina são iniciadas imediatamente após o ciclo de corticosteroide de 2 semanas.

» São administradas três sessões de plasmaférese por semana durante 3 semanas, depois 2 sessões por semana durante 2 semanas e, então, 1 sessão por semana até que ocorra a soroconversão de antígeno e da hepatite B (HBeAg) para anticorpo antiantígeno E do vírus da hepatite B (anti-HBe) ou que o paciente esteja clinicamente recuperado e esteja estabilizado por 2 a 3 meses. Em cada sessão de plasmaférese, 60 mL de plasma/kg são substituídos por albumina a 4%.

» Inicia-se a lamivudina com plasmaférese, prosseguindo por 6 meses ou até a soroconversão para anticorpo antiantígeno de superfície do vírus da hepatite B (anti-HBs). Nos dias de realização da plasmaférese, a lamivudina deve ser tomada após a sessão, para evitar a remoção do medicamento.

» O cuidado aos pacientes com PAN relacionada ao HBV deve sempre envolver o acompanhamento cuidadoso com um

Agudo

hepatologista, pois já houve casos de hepatite fulminante que se desenvolveu durante o tratamento agudo.[19]

Em curso

recidiva da doença

1a prednisolona oral: dose elevada

Opções primárias

» **prednisolona:** 30 mg por via oral uma vez ao dia, depois reduzir a dose gradualmente

» Os pacientes que apresentam recidiva com a terapia padrão devem ter a dose de corticosteroides orais aumentada.

adjunto medicamento antirreumático modificador de doença (MARMD)

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ciclofosfamida:** 15 mg/kg por via intravenosa uma vez a cada 2 semanas por 3 doses, depois uma vez a cada 3 semanas por 3-6 doses, máximo de 1200 mg/dose, seguidos por 2 mg/kg/dia por via oral, máximo de 200 mg/dia, para completar 3-6 meses de tratamento

» Em pacientes que apresentam recidiva significativa (definida como doença que oferece risco à vida ou aos órgãos), a ciclofosfamida deve ser iniciada ou reiniciada, inicialmente por via intravenosa e, em seguida, mudando para terapia oral.

adjunto metilprednisolona intravenosa

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **metilprednisolona:** 10 mg/kg por via intravenosa antes das infusões de ciclofosfamida, máximo de 1000 mg/dose

» Podem ser administrados pulsos intravenosos de metilprednisolona antes de cada infusão de ciclofosfamida, o que pode permitir uma diminuição mais rápida da dosagem de corticosteroides orais.

Em curso

■ PAN relacionada ao HBV

mais

sorologia para vírus da hepatite B (HBV) + terapia antiviral alternativa

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A condição do HBV deve ser verificada inicialmente na recidiva e, caso ele seja positivo, precisa ser erradicado antes do tratamento contra a recidiva da PAN.

» O médico encarregado do tratamento deve se reunir com seus hepatologistas locais para obter aconselhamento sobre a terapia antiviral alternativa para tratamento do HBV, em vez de simplesmente repetir o ciclo de lamivudina.

Novidades

Imunoglobulina intravenosa (IGIV)

Para pacientes com poliarterite nodosa (PAN) não relacionada ao vírus da hepatite B (HBV) que não respondem à terapia convencional, existem alguns estudos de caso usando IGIV.[85] [86] [87] Também há relatos de que a IGIV pode ser usada como agente poupador de corticosteroide em doença menos grave.[88] [89] Existe 1 relato de caso que demonstrou uma boa resposta com IGIV em um paciente resistente a corticosteroides com PAN relacionada ao HBV.[90]

Terapia com antifator de necrose tumoral (TNF)-alfa

Atualmente, o uso da terapia com antagonista do TNF-alfa está começando a ser explorado como tratamento potencial em pacientes com doença resistente, embora sejam necessários ensaios clínicos adicionais para provar sua eficácia. Esses ensaios clínicos podem ser limitados pela relativa raridade da doença e pelo fato de não haver justificativa clara para a inibição de TNF ter uma função fundamental no controle da doença. Estudos com infliximabe (um anticorpo monoclonal contra TNF) têm demonstrado resultados promissores na vasculite,[91] 9[C]Evidence embora esses estudos não incluam qualquer paciente com PAN. Entretanto, há estudos de casos nos quais os pacientes com PAN resistente responderam ao infliximabe, indicando que existe uma opção de tratamento potencial.[95] O uso de etanercepte não é recomendado, com base nos achados de um estudo sobre granulomatose com poliangiíte (de Wegener),[96] embora ele tenha sido usado com sucesso em 1 caso para tratar uma criança com PAN resistente.[97]

Terapia com células B

O rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico específico para linfócitos B humanos CD20 positivos. Em pacientes com vasculite associada a anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA), o ensaio clínico RAVE mostrou que o rituximabe não foi inferior à ciclofosfamida diária oral para indução de remissão.[98] Subsequentemente, o ensaio clínico MAINRITSAN demonstrou que rituximabe em baixa dose regular é superior à azatioprina para a manutenção da remissão em pacientes com vasculite associada a ANCA.[99] Não há ensaios clínicos com PAN, mas há alguns relatos de caso de pacientes com PAN refratária clássica (não relacionada ao HBV) recebendo terapias padrão que apresentaram subsequentemente uma boa resposta clínica com o rituximabe.[100] [101] [102] O rituximabe, principalmente quando usado de forma concomitante com corticosteroides, pode causar reativação de HBV naqueles que apresentaram infecção por HBV prévia e "clearance" (isto é, exame positivo para o anticorpo de superfície e núcleo). Há relatos de caso de falência hepática fulminante nesse contexto, e a terapia antiviral profilática precisa ser administrada com rituximabe. Rituximabe não deve ser usado no contexto de infecção por HBV.[103]

Alfainterferona

Em PAN relacionada ao HBV leve ou moderada que é resistente à terapia padrão, a adição de alfainterferona à terapia padrão foi descrita em estudos de casos.[25] [104]

Alta dose de imunossupressão com corticosteroides e ciclofosfamida na PAN relacionada ao HBV

Em pacientes em estado crítico com PAN relacionada ao HBV que apresentam vasculite não controlada, 1 opção pode ser considerar um ciclo de alta dose de imunossupressão com corticosteroides e ciclofosfamida. Entretanto, essa abordagem apresenta o risco de promover a infecção subjacente por HBV; portanto, o ciclo deve ser o mais curto possível e acompanhado por profilaxia com lamivudina.[82]

Recomendações

Monitoramento

O escore de atividade de vasculite de Birmingham (BVAS) (Birmingham Vasculitis Activity Score)[108] foi validado para avaliação inicial, com BVAS elevado na linha basal preditivo de um desfecho pior.[18] [54] O BVAS deve ser medido na linha basal, depois mensalmente durante os 3 primeiros meses e, então, a cada 3 a 6 meses. Ele pode ser usado para avaliar a eficácia do tratamento ao longo do tempo. Uma exacerbação da doença corresponde a um escore acima de 0; a remissão é indicada por um escore igual a 0.

O índice de danos por vasculite (Vasculitis Damage Index, VDI) também deve ser usado inicialmente, em 6 meses e, depois, anualmente para monitorar o progresso.[116] Os pacientes devem ser avaliados mensalmente durante os 3 primeiros meses e, depois, a cada 3 a 6 meses, de acordo com a atividade da doença.[58]

As avaliações devem incluir investigações clínicas, laboratoriais e as que dependerem do envolvimento de órgãos.[58] O uso de ciclofosfamida, azatioprina e outros agentes de imunossupressão exige monitoramento sanguíneo e urinário específico de acordo com os protocolos padrão.[58] A angiografia de repetição não é rotineiramente usada no acompanhamento, pois verificou-se que a melhora nos aspectos clínicos acompanha a resolução de aneurismas.[19] [117]

Pacientes do sexo feminino devem ser submetidas anualmente a esfregaço cervical por 3 anos após terapia com ciclofosfamida.[58] [118]

São recomendadas vacinas anuais contra gripe (influenza).[114] A vacina contra pneumococos deve ser oferecida se os níveis de anticorpos forem baixos.[114] Vacinas vivas não devem ser usadas até 3 meses após a interrupção da ciclofosfamida.

