



O tratamento medicamento eficaz para pacientes portadores de vasculite associada a anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos: uma revisão de literatura

Effective drug treatment for patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a literature review

Tratamiento farmacológico eficaz para pacientes con vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos: una revisión de la literatura

Thiago Lana Andrade Guedes¹, Bruna Simões Lacerda¹, Tom Lourenço Veloso¹, Marina Corrêa da Silva¹, João Carlos Trovão Martins¹, Murilo Conde Ferreira¹, Henrique Tostes Frazão¹, Giullia de Araujo Zamboni¹, Giovani de Paula Migotto¹, Bruno Cezario Costa Reis¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar o padrão de tratamento das Vasculite Associada a Autoanticorpos (VAA) associada ao Anticorpos Anti-Citoplasma de Neutrófilos (ANCA) relacionando com a faixa etária e diagnóstico. **Métodos:** As bases de dados National Library of Medicine, Biblioteca Virtual em Saúde e Directory of Open Access Journals com os descritores “Vasculitis And Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis”, “Drug Therapy” e “Nephrology” foram utilizados como um compilado bibliográfico para a construção de uma revisão integrativo. Os seguintes critérios foram usados para inclusão na seleção dos artigos: ensaios clínicos, randomizados, não randomizados, estudos de caso-controle, estudo de coorte, livre acesso, publicados em inglês, português, espanhol e no intervalo de 2017 a 2022. **Resultados:** Os dez artigos selecionados, foram avaliados os tratamentos prescritos para as VAA e foi construído um quadro comparativo, na qual é composta pelo número de indivíduos abordados nos estudos, ano de publicação, diagnósticos e tratamento de acordo com a idade. **Considerações finais:** Portanto, o rituximabe tem sido observado como o principal tratamento medicamentoso para VAA por ANCA, associado à prednisolona na faixa etária de 18 a 80 anos.

Palavras-chave: Vasculite Associada a anticorpo anticitoplasma de neutrófilos, Conduta do tratamento medicamentoso, Nefrologia.

ABSTRACT

Objective: To analyze the standard of treatment of Autoantibody Associated Vasculitis (AAV) associated with Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA) relating to age group and diagnosis. **Methods:** The National Library of Medicine, Virtual Health Library and Directory of Open Access Journals databases with the keywords “Vasculitis And Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis”, “Drug Therapy” and “Nephrology” were used as a compilation bibliography for the construction of an integrative review. The following criteria were used for inclusion in the selection of articles: clinical trials, randomized, non-randomized, case-control studies, cohort study, free access, published in English, Portuguese, Spanish and between 2017 and 2022.

¹ Universidade de Vassouras, Vassouras – RJ.

Results: The ten articles selected, the treatments prescribed for AAV were evaluated and a comparative table was built, which is composed of the number of individuals covered in the studies, year of publication, diagnoses and treatment according to age. **Final considerations:** Therefore, rituximab has been observed as the main drug treatment for AAV by ANCA, associated with prednisolone in the age group of 18 to 80 years.

Keywords: Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, Medication therapy management, Nephrology.

RESUMEN

Objetivo: Analizar el estándar de tratamiento de las Vasculitis Asociadas a Autoanticuerpos (VAA) asociadas a Anticuerpos Anticitoplasma de Neutrófilos (ANCA) en relación al grupo de edad y diagnóstico. **Métodos:** Las bases de datos de la National Library of Medicine, Virtual Health Library y Directory of Open Access Journals con las palabras clave “Vasculitis And Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis”, “Drug Therapy” y “Nephrology” se utilizaron como bibliografía de compilación para la construcción de una revisión integradora. Se utilizaron los siguientes criterios para la inclusión en la selección de artículos: ensayos clínicos, aleatorizados, no aleatorizados, estudios de casos y controles, estudio de cohortes, acceso libre, publicados en inglés, portugués, español y entre 2017 y 2022. **Resultados:** Los diez artículos seleccionados, se evaluaron los tratamientos prescritos para la VAA y se construyó un cuadro comparativo, el cual está compuesto por el número de individuos abarcados en los estudios, año de publicación, diagnósticos y tratamiento según la edad. **Consideraciones finales:** Por tanto, rituximab se ha observado como principal tratamiento farmacológico de las VAA por ANCA, asociado a prednisolona en el grupo de edad de 18 a 80 años.

Palabras clave: Vasculitis asociada a anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos, Administración del tratamiento farmacológico, Nefrología.

INTRODUÇÃO

As vasculites não possuem causa conhecida (primárias), enquanto outras têm causas específicas (secundárias), como infecções como a hepatite e Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), doenças como lúpus, artrite reumatóide, doenças inflamatórias ou uso de medicamentos específicos ou drogas. Geralmente, os fatores genéticos ou um problema com o sistema imunológico são os culpados (CÓRDOBA JP, et al., 2017).

