



# REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



## Artigo de Revisão

# Recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia para a terapia de indução para vasculite associada a ANCA



Alexandre Wagner Silva de Souza<sup>a,\*</sup>, Ana Luisa Calich<sup>a</sup>, Henrique de Ataíde Mariz<sup>b</sup>, Manuella Lima Gomes Ochtrop<sup>c</sup>, Ana Beatriz Santos Bacchiega<sup>c</sup>, Gilda Aparecida Ferreira<sup>d</sup>, Jozelia Rêgo<sup>e</sup>, Mariana Ortega Perez<sup>f</sup>, Rosa Maria Rodrigues Pereira<sup>f</sup>, Wanderley Marques Bernardo<sup>g</sup> e Roger Abramino Levy<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal da São Paulo (Unifesp), Escola Paulista de Medicina (EPM), Disciplina de Reumatologia, São Paulo, SP, Brasil

<sup>b</sup> Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Disciplina de Reumatologia, Recife, PE, Brasil

<sup>c</sup> Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Hospital Universitário Pedro Ernesto, Serviço de Reumatologia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>d</sup> Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Faculdade de Medicina, Departamento de Aparelho Locomotor, Belo Horizonte, MG, Brasil

<sup>e</sup> Universidade Federal de Goiás (UFG), Faculdade de Medicina, Serviço de Reumatologia, Goiânia, GO, Brasil

<sup>f</sup> Universidade de São Paulo (USP), Faculdade de Medicina, Disciplina de Reumatologia, São Paulo, SP, Brasil

<sup>g</sup> Associação Médica Brasileira (AMB), Projeto Diretrizes, São Paulo, SP, Brasil

## INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 10 de abril de 2017

Aceito em 21 de maio de 2017

Palavras-chave:

Vasculite associada a ANCA

Granulomatose com poliangiíte

Poliangiíte microscópica

Vasculite limitada ao rim

Diretrizes

## R E S U M O

O objetivo destas recomendações é orientar o tratamento apropriado de indução em pacientes com vasculite associada a anticorpos anticítotoplasma de neutrófilos (VAA) ativa. As recomendações propostas pelo Comitê de Vasculopatias da Sociedade Brasileira de Reumatologia para a terapia de indução para vasculites associadas aos anticorpos anticítotoplasma de neutrófilos (VAA), inclusive granulomatose com poliangiíte, poliangiíte microscópica e vasculite limitada ao rim, foram baseadas em uma revisão sistemática da literatura e na opinião de especialistas. A revisão da literatura foi feita com as bases de dados Medline (PubMed), Embase e Cochrane para consultar artigos até outubro de 2016. As diretrizes Prisma (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* – Principais itens para reportar revisões sistemáticas e metanálises) foram usadas para a revisão sistemática e os artigos foram avaliados de acordo com os níveis de evidência Oxford. Dezesesseis recomendações foram feitas em relação a diferentes aspectos da terapia de indução para VAA. O objetivo dessas recomendações é servir como um guia para decisões terapêuticas por profissionais da saúde no tratamento de pacientes com VAA que apresentem a doença ativa.

© 2017 Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondência.

E-mail: [alexandre.wagner@uol.com.br](mailto:alexandre.wagner@uol.com.br) (A.W. Souza).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2017.05.002>

0482-5004/© 2017 Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for induction therapy of ANCA-associated vasculitis

### A B S T R A C T

#### Keywords:

ANCA-associated vasculitis  
Granulomatosis with polyangiitis  
Microscopic polyangiitis  
Renal-limited vasculitis  
Guidelines

The purpose of these recommendations is to guide the appropriate induction treatment of AAV patients with active disease. The recommendations proposed by the Vasculopathies Committee of the Brazilian Society Rheumatology for induction therapy of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis (AAV), including granulomatosis with polyangiitis, microscopic polyangiitis and renal-limited vasculitis, were based on systematic literature review and expert opinion. Literature review was performed using Medline (PubMed), EMBASE and Cochrane database to retrieve articles until October 2016. PRISMA guidelines were used for the systematic review and articles were assessed according to the Oxford levels of evidence. Sixteen recommendations were made regarding different aspects of induction therapy for AAV. The purpose of these recommendations is to serve as a guide for therapeutic decisions by health care professionals in the management of AAV patients presenting active disease.