Instruções ao paciente

Não há fatores desencadeantes específicos conhecidos, que exacerbem a poliarterite nodosa (PAN), que devam ser evitados pelos pacientes. O tratamento de PAN pode ser intensivo, da mesma forma que as medidas para evitar morbidade adicional decorrente do tratamento, mas a adesão dos pacientes ao manejo é fundamental para otimizar os desfechos. Os cuidados de terapeutas ocupacionais, fisioterapeutas, psicólogos, reumatologistas e (no caso de PAN relacionada ao vírus da hepatite B [HBV]) gastroenterologistas são necessários no início e durante todo o processo da doença. Os pacientes são aconselhados a entrar em contato com a equipe hospitalar urgentemente, caso suspeitem de uma recidiva da doença. Os pacientes sofrem risco de infecção, principalmente enquanto são tratados com altas doses de corticosteroides e agentes imunossupressores, e são aconselhados a evitar contato domiciliar próximo com pessoas acometidas de doenças infecciosas, principalmente infecções por varicela e infecções respiratórias.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
complicações decorrentes de corticosteroides	longo prazo	alta
A osteoporose secundária ao uso prolongado de corticosteroides deve ser evitada com a administração regular de cálcio, vitamina D e bifosfonatos.[54]		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
complicações decorrentes de ciclofosfamida	longo prazo	média
A ciclofosfamida aumenta o risco de câncer de bexiga e cervical. Pacientes do sexo feminino devem ser submetidas anualmente a esfregaço cervical por 3 anos[58] e todos os pacientes devem receber pré-tratamento com hidratação e mesna para reduzir a toxicidade vesical associada à ciclofosfamida.[58] [115]		
insuficiência renal	variável	alta
O envolvimento renal na poliarterite nodosa (PAN) não é secundário à glomerulonefrite, mas, em vez disso, está relacionado a microaneurismas e infartos secundários à vasculite não controlada.[54] Pode ocorrer hipertensão grave como resultado da ativação do sistema renina-angiotensina, com até um quinto dos pacientes em 1 série desenvolvendo insuficiência renal em estágio terminal.[106]		
A prevenção deve ser feita por meio de imunossupressão para a vasculite, monitoramento regular e informações de nefrologistas.		
Envolvimento gastrointestinal	variável	alta
A vasculite não controlada pode acarretar isquemia mesentérica, infarto intestinal e necrose.[110] O envolvimento gastrointestinal é um fator de risco independente para prognóstico desfavorável.[18] Outros órgãos abdominais também podem ser afetados, resultando, por exemplo, em colecistite ou pancreatite. A PAN relacionada ao vírus da hepatite B (HBV) apresenta um índice mais elevado de envolvimento gastrointestinal que a PAN não relacionada ao HBV.[19]		
O diagnóstico precoce e a imediata instituição da terapia medicamentosa adequada, além do uso da terapia cirúrgica apropriada, podem melhorar o prognóstico de pacientes que apresentam abdome agudo.[33]		
complicações neurológicas incapacitantes	variável	alta
A mononeurite múltipla é observada em aproximadamente 80% dos pacientes com PAN relacionada ao HBV durante a evolução de sua doença.[19] Mais raramente, em menos de 10% dos pacientes, ocorre envolvimento do sistema nervoso central (SNC), com acidentes vasculares cerebrais (AVCs) ou encefalopatia.[19]		
O tratamento é similar ao da vasculite subjacente, mas terapia ocupacional intensiva e fisioterapia são importantes para a recuperação das funções.		
insuficiência hepática ou carcinoma	variável	alta
O tratamento da PAN relacionada ao HBV é adaptado para os objetivos comuns de controle da vasculite e soroconversão da hepatite. Foi proposto que, em aproximadamente 50% dos pacientes soroconvertidos, a cura é possível.[19] Os que não forem soroconvertidos apresentam maior risco de insuficiência hepática crônica e carcinoma hepatocelular.[75] [76] [77]		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
complicações gerais da imunossupressão	variável	alta
<p>O acompanhamento em longo prazo de pacientes com PAN demonstra que infecção é a causa da morte em 12.9% dos pacientes.[54] Infecção é a segunda maior causa de morte precoce (morte no primeiro ano), sendo responsável por 26% das mortes.[52]</p> <p>O tratamento com ciclofosfamida deve ser acompanhado de profilaxia contra infecções fúngicas e por <i>Pneumocystis jirovecii</i>, e a tuberculose deve ser excluída antes do início do tratamento.[58] A imunização contra <i>Pneumococcus</i> e gripe (influenza) deve também ser incluída na rotina.[114]</p>		
doença cardiovascular	variável	média
<p>No acompanhamento em longo prazo de pacientes com PAN não relacionada ao HBV e com síndrome de Churg-Strauss, a doença cardíaca ocasiona 9.4% das mortes totais.[54] O controle da vasculite é essencial, mas a atenção a outros fatores de risco para doença cardiovascular, como tabagismo, hipercolesterolemia e hipertensão, também é importante.[58]</p>		

Prognóstico

O prognóstico de poliarterite nodosa (PAN) está melhorando em decorrência da detecção precoce e melhor eficácia do tratamento. A sobrevida em 5 anos de pacientes diagnosticados entre 1963 e 1995 foi de 76.5%, em comparação com 87.9% nos que foram diagnosticados após 1995 em um estudo.[105] Na PAN não relacionada à infecção pelo vírus da hepatite B (HBV), o índice de sobrevida em 5 anos é de 83.4%, comparado com um índice de 73.4% na PAN relacionada ao HBV para a sobrevida em 5 anos.[105] Esses números são similares aos índices da vasculite associada a anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA).[54]

O índice de recidiva na PAN relacionada ao HBV é <11%, inferior ao da PAN não relacionada ao HBV (19.4% a 57%).[19] [54] [106] [105] Entretanto, o tempo médio para recidiva é de 29 meses em ambos os grupos.[105] Um período para diagnóstico superior a 90 dias está relacionado ao risco maior de futura recidiva, mas não está associado à mortalidade elevada.[107]

Quando a terapia tripla com corticosteroides, antivirais e plasmaférese é usada em pacientes com PAN relacionada ao HBV, a soroconversão de antígeno e da hepatite B (HBeAg) para anticorpo antiantígeno E do vírus da hepatite B (anti-HBe) é obtida em 49.3% dos pacientes; os que são soroconvertidos geralmente obtêm a remissão completa sem recidiva.[19]

Fatores de prognóstico

O escore de 5 fatores prevê a sobrevida na PAN.[18] O escore consiste nos seguintes fatores:

- Proteinúria >1 g/dia
- Creatinina >120.5 mmol/L (>1.58 mg/dL)
- Cardiomiopatia
- sintomas gastrointestinais
- Envolvimento do sistema nervoso central (SNC).

A cada item é atribuído 1 ponto, se estiver presente. Em 6 anos, em 1 estudo prospectivo, 86.1% dos pacientes com escore 0 estavam vivos, 69.4% com escore 1 estavam vivos e 47% com escore 2 ou mais estavam vivos.[18]

A mortalidade também pode ser predita por meio do Birmingham Vasculitis Score (escore de vasculite de Birmingham),^[108] que é um índice clínico da atividade da doença.^{[18] [54]} Embora estejam incluídos no escore de prognóstico dos 5 fatores, cardiomiopatia e envolvimento do SNC não são preditores independentes de mortalidade.^[18]

Envolvimento gastrointestinal

O envolvimento gastrointestinal, especificamente sangramento, perfuração, infarto e/ou pancreatite (mas não colecistite),^[18] é um fator de risco independente para aumento da mortalidade,^{[18] [53] [109] [110] [111] [112]} principalmente durante a fase aguda.^[110]

Uma análise retrospectiva de 24 pacientes com PAN e envolvimento abdominal ilustrou o seguinte: 3 entre 13 pacientes com abdome agudo morreram, em comparação com 1 entre 11 pacientes com outros sintomas gastrointestinais.^[33] Isso é favoravelmente comparável a um estudo prévio similar de 1982, que relatou mortalidade de 100% em pacientes que apresentaram abdome agudo.^[113] A mortalidade mais baixa no estudo mais recente pode ser decorrente do diagnóstico mais precoce e de melhoras na terapia medicamentosa e cirúrgica.^[33] O envolvimento gastrointestinal é mais comum em pacientes com PAN relacionada ao HBV.^{[20] [19]}

Envolvimento renal

A definição da conferência de consenso de Chapel Hill CHCC (Chapel Hill Consensus Conference) não foi aplicada ao escore de 5 fatores.^[18] Consequentemente, o aumento da mortalidade em pacientes com creatinina elevada e proteinúria pode estar relacionado a pacientes com poliangiíte microscópica e não com PAN. Entretanto, um estudo de 10 pacientes com PAN (conforme definido pela CHCC) demonstrou que 70% apresentaram envolvimento renal no diagnóstico, com 2 pacientes desenvolvendo insuficiência renal em estágio terminal.^[106]

Idade

A idade avançada no diagnóstico é um preditor independente para morte no primeiro ano após o diagnóstico,^[52] e a idade acima de 50 anos está associada à diminuição da sobrevida em 5 anos.^[110]