De acordo com as nomenclaturas das doenças vasculares, as vasculites podem incluir, entre outras as vasculites de grandes vasos, vasculites de células gigantes ou de takayasu, que normalmente envolve a aorta, vasculites de vasos médios como a poliarterite nodosa e a doença de kawasaki, vasculites de pequenos vasos sanguíneos associadas a Anticorpos Anti-Citoplasma de Neutrófilos (ANCA) ou complexos imunes, vasculites de tamanho variável dos vasos sanguíneos como doença de behçet e síndrome de cogan, vasculites de um único órgão, vasculite ligada a doenças sindrômicas, vasculite associada a causa conhecida, como aquelas ligadas ao vírus da hepatite b ou a aneurisma da aorta, entre outras (VENADE G, et al., 2020).

A vasculite não é muito comum e estima-se que ocorram entre 12 e 15 novos casos por milhões de pessoas a cada ano, e que 20 a 30 milhões de pessoas em todo o mundo sejam diagnosticadas com a doença. Qualquer pessoa pode ser afetada pela vasculite, independentemente da idade ou gênero, mas alguns tipos são mais comuns em certas fases da vida e afetam mais homens do que mulheres. Além disso, sendo capaz de prejudicar as crianças (MONTALVO CMM, et al., 2022).

Os sintomas diferem de acordo com o tipo e gravidade. Em geral, não são muito específicos e consistem em dispepsia, doença generalizada, cansaço, febre, falta de apetite e perda de peso. O diagnóstico é feito com base no histórico médico do paciente e exames, especificamente análises de sangue e urina, bem como, se necessário, radiografia, eletrocardiograma, biópsia e outros exames. Atualmente não há cura, mas a doença pode ser controlada (MARITATI F, et al., 2017).

As vasculites são um grupo de doenças sistêmicas heterogêneas, inflamadas pela inflamação na parede. Como resultado desse processo inflamatório, os capilares podem romper, obstruir ou mesmo criar estruturas

tromboides que indicam isquemia. As vasculites são situações de emergência, e várias doenças sindrômicas podem imitá-las, bem como causar a formação de vasculites secundárias, como a vasculite da artrite reumatoide (ANDRADE GC, et al., 2019).

A falta de etiopatogenia bem estabelecida dificulta a classificação dos sistemas vasculares. Algumas vasculites primárias são resultados de depósitos de imunocomplexos, enquanto outros estão ligados à presença de anticorpos antineutrófilos citoplasmáticos. Esse grupo de doenças pode se apresentar clinicamente de diversas formas, desde uma forma autolimitada até uma complicação grave e extensa. Como resultado, vasos de qualquer tamanho e localização podem ser afetados, incluindo vasos sanguíneos grandes, médios e pequenos, como artérias, capilares, veias e bainhas venosas. Essa diversidade de vasos acometidos justifica as dificuldades de diagnóstico, bem como a variedade de sintomas clínicos (NARA M, et al., 2019).

A Vasculite Associada a Autoanticorpos (VAA) é uma vasculite de pequenos vasos que está 90% das vezes associada ao Anticorpo ANCA e pode se manifestar como um de três processos fenotípicos distintos com a Granulomatose com Poliângite (GPA), Poliângite Microscopicamente (PAM) e Granulomatose Eosinofílica com Poliângite (GEPA). O VAA envolve múltiplos órgãos secundários à inflamação e necrose de minúsculos vasos sanguíneos e pode aumentar a morbidade e mortalidade (BEZERRA AS, et al., 2020).

A especificidade do tratamento dependerá da gravidade da doença. Portanto, a gravidade de alguns casos exige terapia agressiva com o objetivo de reduzir a letalidade do paciente. A agilidade na terapia previne complicações como cegueira ou o surgimento de uma insuficiência renal (ODA K, et al., 2018).

De tal maneira, esta revisão teve como objetivo analisar o padrão de tratamento das VAA associada a ANCA, relacionando com a faixa etária e diagnóstico.

MÉTODOS

A abordagem metodológica deste trabalho resume-se em pesquisa bibliográfica por meio de uma revisão integrativa da literatura. As bases de dados utilizadas foram o *National Library of Medicine* (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *Directory of Open Access Journals* (DOAJ).

A busca pelos artigos foi realizada por meio dos descritores: “Vasculitis And Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis”, “Drug Therapy” e “Nephrology” utilizando o operador booleano “and”. Os descritores citados foram usados apenas na língua inglesa e são encontrados nos Descritores de Ciências da Saúde (DeCS).