© 2017 Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introdução

As vasculites associadas a anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (*antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis* – ANCA VAA) é um grupo de vasculites sistêmicas necrosantes que afetam predominantemente pequenos vasos com poucos ou nenhum depósito imunológico na parede vascular, associada a ANCA como biomarcador comum.<sup>1</sup> ANCA são anticorpos contra enzimas em grânulos azurofílicos de neutrófilos e lisossomas de monócitos com especificidade para a proteinase-3 (PR3-ANCA) e para a mieloperoxidase (MPO-ANCA).<sup>2</sup> VAA incluem granulomatose com poliangiíte (GPA, anteriormente conhecida como granulomatose de Wegener), poliangiíte microscópica (PAM), granulomatose eosinofílica com poliangiíte (GPEA, anteriormente conhecida como síndrome de Churg-Strauss) e VAA limitada a órgãos, por exemplo, vasculite limitada ao rim (VLR).<sup>1</sup>

Antes de iniciar a terapia para pacientes com VAA no início da doença, especialmente para GPA e PAM, é necessário determinar sua extensão. A classificação do EUVAS (*European Vasculitis Study* – Estudo Europeu sobre Vasculite) categoriza a extensão da doença em cinco subconjuntos: doença localizada, doença sistêmica inicial, doença generalizada, doença grave e doença refratária (tabela 1).<sup>3</sup> No entanto, o tratamento de paciente recém-diagnosticado com VAA também pode ser planejado com base na presença ou não de risco de dano permanente a órgão, risco de vida ou insuficiência renal ou hemorragia pulmonar rapidamente progressivas.<sup>4</sup> As principais medidas de desfechos para a avaliação da atividade de VAA são a terceira versão do BVAS (*Birmingham Vasculitis Activity Score*) e o BVAS-WG, adaptada para pacientes com GPA.<sup>5,6</sup>

O tratamento de VAA é dividido em terapia de indução e de manutenção. A terapia de indução é prescrita para pacientes com a forma ativa da doença, tanto no início como em recidivas da doença durante o acompanhamento; o seu objetivo é alcançar a remissão completa e evitar acumulação de danos. Após alcançar a remissão, a terapia de manutenção é iniciada e o seu objetivo é prevenir recidivas da doença.<sup>7</sup>

**Tabela 1 – Categorização do EUVAS para VAA de acordo com diferentes níveis de gravidade<sup>3</sup>**

Categorias	Definição
Localizada	Doença restrita ao trato respiratório superior e inferior sem envolvimento sistêmico ou sintomas constitucionais
Sistêmica inicial	Envolvimento de qualquer órgão ou sistema, sem risco de dano permanente a órgãos ou risco de vida
Generalizada	Risco à função renal ou de outros órgãos, creatinina sérica < 500 µmol/L ou 5,6 mg/dL
Grave	Insuficiência renal ou de outros órgãos, creatinina sérica > 500 µmol/L ou 5,6 mg/dL
Refratária	Doença progressiva não responsiva à terapia com glicocorticoides e ciclofosfamida

VAA, vasculites associadas a anticorpos anticitoplasma de neutrófilos; EUVAS, *European Vasculitis Study*.

O objetivo destas recomendações é guiar o tratamento de pacientes com VAA de acordo com as evidências atualmente presentes na literatura, facilitar o acesso às terapias disponíveis e minimizar danos permanentes devido à atividade da doença. Estas recomendações abordaram aspectos da terapia de indução em pacientes com VAA, incluindo GPA, MPA e RLV.

## Métodos

Foi feita uma revisão sistemática da literatura de 1992 a outubro de 2016 com as seguintes bases de dados: Medline (PubMed), Embase e Cochrane. A estratégia de pesquisa foi feita de acordo com cada questão PICO (*Patient, Intervention, Control and Outcome* – Paciente, Intervenção, Controle e desfecho) elaborada por dez reumatologistas com experiência no tratamento de VAA. As questões PICO foram baseadas em diferentes aspectos do tratamento de indução de pacientes com VAA, incluindo GPA, PAM e VLR. Estudos que avaliaram pacientes com GPEA não foram incluídos nesta revisão sistemática,