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis

Publicado por: European Vasculitis Study Group; European League Against Rheumatism

Última publicação em: 2009

Diretrizes de tratamento

Europa

BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA-associated vasculitis

Publicado por: British Society of Rheumatology; British Health Professionals in Rheumatology

Última publicação em: 2014

Recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis

Publicado por: European Vasculitis Study Group; European League Against Rheumatism

Última publicação em: 2009

Nível de evidência

1. Redução do número de recidivas: existem evidências de qualidade moderada de que a adição de ciclofosfamida a corticosteroides seja eficaz na redução do número de recidivas na poliarterite nodosa não relacionada ao vírus da hepatite B (HBV), mas não na mortalidade em 10 anos. Esse ensaio clínico randomizado e controlado incluiu 71 pacientes, alguns dos quais tinham poliarterite nodosa (PAN) e outros apresentavam síndrome de Churg-Strauss.[55]

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

2. Melhora na sobrevida: existem evidências de qualidade moderada de que corticosteroides associados a ciclofosfamida melhorem a sobrevida na poliarterite nodosa (PAN) não relacionada ao vírus da hepatite B (HBV) durante um acompanhamento médio de 88 meses em pacientes com pontuação ≥ 2 no escore de 5 fatores ($P = 0.041$). Essa análise retrospectiva incluiu 278 pacientes, alguns dos quais tinham PAN, outros tinham poliangiíte microscópica e outros apresentavam síndrome de Churg-Strauss.[54]

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

3. Frequência da morte, recidiva ou falha no tratamento: existem evidências de qualidade moderada de que não há diferença na eficácia entre um esquema de ciclofosfamida intravenosa associada a corticosteroides seguido da manutenção com corticosteroides orais e um esquema de ciclofosfamida oral associada a prednisolona seguido da manutenção com azatioprina. Esse ensaio clínico randomizado e controlado incluiu 54 pacientes, alguns dos quais tinham poliarterite nodosa (PAN), outros tinham poliangiíte microscópica e outros apresentavam granulomatose com poliangiíte (de Wegener).[56]

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

4. Eficácia e via da terapia com ciclofosfamida: existem evidências de qualidade moderada de que esquemas orais e intravenosos de ciclofosfamida sejam igualmente eficazes quando usados juntamente com corticosteroides na poliarterite nodosa (PAN) não relacionada ao vírus da hepatite B (HBV), embora a via intravenosa possa ser preferida em virtude da dose total mais baixa e um melhor perfil de efeitos colaterais. [57]

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

5. Redução de recidivas ou mortalidade: existem evidências de qualidade moderada de que a adição de plasmaférese à corticoterapia não reduza as recidivas ou tampouco melhore a sobrevida

na poliarterite nodosa (PAN) não relacionada ao vírus da hepatite B (HBV). Esse ensaio clínico randomizado e controlado incluiu 78 pacientes, alguns dos quais tinham PAN e outros apresentavam síndrome de Churg-Strauss.[60]

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

6. Redução de recidivas ou mortalidade: existem evidências de qualidade moderada de que a adição de plasmaférese a uma combinação de corticosteroides e ciclofosfamida não reduza as recidivas ou tampouco melhore a sobrevida na poliarterite nodosa (PAN) não relacionada ao vírus da hepatite B (HBV). Esse ensaio clínico randomizado e controlado envolveu 62 pacientes, alguns dos quais tinham PAN e outros apresentavam síndrome de Churg-Strauss.[61]

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

7. Probabilidade de recidiva: existem evidências de qualidade moderada de que 12 infusões de ciclofosfamida comparadas com 6 infusões, em combinação com corticosteroides, acarretam uma probabilidade significativamente mais baixa de recidiva (razão de riscos 0.44, $P = 0.02$). Esse ensaio clínico randomizado e controlado incluiu 65 pacientes com pontuação ≥ 1 no escore de 5 fatores, alguns dos quais tinham poliarterite nodosa (PAN) e outros tinham poliangiíte microscópica.[62]

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

8. Recuperação clínica: existem evidências de baixa qualidade de que a terapia com lamivudina e plasmaférese seguindo um ciclo inicial de 2 semanas de corticosteroides esteja associada à recuperação clínica. Em um ensaio clínico prospectivo não cego envolvendo 10 pacientes com poliarterite nodosa (PAN) relacionada ao vírus da hepatite B (HBV), 9 deles atingiram a recuperação clínica em até 6 meses, e 6 desses 9 pacientes foram soroconvertidos de antígeno e da hepatite B (HBeAg) para anticorpo antiantígeno E do vírus da hepatite B (anti-HBe). O outro paciente morreu de sepse relacionada ao cateter.[82]

Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

9. Remissão completa ou parcial: existem evidências de baixa qualidade de que o infliximabe esteja associado à remissão completa ou parcial, embora os estudos tenham sido conduzidos em vasculite não poliarterite nodosa (PAN). Em um estudo piloto no qual o infliximabe foi usado para tratar 10 pacientes com granulomatose com poliangiíte (de Wegener), vasculite associada à artrite reumatoide e crioglobulinemia com doença refratária, todos os pacientes atingiram a remissão completa ou parcial em 6 meses. Em uma análise retrospectiva em prazo mais longo envolvendo 15 pacientes com vasculites primárias tratados com infliximabe, durante uma mediana de 34 meses, 11 apresentaram remissão até o dia 45 e 5 mantiveram a remissão em 2 anos. Em um ensaio clínico prospectivo aberto com infliximabe, conduzido em pacientes com vasculites associadas a anticorpos anticitoplasma de

neutrófilos (ANCA) com doença persistente, 88% demonstraram remissão clínica. Entretanto, 20% dos pacientes responsivos iniciais tiveram recidivas subsequentes e o índice de infecções graves foi de 21%.[92] [93] [94]

Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

Artigos principais

- Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum.* 1990;33:1094-1100.
- Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, et al. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum.* 2004;51:92-99.
- Colmegna I, Maldonado-Cocco JA. Polyarteritis nodosa revisited. *Curr Rheumatol Rep.* 2005;7:288-296.
- Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, et al; BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:2306-2309. [Texto completo](#)
- 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](#)
- 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](#)
- Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:310-317.

Referências

1. Matteson EL, Kluge FJ. Think clearly, be sincere, act calmly: Adolf Kussmaul (February 22, 1822-May 28, 1902) and his relevance to medicine in the 21st century. *Curr Opin Rheumatol.* 2003;15:29-34.
2. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994 Feb;37(2):187-92.
3. Lightfoot RW Jr, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum.* 1990;33:1088-1093.
4. Watts R, Lane S, Hanslik T, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:222-227.
5. Lhote F, Cohen P, Guillevin L. Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis and Churg-Strauss syndrome. *Lupus.* 1998;7:238-258.

6. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, et al. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 1984;63:65-81.
7. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum*. 1990;33:1094-1100.
8. 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.
9. Henegar C, Pagnoux C, Puechal X, et al. A paradigm of diagnostic criteria for polyarteritis nodosa: analysis of a series of 949 patients with vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2008;58:1528-1538. [Texto completo](#)
10. Watts RA, Lane SE, Scott DG, et al. Epidemiology of vasculitis in Europe. *Ann Rheum Dis*. 2001 Dec;60(12):1156-7. [Texto completo](#)
11. Watts RA, Scott DG. Epidemiology of vasculitis. In: Bridges L, Ball G, eds. *Vasculitis*. Oxford, UK: Oxford University Press; 2008:7-22.
12. el-Reshaid K, Kapoor MM, el-Reshaid W, et al. The spectrum of renal disease associated with microscopic polyangiitis and classic polyarteritis nodosa in Kuwait. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12:1874-1882. [Texto completo](#)
13. McMahon BJ, Heyward WL, Templin DW, et al. Hepatitis B-associated polyarteritis nodosa in Alaskan Eskimos: clinical and epidemiologic features and long-term follow-up. *Hepatology*. 1989;9:97-101.
14. Koldingsnes W, Nossent H. Epidemiology of Wegener's granulomatosis in northern Norway. *Arthritis Rheum*. 2000 Nov;43(11):2481-7. [Texto completo](#)
15. Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, et al. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum*. 2004;51:92-99.
16. 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](#)
17. Reinhold-Keller E, Zeidler A, Gutfleisch J, et al. Giant cell arteritis is more prevalent in urban than in rural populations: results of an epidemiological study of primary systemic vasculitides in Germany. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39:1396-1402. [Texto completo](#)
18. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: a prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1996;75:17-28.
19. Guillevin L, Mahr A, Callard P, et al. Hepatitis B virus-associated polyarteritis nodosa: clinical characteristics, outcome, and impact of treatment in 115 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84:313-322.