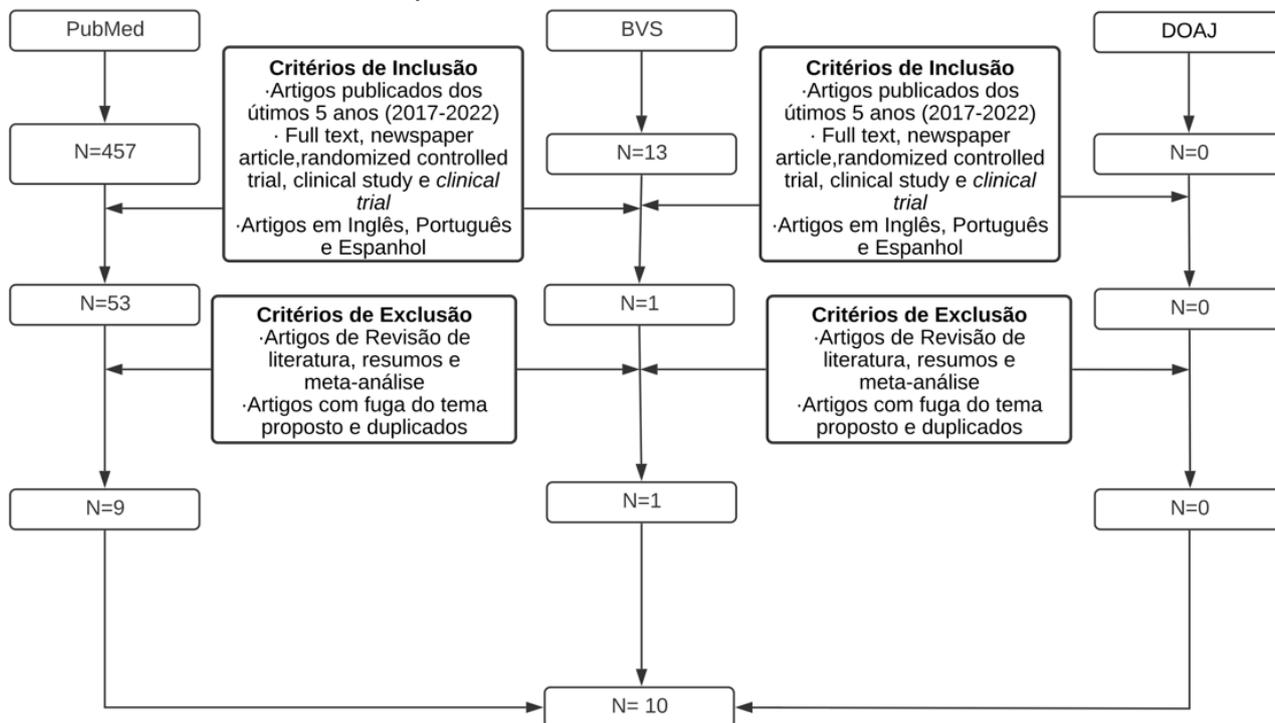
Ocorreu a utilização de filtros de pesquisa como *newspaper article*, *randomized controlled trial*, *clinical study* e *clinical trial*. Também foram usados os seguintes filtros: artigos de livre acesso, artigos publicados em inglês, português e espanhol.

Foram incluídos todos os artigos originais, ensaios clínicos, randomizados ou não randomizados, estudos de caso-controle e estudos de coorte. Além disso, foi critério de inclusão o recorte temporal de publicação de 2017 a 2022. Os critérios de exclusão são artigos de revisão de literatura, resumos e metanálise. Todos os artigos que constaram em duplicação ao serem selecionados pelos critérios de inclusão, foram excluídos. Os demais artigos excluídos não estavam dentro do contexto abordado, fugindo do objetivo da temática.

RESULTADOS

Após a associação de todos os descritores nas bases pesquisadas foram encontrados artigos. Foram encontrados artigos na base de dados PubMed, artigos na Biblioteca Virtual em Saúde e artigos na base de dados DOAJ. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados artigos na base de dados PubMed, artigos no DOAJ e artigos na BVS, totalizando para análise completa artigos, conforme apresentado na **Figura 1**.

Figura 1 - Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde e Doaj.



Fonte: Guedes TLA, et al., 2022.

Os dez artigos selecionados, foram avaliados os tratamentos prescritos para as VAA e foi construído um quadro comparativo, na qual é composta pelo número de indivíduos abordados nos estudos, ano de publicação, diagnósticos e tratamento de acordo com a idade, conforme apresentado no **Quadro 1**.

Quadro 1 - Caracterização dos artigos conforme ano de publicação, número de indivíduos abordados e principais prescrições em relação as patologias e faixa etária abordada.

Autor e ano	N	Diagnóstico	Tratamento	Idade
Schnell A, et al. (2022)	1	Granulomatose com Poliangiíte	Infliximabe de baixa dose em combinação com azatioprina, metotrexato ou rituximab	15 anos
Kagaya-takeuchi S, et al. (2022)	1	Granulomatose com Poliangiíte	Metilprednisolona	47 anos
Ishiwatari A, et al. (2018)	1	Granulomatose com Poliangiíte	Pednisolona e mizoribina	82 anos
Nara M, et al. (2019)	1	granulomatose recidivante com poliangiíte	Prednisolona oral e mepolizumabe	13 anos
Rees DO, et al. (2018)	1	Granulomatose com Poliangiíte	Rituximabe	58 anos
Maritati F, et al. (2017)	71	Granulomatose com Poliangiíte	Metotrexato	18 a 80 anos
Afiari A, et al. (2020)	1	Granulomatose com Poliangiíte	Mepolizumabe e rituximabe	55 anos
Oda K, et al. (2018)	1	Granulomatose com Poliangiíte	Prednisolona e rituximabe	80 anos
Furuta S, et al. (2021)	140	Vasculite associada a anticorpos anticitoplasma de neutrófilos	Dose reduzida de glicocorticoide mais rituximabe	>18 anos
Paley MA, et al. (2019)	1	Vasculite associada a anticorpos anticitoplasma de neutrófilos	Rituximabe	45 anos

Fonte: Guedes TLA, et al., 2022.