20. Guillevin L, Lhote F, Cohen P, et al. Polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus: a prospective study with long-term observation of 41 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1995;74:238-253.
21. Soufir N, Descamps V, Crickx B, et al. Hepatitis C virus infection in cutaneous polyarteritis nodosa: a retrospective study of 16 cases. *Arch Dermatol*. 1999;135:1001-1002.
22. Pagnoux C, Cohen P, Guillevin L. Vasculitides secondary to infections. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(2 suppl 41):S71-S81.
23. Fort JG, Griffin R, Tahmouh A, et al. Muscle involvement in polyarteritis nodosa: report of a patient presenting clinically as polymyositis and review of the literature. *J Rheumatol*. 1994;21:945-948.
24. Colmegna I, Maldonado-Cocco JA. Polyarteritis nodosa revisited. *Curr Rheumatol Rep*. 2005;7:288-296.
25. Erhardt A, Sagir A, Guillevin L, et al. Successful treatment of hepatitis B virus associated polyarteritis nodosa with a combination of prednisolone, alpha-interferon and lamivudine. *J Hepatol*. 2000;33:677-683.
26. Wooten MD, Jasin HE. Vasculitis and lymphoproliferative diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 1996;26:564-574.
27. Hasler P, Kistler H, Gerber H. Vasculitides in hairy cell leukemia. *Semin Arthritis Rheum*. 1995;25:134-142.
28. Nakamura T, Kanazawa N, Ikeda T, et al. Cutaneous polyarteritis nodosa: revisiting its definition and diagnostic criteria. *Arch Dermatol Res*. 2009;301:117-121.
29. Trepo C, Guillevin L. Polyarteritis nodosa and extrahepatic manifestations of HBV infection: the case against autoimmune intervention in pathogenesis. *J Autoimmun*. 2001;16:269-274.
30. Younger DS. Vasculitis of the nervous system. *Curr Opin Neurol*. 2004;17:317-336.
31. Gibson LE. Cutaneous vasculitis update. *Dermatol Clin*. 2001;19:603-615.
32. Gibson LE, Su WP. Cutaneous vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am*. 1995;21:1097-1113.
33. Levine SM, Hellmann DB, Stone JH. Gastrointestinal involvement in polyarteritis nodosa (1986-2000): presentation and outcomes in 24 patients. *Am J Med*. 2002;112:386-391.
34. Pagnoux C, Mahr A, Cohen P, et al. Presentation and outcome of gastrointestinal involvement in systemic necrotizing vasculitides: analysis of 62 patients with polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, or rheumatoid arthritis-associated vasculitis. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84:115-128.
35. Stone JH. Polyarteritis nodosa. *JAMA*. 2002;288:1632-1639.
36. Ng WF, Chow LT, Lam PW. Localized polyarteritis nodosa of breast - report of two cases and a review of the literature. *Histopathology*. 1993;23:535-539.

37. Teichman JM, Mattrey RF, Demby AM, et al. Polyarteritis nodosa presenting as acute orchitis: a case report and review of the literature. *J Urol*. 1993;149:1139-1140.
38. Hekali P, Kajander H, Pajari R, et al. Diagnostic significance of angiographically observed visceral aneurysms with regard to polyarteritis nodosa. *Acta Radiol*. 1991;32:143-148.
39. Ozaki K, Miyayama S, Ushioji Y, et al. Renal involvement of polyarteritis nodosa: CT and MR findings. *Abdom Imaging*. 2009;34:265-270.
40. Ozcakar ZB, Yalcinkaya F, Fitoz S, et al. Polyarteritis nodosa: successful diagnostic imaging utilizing pulsed and color Doppler ultrasonography and computed tomography angiography. *Eur J Pediatr*. 2006;165:120-123.
41. Lie JT. Illustrated histopathologic classification criteria for selected vasculitis syndromes. American College of Rheumatology Subcommittee on Classification of Vasculitis. *Arthritis Rheum*. 1990;33:1074-1087.
42. Jennette JC, Falk RJ. The role of pathology in the diagnosis of systemic vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(1 suppl 44):S52-S56.
43. Luqmani RA, Pathare S, Kwok-Fai TL. How to diagnose and treat secondary forms of vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005;19:321-336.
44. Fain O, Hamidou M, Cacoub P, et al. Vasculitides associated with malignancies: analysis of sixty patients. *Arthritis Rheum*. 2007;57:1473-1480. [Texto completo](#)
45. Siegert CE, Macfarlane JD, Hollander AM, et al. Systemic fibromuscular dysplasia masquerading as polyarteritis nodosa. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11:1356-1358. [Texto completo](#)
46. Deneuville T, Tance Y, Tiev K, et al. Cholesterol crystal emboli presenting as a mononeuropathy [in French]. *Rev Med Interne*. 2009;30:982-984.
47. Scolari F, Tardanico R, Zani R, et al. Cholesterol crystal embolism: a recognizable cause of renal disease. *Am J Kidney Dis*. 2000;36:1089-1109.
48. Wilson YG, Thornton MJ, Prance SE, et al. Embolisation from atrial myxomas: a cause of acute on chronic limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1997;14:502-504.
49. Ortega-Hernandez OD, Agmon-Levin N, Blank M, et al. The physiopathology of the catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome: compelling evidence. *J Autoimmun*. 2009;32:1-6.
50. Malecki R, Zdrojowy K, Adamiec R. Thromboangiitis obliterans in the 21st century - a new face of disease. *Atherosclerosis*. 2009;206:328-334.
51. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, et al. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep*. 2008;57:1-20. [Texto completo](#)
52. Bourgarit A, Le Toumelin P, Pagnoux C, et al. Deaths occurring during the first year after treatment onset for polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: a retrospective

analysis of causes and factors predictive of mortality based on 595 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84:323-330.

53. Cohen RD, Conn DL, Ilstrup DM. Clinical features, prognosis, and response to treatment in polyarteritis. *Mayo Clin Proc*. 1980;55:146-155.
54. Gayraud M, Guillevin L, le Toumelin P, et al. Long-term followup of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients. *Arthritis Rheum*. 2001;44:666-675. [Texto completo](#)
55. Guillevin L, Jarrousse B, Lok C, et al. Longterm followup after treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angiitis with comparison of steroids, plasma exchange and cyclophosphamide to steroids and plasma exchange: a prospective randomized trial of 71 patients. The Cooperative Study Group for Polyarteritis Nodosa. *J Rheumatol*. 1991;18:567-574.
56. Adu D, Pall A, Luqmani RA, et al. Controlled trial of pulse versus continuous prednisolone and cyclophosphamide in the treatment of systemic vasculitis. *QJM*. 1997;90:401-409. [Texto completo](#)
57. Gayraud M, Guillevin L, Cohen P, et al; French Cooperative Study Group for Vasculitides. Treatment of good-prognosis polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: comparison of steroids and oral or pulse cyclophosphamide in 25 patients. *Br J Rheumatol*. 1997;36:1290-1297. [Texto completo](#)
58. Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, et al; BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:2306-2309. [Texto completo](#)
59. Ledingham J, Wilkinson C, Deighton C. British Thoracic Society (BTS) recommendations for assessing risk and managing tuberculosis in patients due to start anti-TNF-alpha treatments. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:1205-1206. [Texto completo](#)
60. Guillevin L, Fain O, Lhote F, et al. Lack of superiority of steroids plus plasma exchange to steroids alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: a prospective, randomized trial in 78 patients. *Arthritis Rheum*. 1992;35:208-215.
61. Guillevin L, Lhote F, Cohen P, et al. Corticosteroids plus pulse cyclophosphamide and plasma exchanges versus corticosteroids plus pulse cyclophosphamide alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome patients with factors predicting poor prognosis: a prospective, randomized trial in sixty-two patients. *Arthritis Rheum*. 1995;38:1638-1645.
62. Guillevin L, Cohen P, Mahr A, et al. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis with poor prognosis factors: a prospective trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in sixty-five patients. *Arthritis Rheum*. 2003;49:93-100. [Texto completo](#)
63. 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](#)
64. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2008;359:2790-2803. [Texto completo](#)