Dos dez artigos selecionados, seis artigos relatam a rituximabe como principal terapia medicamentosa para as vasculites, sendo dentre elas duas apresentaram associações com glicocorticoides e prednisolona. Dois artigos relataram o mepolizumabe como tratamento, sendo um deles associado a prednisolona e dois artigos relatam o metotrexato, sendo também um deles em combinação com a prednisolona. Apenas um artigo relata a mizoribina associada a prednisolona como terapêutica, assim como a metilprednisolona e infliximabe de baixa dose em combinação com azatioprina.

Dentre os diagnósticos, oito artigos apresentam a Granulomatose com Poliangiíte, sendo um deles recidivante. Dois artigos relatam como diagnóstico a vasculite associada a anticorpos anticitoplasma de neutrófilos. A faixa etária abordada foi de 13 anos a 80 anos, sendo a idade média de 46,5. Por fim, o número de indivíduos abordados nesse estudo foi de 219 indivíduos.

DISCUSSÃO

A GPA é uma vasculite necrosante associada à produção de ANCA. É classificada como afetando pequenos vasos porque geralmente os afeta, mas também pode afetar vasos de médio porte. Pode se desenvolver tanto na circulação arterial quanto na venosa (SCHNELL A, et al., 2022).

É considerada uma doença multissemicas, podendo acometer trato respiratório superior cursando com rinite, faringite, laringite, mastoidite e trato respiratório inferior com conseqüente hemorragia alveolar, pleurite, cavitações, infiltrado, nódulos pulmonares e traqueobronquite. Além disso, pode apresentar envolvimento renal com glomerulonefrite necrosante localizada e segmentar, crescentes, glomerulonefrite de progressão rápida e uremia. Por fim, também pode resultar no acometimento ocular com episclerito e pseudotumor orbital, além de alterações na pele e mucosas por meio de lesões, nódulos sob a pele e lesões orais e sintomas fundamentais como enxaquecas e poliarritmias (KAGAYA-TAKEUCHI S, et al., 2022).

Os achados laboratoriais incluem anemia normocítica e normocrômica, leucocitose moderada, hipergamaglobulinemia, Velocidade de Sedimentação (VHS) e Proteína C Reativa (PCR) elevados e positividade para ANCA-c em 60 a 90% dos pacientes com GPA. Testes de imagem, como radiografia de tórax e varreduras faciais, podem ser benéficos. Em algumas circunstâncias, uma biópsia é necessária para chegar a um diagnóstico (ISHIWATARI A, et al., 2018).

O quadro clínico geral apresenta-se como uma doença de disseminação sistêmica, necessitando de atenção e cuidados por possíveis danos aos sistemas circulatório, urogenital, cardíaco, respiratório, otorrinolaringológico, visual e nervoso. O aumento do número de organismos significativos indica um prognóstico potencialmente ruim, elevando as taxas de mortalidade percebidas. O dano circulatório está associado a uma resposta de hipersensibilidade, que pode estar ligada à presença de imunocomplexos ou pode resultar da ligação de antígenos encontrados na superfície de neutrófilos. Nessa situação, a ativação do sistema complemento e a resposta imune humoral levam à secreção de anafilatoxina e produtos inflamatórios (NARA M, et al., 2019).

Esses fatores, frequentemente ligados à necrose, contribuem para a progressão da vasculite de pequenas e médias artérias e veias. Prevê-se que até 85 % dos pacientes com GPA apresentariam danos aos rins por meio da síndrome do envolvimento renal, que está relacionada a fatores como hemólise, proteinúria e níveis elevados de creatinina. Devido a isso, o diagnóstico e tratamento precoces são de extrema importância no manejo dessa condição, a fim de prevenir a progressão das insuficiências renais e potencial agravamento dos sintomas iniciais (REES DO, et al., 2018).

A glomerulonefrite necrosante e a glomerulonefrite proliferativa são as duas doenças renais mais prevalentes envolvidas. O pior prognóstico para a doença é transmitido por lesões nas artérias, veias e tecidos capsulares peritubulares relatados por pacientes com médicos de clínica geral. Há relatos de alguns sintomas urogenitais, como orquite, estenose ureteral e ulceração peniana, mesmo assim, o comprometimento urológico é comparativamente incomum e difícil de detectar. Há relatos de pacientes que apresentaram episódios de prostatite, que incluíram sintomas como dor, hemorragia e hematospermia (MARITATI F, et al., 2017).