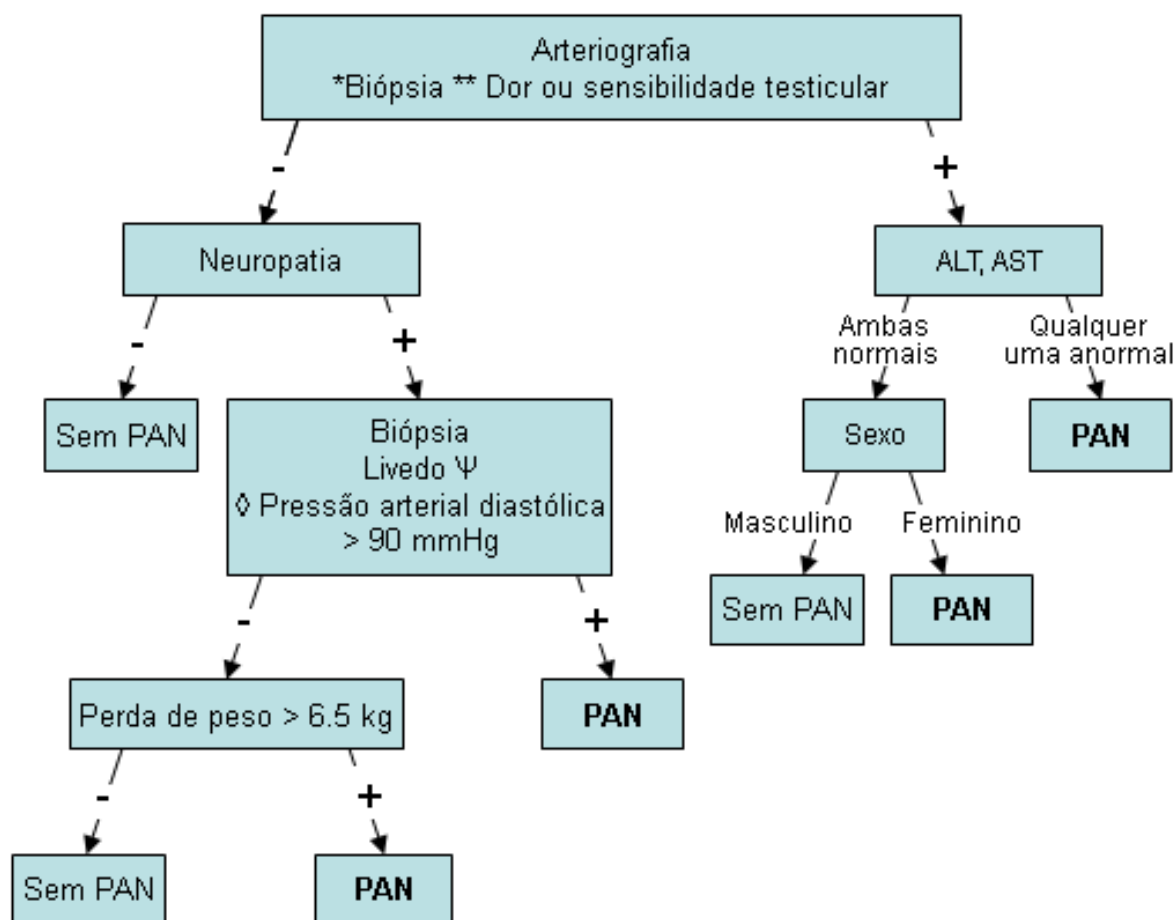
65. Metzler C, Miehle N, Manger K, et al. Elevated relapse rate under oral methotrexate versus leflunomide for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:1087-1091. [Texto completo](#)
66. Langford CA, Talar-Williams C, Barron KS, et al. Use of a cyclophosphamide-induction methotrexate-maintenance regimen for the treatment of Wegener's granulomatosis: extended follow-up and rate of relapse. *Am J Med*. 2003;114:463-469.
67. Guillevin L, Pagnoux C. When should immunosuppressants be prescribed to treat systemic vasculitides? *Intern Med*. 2003;42:313-317. [Texto completo](#)
68. de Groot K, Muhler M, Reinhold-Keller E, et al. Induction of remission in Wegener's granulomatosis with low dose methotrexate. *J Rheumatol*. 1998;25:492-495.
69. 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](#)
70. Stone JH, Tun W, Hellman DB. Treatment of non-life threatening Wegener's granulomatosis with methotrexate and daily prednisone as the initial therapy of choice. *J Rheumatol*. 1999;26:1134-1139.
71. Prince AM, Treppe C. Role of immune complexes involving SH antigen in pathogenesis of chronic active hepatitis and polyarteritis nodosa. *Lancet*. 1971;1:1309-1312.
72. Cheng AL. Steroid-free chemotherapy decreases the risk of hepatitis flare-up in hepatitis B virus carriers with non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1996;87:1202. [Texto completo](#)
73. Hoofnagle JH, Davis GL, Pappas SC, et al. A short course of prednisolone in chronic type B hepatitis: report of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1986;104:12-17.
74. Lam KC, Lai CL, Treppe C, et al. Deleterious effect of prednisolone in HBsAg-positive chronic active hepatitis. *N Engl J Med*. 1981;304:380-386.
75. de Jongh FE, Janssen HL, de Man RA, et al. Survival and prognostic indicators in hepatitis B surface antigen-positive cirrhosis of the liver. *Gastroenterology*. 1992;103:1630-1635.
76. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2002;35:1522-1527. [Texto completo](#)
77. Realdi G, Fattovich G, Hadziyannis S, et al. Survival and prognostic factors in 366 patients with compensated cirrhosis type B: a multicenter study. The Investigators of the European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *J Hepatol*. 1994;21:656-666.
78. Chalopin JM, Riffle G, Turc JM, et al. Immunological findings during successful treatment of HBsAg-associated polyarteritis nodosa by plasmapheresis alone. *Br Med J*. 1980;280:368. [Texto completo](#)
79. Guillevin L, Lhote F, Leon A, et al. Treatment of polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus with short term steroid therapy associated with antiviral agents and plasma exchanges: a prospective trial in 33 patients. *J Rheumatol*. 1993;20:289-298.

80. Guillevin L, Lhote F, Sauvaget F, et al. Treatment of polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus with interferon-alpha and plasma exchanges. *Ann Rheum Dis*. 1994;53:334-337. [Texto completo](#)
81. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med*. 2004 Oct 7;351(15):1521-31. [Texto completo](#)
82. Guillevin L, Mahr A, Cohen P, et al. Short-term corticosteroids then lamivudine and plasma exchanges to treat hepatitis B virus-related polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum*. 2004;51:482-487. [Texto completo](#)
83. Pagnoux C, Quéméneur T, Ninet J, et al. Treatment of systemic necrotizing vasculitides in patients aged sixty-five years or older: results of a multicenter, open-label, randomized controlled trial of corticosteroid and cyclophosphamide-based induction therapy. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:1117-1127. [Texto completo](#)
84. Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, et al; French Vasculitis Study Group. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis without poor-prognosis factors: a prospective randomized study of one hundred twenty-four patients. *Arthritis Rheum*. 2010;62:1186-1197. [Texto completo](#)
85. Asano Y, Ihn H, Maekawa T, et al. High-dose intravenous immunoglobulin infusion in polyarteritis nodosa: report on one case and review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2006;25:396-398.
86. González-Fernández MA, García-Consuegra J. Polyarteritis nodosa resistant to conventional treatment in a pediatric patient. *Ann Pharmacother*. 2007;41:885-890.
87. Kroiss M, Hohenleutner U, Gruss C, et al. Transient and partial effect of high-dose intravenous immunoglobulin in polyarteritis nodosa. *Dermatology*. 2001;203:188-189.
88. Balbir-Gurman A, Nahir AM, Braun-Moscovici Y. Intravenous immunoglobulins in polyarteritis nodosa restricted to the limbs: case reports and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(1 suppl 44):S28-S30.
89. Gedalia A, Correa H, Kaiser M, et al. Case report: steroid sparing effect of intravenous gamma globulin in a child with necrotizing vasculitis. *Am J Med Sci*. 1995;309:226-228.
90. Boman S, Ballen JL, Seggev JS. Dramatic responses to intravenous immunoglobulin in vasculitis. *J Intern Med*. 1995;238:375-377.
91. de Kort SW, van Rossum MA, ten Cate R. Infliximab in a child with therapy-resistant systemic vasculitis. *Clin Rheumatol*. 2006;25:769-771.
92. Bartolucci P, Ramanoelina J, Cohen P, et al. Efficacy of the anti-TNF-alpha antibody infliximab against refractory systemic vasculitides: an open pilot study on 10 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41:1126-1132. [Texto completo](#)
93. Josselin L, Mahr A, Cohen P, et al. Infliximab efficacy and safety against refractory systemic necrotising vasculitides: long-term follow-up of 15 patients. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1343-1346.

94. Booth A, Harper L, Hammad T, et al. Prospective study of TNF alpha blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:717-721. [Texto completo](#)
95. Wu K, Throssell D. A new treatment for polyarteritis nodosa. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:1710-1712. [Texto completo](#)
96. 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](#)
97. Feinstein J, Arroyo R. Successful treatment of childhood onset refractory polyarteritis nodosa with tumor necrosis factor alpha blockade. *J Clin Rheumatol*. 2005;11:219-222.
98. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al; RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363:221-232. [Texto completo](#)
99. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al; French Vasculitis Study Group. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2014;371:1771-1780. [Texto completo](#)
100. Sonomoto K, Miyamura T, Watanabe H, et al. A case of polyarteritis nodosa successfully treated by rituximab. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 2008;31:119-123.
101. Seri Y, Shoda H, Hanata N, et al. A case of refractory polyarteritis nodosa successfully treated with rituximab. *Mod Rheumatol*. 2015 Mar 12 [Epub ahead of print].
102. Ribeiro E, Cressend T, Duffau P, et al. Rituximab efficacy during a refractory polyarteritis nodosa flare. *Case Rep Med*. 2009;2009:738293. [Texto completo](#)
103. Pattullo V. Hepatitis B reactivation in the setting of chemotherapy and immunosuppression - prevention is better than cure. *World J Hepatol*. 2015;7:954-967. [Texto completo](#)
104. Wicki J, Olivieri J, Pizzolato G, et al. Successful treatment of polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus with a combination of lamivudine and interferon alpha. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38:183-185. [Texto completo](#)
105. Pagnoux C, Seror R, Henegar C, et al; French Vasculitis Study Group. Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study of patients diagnosed between 1963 and 2005 and entered into the French Vasculitis Study Group Database. *Arthritis Rheum*. 2010;62:616-626. [Texto completo](#)
106. Selga D, Mohammad A, Sturfelt G, et al. Polyarteritis nodosa when applying the Chapel Hill nomenclature - a descriptive study on ten patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:1276-1281. [Texto completo](#)
107. Agard C, Mouthon L, Mahr A, et al. Microscopic polyangiitis and polyarteritis nodosa: how and when do they start? *Arthritis Rheum*. 2003;49:709-715. [Texto completo](#)
108. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM*. 1994;87:671-678.

109. Edwards WH Jr, Martin RS 3rd, Edwards WH Sr, et al. Surviving gastrointestinal infarction due to polyarteritis nodosa: a rare event. *Am Surg.* 1992;58:167-172.
110. Guillevin L, Le Thi Huong D, Godeau P, et al. Clinical findings and prognosis of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angiitis: a study in 165 patients. *Br J Rheumatol.* 1988 Aug;27(4):258-64.
111. Guillevin L, Lhote F, Gallais V, et al. Gastrointestinal tract involvement in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. *Ann Med Interne (Paris).* 1995;146:260-267.
112. Travers RL, Allison DJ, Brettle RP, et al. Polyarteritis nodosa: a clinical and angiographic analysis of 17 cases. *Semin Arthritis Rheum.* 1979;8:184-199.
113. Zizic TM, Classen JN, Stevens MB. Acute abdominal complications of systemic lupus erythematosus and polyarteritis nodosa. *Am J Med.* 1982;73:525-531.
114. Gluck T. Vaccinate your immunocompromised patients! *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:9-10. [Texto completo](#)
115. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:310-317.
116. Exley AR, Bacon PA, Luqmani 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;40:371-380.
117. Darras-Joly C, Lortholary O, Cohen P, et al. Regressing microaneurysms in 5 cases of hepatitis B virus related polyarteritis nodosa. *J Rheumatol.* 1995;22:876-880.
118. Ognenovski VM, Marder W, Somers EC, et al. Increased incidence of cervical intraepithelial neoplasia in women with systemic lupus erythematosus treated with intravenous cyclophosphamide. *J Rheumatol.* 2004;31:1763-1767.

Imagens



*Primeiro substituto se a arteriografia não estiver disponível

** Segundo substituto se a arteriografia ou a biópsia não estiver disponível

Ψ Primeiro substituto se a biópsia não estiver disponível

◇ Segundo substituto se a biópsia não estiver disponível e a presença ou ausência de livedo não for conhecida

PAN, poliarterite nodosa; ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase

Figura 1: Critérios de 1990 do American College of Rheumatology para poliarterite nodosa (PAN)

Adaptado pelos autores de Lightfoot RW Jr, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis rheum.* 1990;33:1088-1093

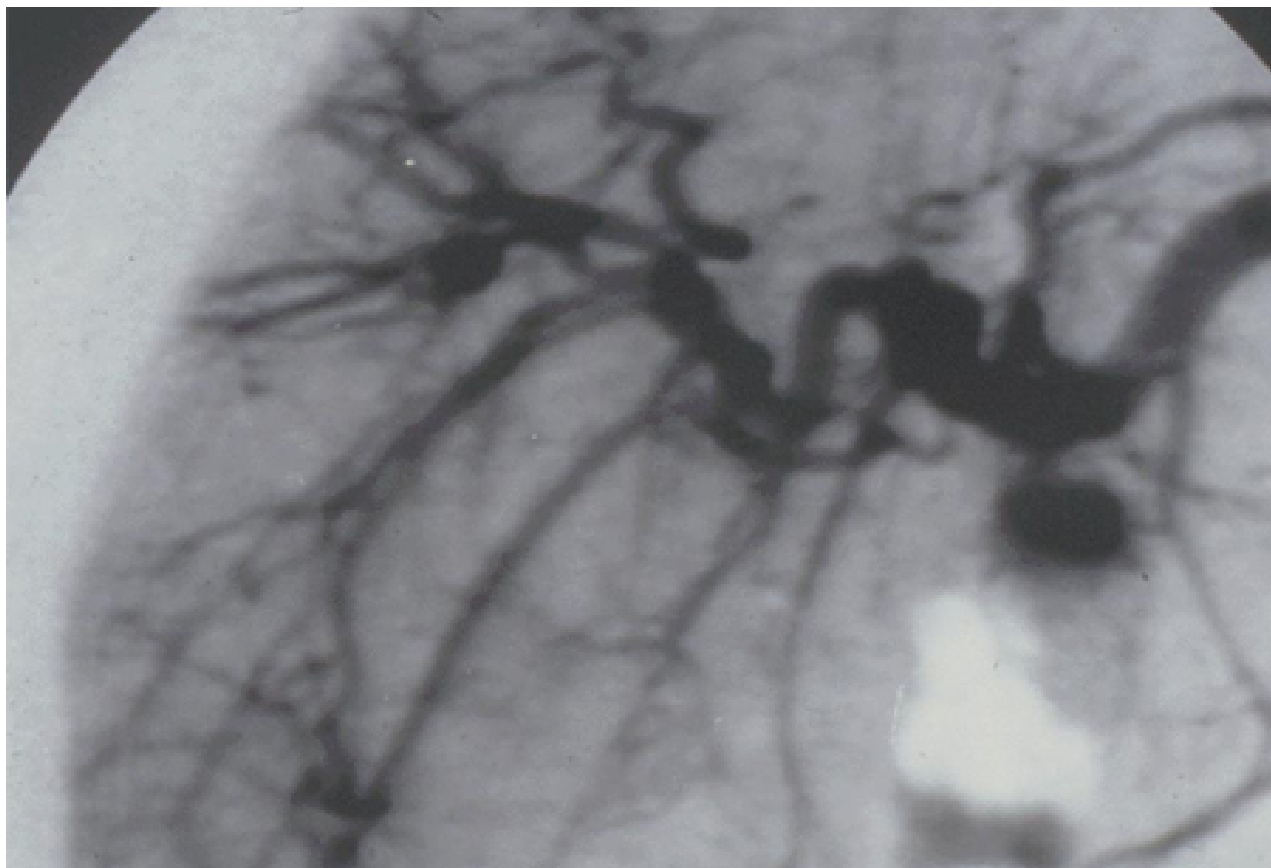


Figura 2: Angiografia renal mostrando aneurismas, uma característica clássica de poliarterite nodosa (PAN)