Em relação ao envolvimento cardíaco, há uma ampla gama de manifestações potenciais, incluindo relatos de diferenças de condução, pericardite, arterite coronariana, miocardite e lesões valvares. Tal envolvimento causou infiltração granulomatosa da vasculatura. A literatura médica menciona casos de bloqueio atrioventricular concomitante como uma complicação incomum (AFIARI A, et al., 2020).

A manifestação mais comum do acometimento do sistema respiratório é a laringotraqueobrônquica, que atinge entre 8 % e 50% das populações estudadas. Outros diagnósticos na sintomatologia incluíram dispnéia, disfonia e tosse. Diante disso, a broncoscopia ou endoscopia do sistema respiratório apresenta-se como uma opção viável para a detecção e monitoramento de potenciais complicações e lesões de vias aéreas relacionadas à clínica geral. Tem sido relatado que a presença de hemorragias alveolares e nódulos pulmonares cavitário, caracterizados por uma superfície áspera e irregular e uma dificuldade respiratória (ODA K, et al., 2018).

Os nódulos pulmonares tendem a ter um centro necrótico, e é possível que ocorra uma infecção bacteriana secundária, levando a uma potencial gangrena grave. A detecção de granulomas necrotizantes com sinais de vasculite também constitui apoio ao diagnóstico de GPA. Estudos apontam ainda casos de trombose na microcirculação pulmonar em pacientes com GPA, abrindo espaço para novas questões no que diz respeito ao papel dessas obstruções na fisiopatologia da doença vascular (FURUTA S, et al., 2021).

Também são discutidos casos de manifestações otorrinolaringológicas, sendo a otite mediana o sintoma mais frequente nessas circunstâncias. Por esse motivo, é importante ressaltar a importância das intervenções e envolvimento dos profissionais de otorrinolaringologia nos casos dessa doença. As deficiências auditivas, quer incluam ou não perda auditiva total, merecem investigação por um clínico geral quanto a uma etiologia potencial (PALEY MA, et al., 2019).

Mesmo que não sejam comuns, o envolvimento ocular pode estar associado a manifestações precoces da doença. Nesse cenário, há inflamação orbitária, frequentemente com início no osso maxilar ou etmóide e se estendendo de forma análoga para os músculos extraoculares, com presença de dor, unilateral ou bilateral, proptose e diplopia. Nos piores casos, pode haver uma compressão do componente da via óptica que resulta em cegueira. Em relação aos aspectos histopatológicos do acometimento orbitário, cabe mencionar granulomas focais, deposição coloide, infiltrado inflamatório e necrose (ARISTIZABAL-ALZATE A, et al., 2019; SANTOS JE, et al., 2020).

O tratamento mais eficaz para GPA deve envolver uma abordagem multidisciplinar da equipe médica, bem como especialistas nos sistemas afetados do indivíduo. Para reduzir a morbimortalidade decorrente dessa doença, é importante ressaltar a importância do diagnóstico precoce e da implementação de um tratamento imunossupressor. O tratamento do GP pode ser dividido em duas fases: a primeira baseia-se na indução da remissão da doença e a segunda tem como fundamento a manutenção da doença (LINS KA, et al., 2019).

Nessas situações, o tratamento é baseado na gravidade da doença. A combinação de ciclofosfamida na posologia de 2 mg/kg VO para pacientes com função renal normal ou 0,6 g/m²/mês IV e glicocorticóides na posologia 1 mg/kg/dia de prednisolona oral resulta em excelente resposta no tratamento de uma doença grave com ameaça imediata à função de um órgão vital ou à vida do paciente. Mais tarde, a dosagem de corticosteróides é gradualmente diminuída até ser eventualmente descontinuada após 12 meses. Após a remissão da doença, a ciclofosfamida é mantida por um ano (MARTÍNEZ-GÓMEZ M, et al., 2021).

A doença GPA limitada sem complicação sindrômica responde a uma combinação de metotrexato pelo menos 25mg/semana e glicocorticóides ou azatioprina, com o objetivo de evitar o uso de ciclofosfamida e seus efeitos colaterais desfavoráveis. Pacientes com GPA com histórico de infecções do trato respiratório superior devem usar sulfametoxazol com trimetoprim para prevenir infecção por *Pneumocystis carinii*.

Na maioria das vezes, glicocorticóides como prednisolona, anticorpos monoclonais como rituximabe, drogas quioterápicas como ciclofosfamida e metotrexato e imunossupressores como azatioprina e mofetil micofenol são usados como medicamentos de tratamento (VITORIANO I, et al., 2021; COSTA DMN, et al., 2017). As principais medicações utilizadas na fase de indução incluem ciclofosfamida, metotrexato, plasmáfereze, pulso metilprednisolona e/ou rituximabe. A droga micofenolato de mofetil (MMF) também pode

ser usada durante a fase inicial, entretanto, sua eficácia é inferior à do rituximabe e da ciclofosfamida, tornando-o um medicamento de segunda linha (BEZERRA AS, et al., 2020).