Do acervo do Dr Raashid Luqmani

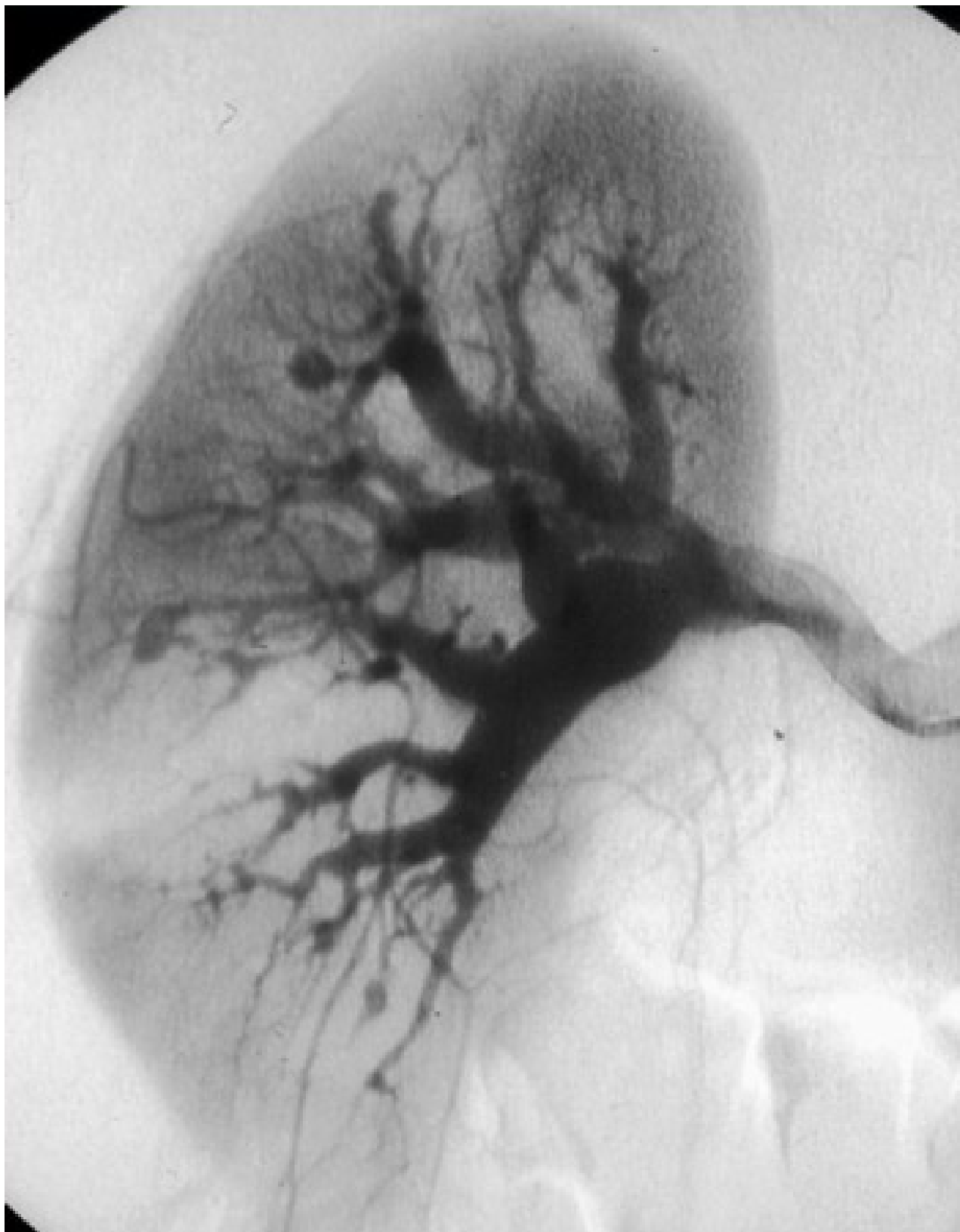


Figura 3: Angiografia renal mostrando aneurismas e microaneurismas

Do acervo do Dr Loic Guillevin



Figura 4: Uma erupção cutânea púrpura é um aspecto comum

Do acervo do Dr Loic Guillevin



Figura 5: Úlceras cutâneas nos membros inferiores são uma manifestação comum de poliarterite nodosa (PAN)

Do acervo do Dr Raashid Luqmani



Figura 6: Grande úlcera cutânea em um paciente com poliarterite nodosa (PAN)

Do acervo do Dr Raashid Luqmani



Figura 7: Erupção cutânea vesicobolhosa com necrose

Do acervo do Dr Raashid Luqmani



Figura 8: Gangrena digital decorrente de vasculite de vasos médios

Do acervo do Dr Raashid Luqmani

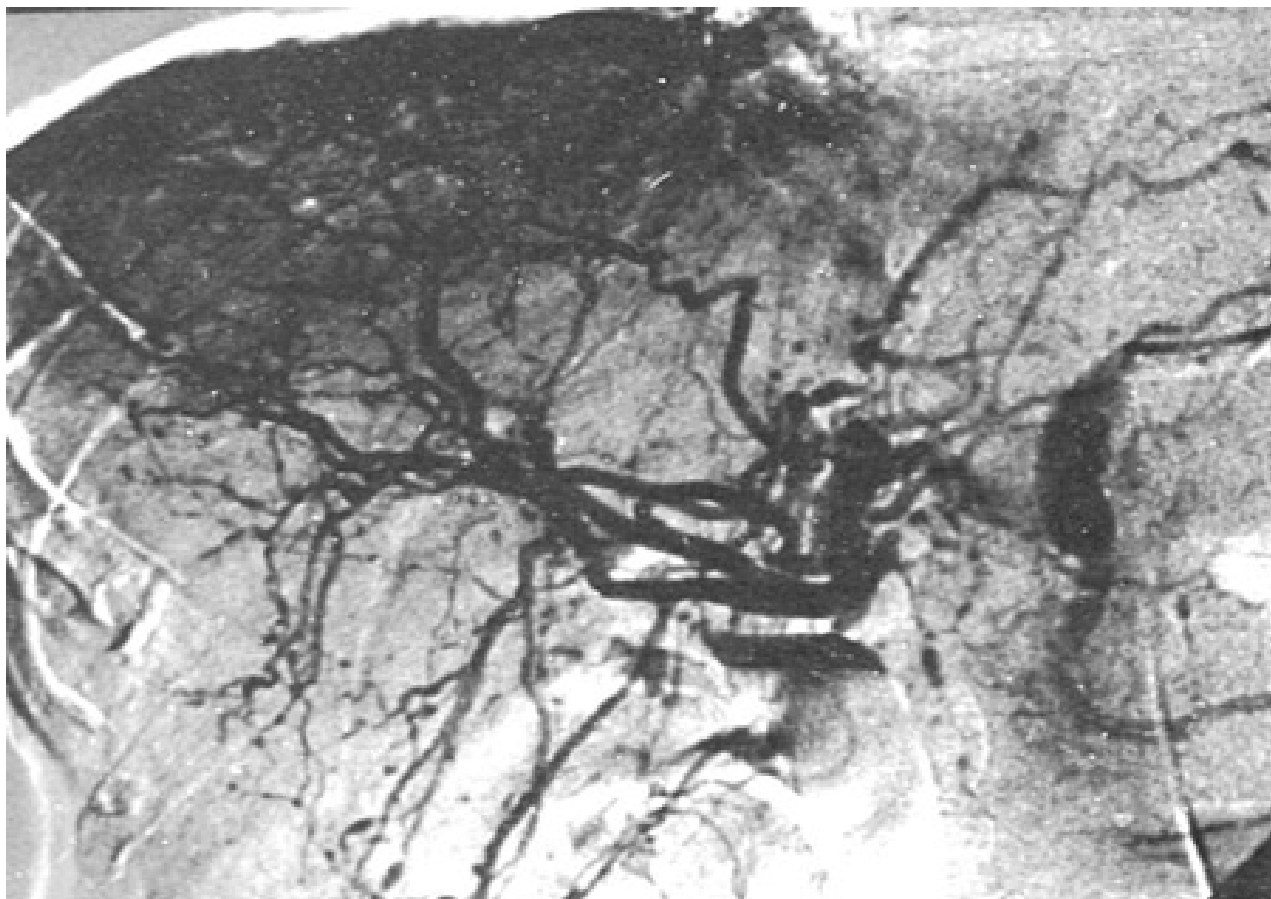


Figura 9: Angiografia mesentérica mostrando pequenos aneurismas e microaneurismas