É recomendado utilizar a combinação de prednisolona 1 mg/kg/dia e ciclofosfamida 2 mg/kg/dia durante toda a fase de indução. A ciclofosfamida deve ser usada por até 1-2 meses após atingir a remissão do VAA, o que normalmente equivale a 3 a 9 meses de tratamento. Definir ausência de inflamação no VAA com resultados do exame de urina elementos anormais, sedimentares, sem hematócrito glomerular e ausência de lesão pulmonar ativa (DIAS CB, et al., 2022).

Em relação à prednisolona, normalmente após 1 mês de uso na dose de 1 mg/kg/dia, o paciente começa a apresentar sinais de melhora da inflamação, a partir deste ponto, a dose pode ser reduzida a uma taxa de 2,5 mg/semana. Se a vasculite estiver sob controle após seis meses de tratamento, alguns autores aconselham a suspensão do uso, enquanto outros aconselham continuar na dose de 5 a 10 mg ao dia, pois acreditam que pode reduzir o risco de recorrência do VAA (HERRERA-AÑAZCO P, et al., 2017).

Em termos de pulsoterapia com metilprednisolona, é recomendada nos casos de VAA associada à insuficiência renal grave ou Hemorragia Alveolar Difusa (HAD), que se caracteriza por uma nova tríade de infiltrados pulmonares, piora da Saturação de Oxigênio (SpO₂) e queda dos níveis de hemoglobina (DÍAZ-VALLE D, et al., 2022).

Um plasmaférese ainda pode ser usado durante a fase de indução do VAA. Em um estudo prospectivo e randomizado com 137 pacientes com níveis graves de creatinina abaixo de 5,8 mg/dL, seu uso foi avaliado. Todos os pacientes receberam ciclofosfamida oral e prednisolona. Uma parcela dos pacientes também recebeu plasmaférese, seis sessões ao longo de 14 dias, mas outra parcela não. A descoberta do estudo foi que a plasmaférese reduziu o risco de insuficiência renal crônica em 3 meses (de 51% para 31%) sem piorar os efeitos adversos. Em casos graves de HAD, a plasmaférese também está ligada à ciclofosfamida com prednisolona (ZAMONER W, et al., 2022).

É de total importância realizar a reposição do plasma na conclusão da plasmaférese em casos de HAD grave, biopsia ou manipulação cirúrgica recente. Como resultado, em casos de AAV com HAD grave ou insuficiência renal grave (creatinina grave 5,8 mg/dL), deve ser utilizada a combinação de ciclofosfamida, prednisolona, metilprednisolona e plasmaférese (ZUCKERMAN R, et al., 2018).

O rituximab é outro fármaco significativo usado na fase de indução que pode substituir a ciclofosfamida. Em um estudo prospectivo e randomizado envolvendo 197 pacientes com VAA, dos quais 49% tinham diagnóstico recente (virgens de tratamento) e 51% recidiva (após tratamento prévio), o rituximabe na dose de 375 mg/m² de superfície corporal foi administrado uma vez a cada duas semanas para quatro semanas em associação com pulsoterapia com metilprednisolona e prednisonona, enquanto no outro grupo, a associação de ciclofosfamida (ANDRADE GC, et al., 2019).

Os resultados do estudo mostraram que o rituximab foi comparável à ciclofosfamida em pacientes com VAA que tinham acabado de receber um diagnóstico, e que o sucesso com o uso de rituximab foi maior do que o sucesso com o uso de ciclofosfamida em pacientes com recidiva de VAA. Os efeitos adversos foram semelhantes em ambos os grupos. Como resultado, se esses achados forem confirmados em estudos subsequentes, o rituximabe será uma alternativa fantástica à ciclofosfamida na fase de indução para pacientes com VAA recentemente diagnosticado e pode até ser a primeira opção para pacientes com recidiva de VAA (MONTALVO CMM, et al., 2022).

Finalmente, o metotrexato também pode ser aplicado na fase de iniciação. Se o paciente aguentar, dosagem de transaminases /bilirrubinas abaixo de três vezes o valor usual e leucócitos acima de 3.000-4.000 mm³, a dose aumentará em 2,5 mg/semana até o máximo de 25 mg/semana. No entanto, o metotrexato só pode ser usado na fase de iniciação em casos de VAA com atividade leve ou inflamação (sem HAD ou glomerulonefrite) e com clearance de creatinina acima de 50 mg/dL. Além disso, devido ao risco de anemia, leucopenia e/ou plaquetopenia, é importante prestar atenção especial à sua associação com sulfametoxazol e trimetoprim. Todo paciente deve receber folato (1 mg/dia) enquanto estiver tomando metotrexato (VENADE G, et al., 2020).

A fase de manutenção começa 1-2 meses após a diminuição da inflamação do VAA. O principal fármaco utilizado nesta fase é a azatioprina, que normalmente é administrada durante 12 meses na dose de 2 mg/kg/dia, substituindo a ciclofosfamida utilizada na fase de indução. Seu uso é apoiado por um estudo prospectivo e randomizado que incluiu 155 pacientes com VAA e comparou o uso de azatioprina e ciclofosfamida após falha de vasculite. Nesse experimento, a recorrência da inflamação do VAA foi semelhante ao uso de azatioprina e ciclofosfamida, ambos com efeitos adversos aceitáveis (DIAS CB, et al., 2022).

Outro tema que surgiu recentemente para discussão é a duração da fase de manutenção, que anteriormente era fixada em um ano. Dado que o risco de recorrência do VAA pode chegar a 4,3% a cada mês e que a recorrência exige o uso de ciclofosfamida novamente (com efeitos adversos potencialmente graves), vários autores já sugeriram o uso de azatioprina por um período de dois, três ou mesmo tempo indefinido (SOUZA AWS, et al., 2017; ÇELAKIL ME, et al., 2019).

O metotrexato, na dose máxima de 20 a 25 mg/semana, é outro medicamento utilizado durante toda a fase de manutenção. O período mínimo de uso de metotrexato durante a fase de manutenção é de 24 meses, em oposição ao mínimo de 12 meses para azatioprina. Ao usar metotrexato nesta fase, a depuração da creatinina deve ser superior a 50 mg/dL e glomerulonefrite não pode existir de antemão. A associação de folato 1 mg/dia deve ser feita. Em pacientes que não respondem bem ao uso de metotrexato ou azatioprina durante a fase de manutenção, MMF 1.000–3.000 mg /dia ou rituximabe 375 mg/m² de superfície corporal uma vez por semana durante quatro semanas, a cada seis meses deve ser tentado (PALEY MA, et al., 2019).

Com relação aos potenciais efeitos adversos de alguns medicamentos, a natureza agressiva do tratamento adiciona alguma complexidade ao manejo do paciente pelo clínico geral. Nesse sentido, o uso de glicocorticóides e ciclofosfamida já está bem estabelecido. A ciclofosfamida é um exemplo de medicamento usado para tratar doenças que podem apresentar riscos relacionados à toxicidade, como cistite hemorrágica, infecções e câncer bexiga (DUARTE I, et al., 2022).

Devido a isso, é aceitável buscar diversas terapias, como o uso da fisioterapia respiratória como opção de intervenção para aumentar a eficiência do sistema respiratório. Nesse contexto, os exercícios fisioterapêuticos têm um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes com GPA quadros por meio do uso de técnicas cinesioterapêuticas, técnicas de higiene brônquica e técnicas de reexpansão pulmonar, além de fortalecer os músculos inspiratórios e melhorar a oxigenação (CHAUDHRY R, et al., 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O VAA, e mais especificamente o GPA, não tem cura, mas o diagnóstico e o tratamento precoces podem levar a um gerenciamento mais eficaz dos sintomas, melhora na qualidade de vida e nas perspectivas. Portanto, o rituximabe tem sido observado como o principal tratamento medicamentoso para VAA por ANCA, associado à prednisolona na faixa etária de 18 a 80 anos. Por fim, e mais importante, a conscientização dos profissionais responsáveis pelo acompanhamento do tratamento, que está relacionado às mudanças no estilo de vida e efeitos não farmacológicos. Além disso, identificar os medicamentos e seu uso pode melhorar a qualidade de vida e até mesmo reduzir a doença, enquanto a falha em tomar todas as medidas pode levar à recaída, aumentando a aceitação e os resultados do tratamento.

REFERÊNCIAS

1. AFIARI A, et al. Uso concomitante de mepolizumabe e rituximabe para granulomatose eosinofílica com poliangeíte e envolvimento multissistêmico. *Cureus*, 2020; 12(7): e9242.
2. ANDRADE GC, et al. Anticorpos anticitoplasma de neutrófilos em pacientes tratados com metimazol: um estudo prospectivo brasileiro. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, 2019; 85(5): 636–641.
3. ARISTIZABAL-ALZATE A, et al. Diálise peritoneal de troca múltipla bem sucedida em paciente com toxicidade hematológica grave por metotrexato: relato de caso e revisão de literatura. *J Bras Nefrol*, 2019; 41(3): 427–432.