Do acervo do Dr Loic Guillevin

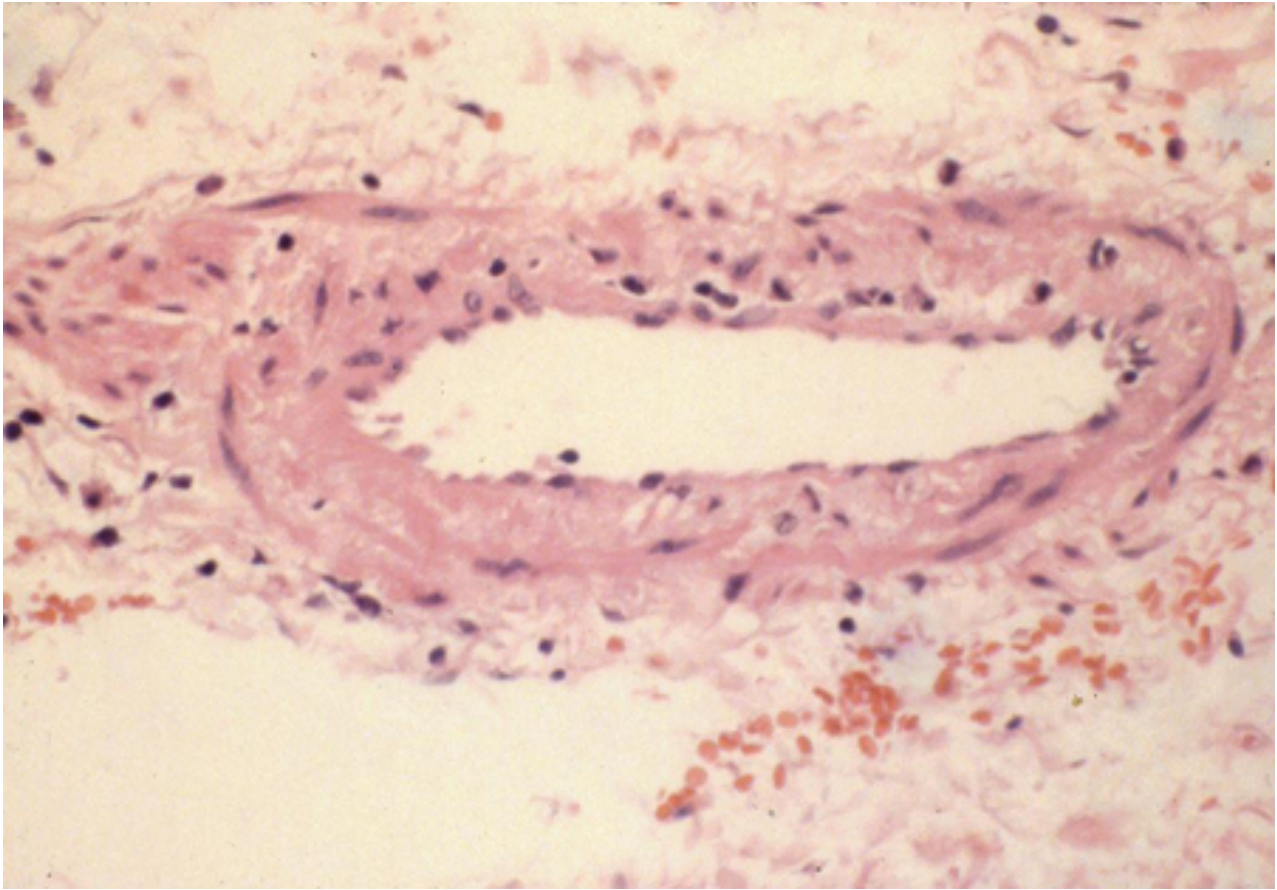


Figura 10: Espécime para estudo patológico de artéria muscular de tamanho médio mostrando inflamação transmural

Do acervo do Dr Raashid Luqmani

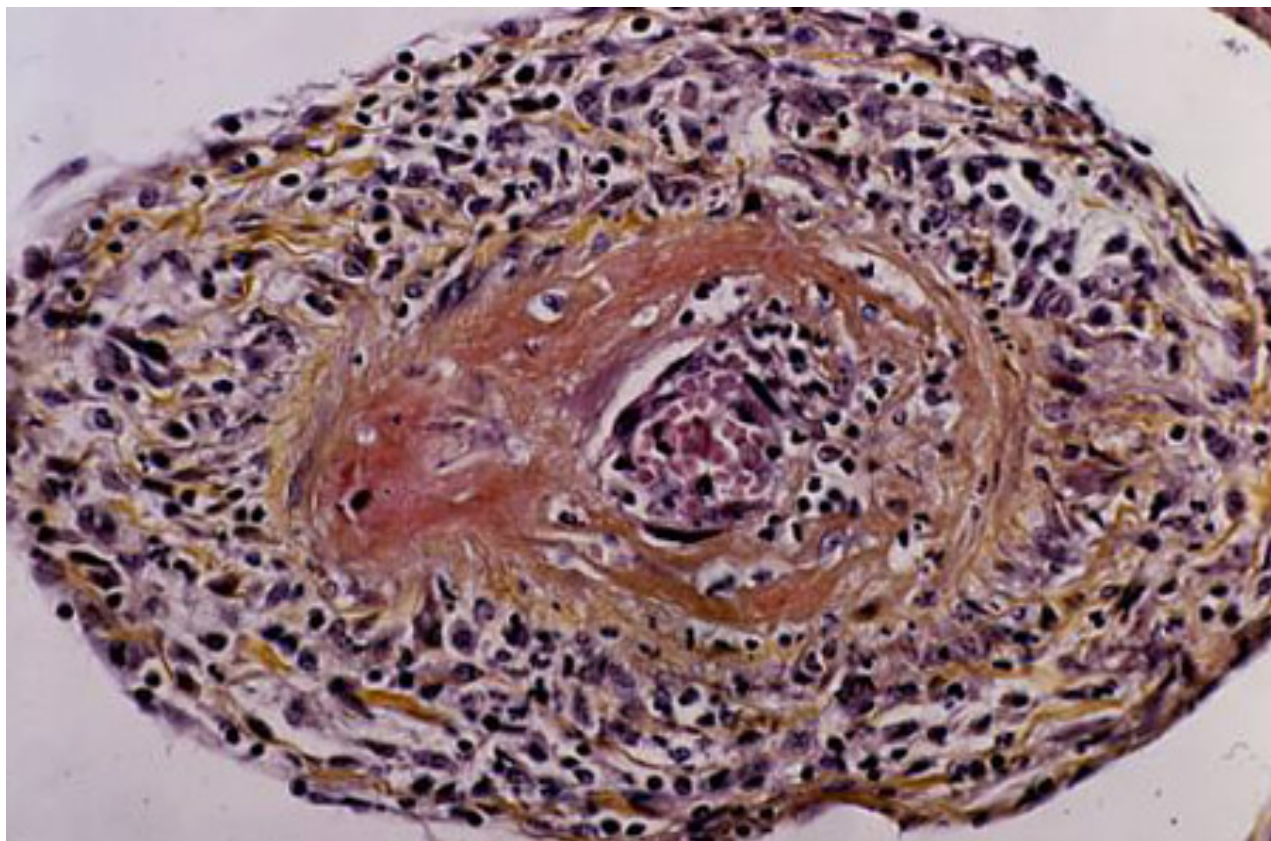


Figura 11: Espécime de biópsia mostrando inflamação transmural visível de uma pequena artéria

Do acervo do Dr Loic Guillevin

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 considerá-las 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

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Ravi Suppiah, MBChB, PGDipSportMed, FRACP

Consultant Rheumatologist

Auckland and Counties Manukau District Health Boards, Auckland, New Zealand

DIVULGAÇÕES: RS declares that he has no competing interests.

Joanna Robson, MBBS, PhD, MRCP

Rheumatology Registrar

Nuffield Orthopaedic Centre, Oxford, UK

DIVULGAÇÕES: JR has attended symposia sponsored by Roche Ltd.

Loic Guillevin, MD

Professor of Medicine

Rheumatology Department, Hopital Cochin, Paris, France

DIVULGAÇÕES: LG is an author of a number of references cited in this monograph.

Raashid Luqmani, DM, FRCP, FRCP(E)

Professor of Rheumatology

NIHR Musculoskeletal Biomedical Research Unit, Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Science, University of Oxford, Oxford, UK

DIVULGAÇÕES: RL has attended symposia sponsored by GlaxoSmithKline, the manufacturer of Epivir (lamivudine), and has received sponsorship from Roche, Abbot Ltd, Schering Plough (the manufacturer of Remicade [infliximab]), and Wyeth (the manufacturer of Enbrel [etanercept]) to attend conferences. RL has received sponsorship from Sanofi Aventis (the manufacturer of Arava [leflunomide]) to support the costs of a meeting, and is on the Roche advisory board looking at treatment of vasculitis with B cell therapy. RL is an author of a number of references cited in this monograph.

// Colegas revisores:

Alan Bridges, MD

Professor and Vice Chair

Department of Medicine, University of Wisconsin Hospital, Madison, WI

DIVULGAÇÕES: AB declares that he has no competing interests.

Richard Watts, MA, DM, FRCP

Consultant Rheumatologist

Ipswich Hospital, Ipswich, UK

DIVULGAÇÕES: RW has received fees for consulting from Roche Pharmaceuticals, manufacturer of rituximab. His department has received financial support from Wyeth Pharmaceuticals, manufacturer of etanercept, and from Schering-Plough, manufacturer of infliximab. RW is an author of a number of references cited in this monograph.

Ellen C. Ebert, MD

Professor of Medicine

Department of Medicine, UMDNJ-Robert Wood Johnson Medical School, New Brunswick, NJ

DIVULGAÇÕES: ECE declares that she has no competing interests.