4. BEZERRA AS, et al. Diagnóstico e terapia precoce de vasculite leucocitoclástica: relato de caso. *J Vasc Bras*, 2020; 19: e20180072.
5. ÇELAKIL ME, et al. Anca associada a glomerulonefrite crescente em uma criança com envolvimento renal isolado. *J Bras Nefrol*, 2019; 41(2): 293–295.
6. CHAUDHRY R, et al. Vasculite associada a ANCA: experiência de um centro de referência de atenção terciária. *Braz J Nephrol*, 2019; 41(1): 55–64.
7. CÓRDOBA JP, et al. Plasmoterapia terapêutica em doenças reumáticas: experiência de um hospital universitário. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 2017; 57(5): 397–402.
8. COSTA DMN, et al. Análise comparativa das glomerulopatias primárias e secundárias no nordeste do Brasil: dados do Registro Pernambucano de Glomerulopatias - REPEG. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, 2017; 39(1).
9. DIAS CB, et al. Nefropatia por IgA em pacientes com positividade sérica de anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA): série de casos. *Braz J Nephrol*, 2022; 44(1): 42–47.
10. DÍAZ-VALLE D, et al. Ceratite ulcerativa periférica como manifestação de poliangeíte microscópica sistêmica: relato de caso. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, 2022; 85(1).
11. DUARTE I, et al. Rituximab em doenças glomerulares: uma série de casos e revisão narrativa. *Braz J Nephrol*, 2022; 44(2): 187–195
12. FURUTA S, et al. Efeito de Glicocorticóides em Dose Reduzida vs Alta Dose Adição de Rituximabe na Indução de Remissão em Vasculite Associada a ANCA. *JAMA*, 2021; 325(21): 1–10.
13. HERRERA-AÑAZCO P, et al. ANCA-Glomerulonefrite crescente pauci-imune positiva em paciente com lúpus eritematoso sistêmico. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, 2017; 39(4).
14. ISHIWATARI A, et al. Artéria renal rompida na poliangeíte microscópica: relato de caso e revisão da literatura. *Representante de Caso CEN*, 2018; 7(2): 301–306.
15. KAGAYA-TAKEUCHI S, et al. Pleurite e pericardite concomitantes que se desenvolvem durante a terapia com glicocorticóides: relato de caso de granulomatose com poliangeíte. *Representante de Caso CEN*, 2022; 11(3): 371–375.
16. LINS KA, et al. Manifestações das bartoneloses. *An Bras Dermatol*, 2019; 94(5): 594–602.
17. MARITATI F, et al. Metotrexato versus ciclofosfamida para manutenção da remissão em vasculite associada a ANCA: um estudo randomizado. *PLoS One*, 2017; 12(10): e0185880.
18. MARTÍNEZ-GÓMEZ M, et al. Pioderma gangrenoso associado ao uso de cocaína/levamisol – Série de três casos e revisão da literatura. *An Bras Dermatol*, 2021; 96(2): 188–195.
19. MONTALVO CMM, et al. Vasculite Anca-positiva com nefropatia full-house, uma associação incomum: relato de caso e revisão da literatura. *Braz J Nephrol*, 2022; 44(2): 285–290.
20. NARA M, et al. Um Caso Pediátrico de Granulomatose Eosinofílica Recidivante com Poliangeíte Tratado com Sucesso com Mepolizumab. *Intern Med*, 2019; 58(24): 3583–3587.
21. ODA K, et al. Melhora da Hemorragia Alveolar em Paciente Idoso e com Insuficiência Renal com Recidiva de Vasculite Associada a Autoanticorpos Citoplasmáticos Antineutrófilos por Infusão Única de Rituximabe. *Intern Med*, 2018; 57(22): 3267–3270.
22. PALEY MA, et al. Uso bem sucedido de rituximab para vasculite associada a anticorpos anticitoplasma de neutrófilos induzida por hidralazina. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2019; 30(1): 226–230.
23. REES DO, et al. Granulomatose com poliangeíte: uma causa incomum de lesão hepática aguda. *BMJ Case Rep*, 2018; 2018: bcr2017222464.
24. SANTOS JE, et al. Uso de rituximabe em glomerulopatias em adultos e sua justificativa. *Braz J Nephrol*, 2020; 42(1): 77–93.
25. SCHNELL A, et al. Terapia com infliximab de estenose traqueal recidivante em paciente pediátrico com granulomatose com poliangeíte: relato de caso. *J Med Case Rep*, 2022; 16: 129.
26. SOUZA AWS, et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia para a terapia de indução de vasculite associada a ANCA. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 2017; 57: 484–496.
27. VENADE G, et al. Granulomatose eosinofílica com poliangeíte (síndrome de Churg-Strauss). *Rev Assoc Med Bras*, 2020; 66(7): 904–907.
28. VITORIANO I, et al. Amiloidose: revisão de casos do ambulatório multidisciplinar. *Hematologia, Transfusão e Terapia Celular*, 2021; 43: S191–S192.
29. ZAMONER W, et al. Nefropatia por IgA Crescente e sua associação com anticorpo anticitoplasma de neutrófilos: o que sabemos? *Braz J Nephrol*, 2022; 44(1): 1–2.
30. ZUCKERMAN R, et al. Eventos adversos associados à hidralazina: relato de dois casos de vasculite por ANCA induzida por hidralazina. *J Bras Nefrol*, 2018; 40(2): 193–197.