**Tabela 2 – Categorias de evidências em estudos<sup>9</sup>**

Níveis	Evidências
1a	Revisão sistemática e metanálise <sup>a</sup> de ECR
1b	Ao menos um ECR com IC estreito
2a	Revisão sistemática e metanálise <sup>a</sup> de estudos de coorte
2b	Ao menos um estudo de coorte ou um ECR de baixa qualidade
3a	Revisão sistemática e metanálise <sup>a</sup> de estudos caso controle
3b	Ao menos um estudo caso controle
4	Ao menos uma série de casos ou estudo de coorte e estudos caso-controle de baixa qualidade
5	Opinião de especialista sem avaliação crítica explícita ou com base em fisiologia, pesquisa de bancada ou “princípios fundamentais”

ECR, ensaio clínico randomizado; IC, intervalo de confiança.  
<sup>a</sup> É necessária homogeneidade para metanálise.

pois sua fisiopatologia é diferente daquela de outras formas de VAA e pacientes com GEPA não foram incluídos em ensaios clínicos que avaliaram o tratamento em outras formas de VAA.

Os seguintes termos em inglês foram usados na pesquisa sistemática da literatura: ANCA-Associated Vasculitis OR Pauci-Immune Vasculitis OR Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis OR Granulomatosis with Polyangiitis OR Wegener OR Microscopic Polyangiitis OR Subglottic Stenosis AND Induction Chemotherapy OR Remission Induction OR Induction. Com a aplicação do filtro *random* (em português, aleatório), foram adicionados os termos relacionados a cada modalidade de tratamento de indução para pacientes com VAA.

Os critérios de inclusão para estudos nesta revisão sistemática foram os seguintes: ensaios clínicos controlados e randomizados (ECR) que abordassem tratamento de VAA, com número de pacientes maior do que 100 e com acompanhamento mínimo de seis meses, estudos de extensão feitos a partir de ECRs com os critérios mencionados acima e revisões sistemáticas com metanálises de ECRs. Em alguns casos, estudos de coorte histórica e artigos de revisão foram incluídos e, na ausência de ECRs para modalidades específicas de terapia, foram incluídos estudos abertos ou estudos de coorte de baixa qualidade.

Os passos desta revisão sistemática da literatura seguiram as diretrizes Prisma.<sup>8</sup> Os estudos selecionados foram avaliados e o grau de recomendação para cada questão foi baseado no nível de evidência a partir dos estudos (tabelas 2 e 3).<sup>9-11</sup> Dezesseis recomendações foram desenvolvidas para abordar diferentes aspectos da terapia de indução de VAA (tabela 4).

**Tabela 3 – Graus de recomendação para cada evidência<sup>9</sup>**

Graus	Definição
A	Estudos de nível 1 consistentes
B	Estudos de nível 2 ou 3 consistentes ou extrapolações de estudos de nível 1
C	Estudos de nível 4 ou extrapolações de estudos de nível 2 ou 3
D	Evidências de nível 5 ou estudos de qualquer nível com inconsistência ou inconclusivos

## Resultados

### Os glicocorticoides são recomendados para o tratamento de VAA ativa?

O protocolo de tratamento para todo paciente com VAA com a doença ativa deve incluir glicocorticoides (GC) sistêmicos. A dose inicial de prednisona ou equivalente é de 0,5 a 1 mg/kg/dia (grau de recomendação C). A terapia com GC precisa ser associada a um agente imunossupressor ou a um agente biológico em pacientes com VAA ativa (grau de recomendação C).

#### Revisão da literatura

Embora não haja dados de estudos que comparem GC com placebo em pacientes com VAA, foram usados GC em todos ECRs que avaliaram a terapia de indução para VAA.<sup>12-17</sup> O tratamento de VAA apenas com GC, sem terapia imunossupressora ou biológica associada, não é recomendado. Nas séries históricas, a adição de GC ao tratamento de GPA ativa não produziu melhoria na sobrevida (nível de evidência 4).<sup>18,19</sup> Além disso, o tratamento de recidivas de menor gravidade de VAA exclusivamente com um aumento na dose de prednisona foi associado a alta taxa de recidivas após seu desmame, apesar da resposta inicial favorável observada na maioria dos casos (nível de evidência 2 b).<sup>20</sup>

### Há alguma diferença entre uso oral e IV de GC na terapia de indução para VAA?

Não há evidências de que GC via IV sejam mais eficientes do que GC via oral em pacientes com VAA ativa. No entanto, em pacientes com manifestações graves (ou seja, doença com risco de vida com o envolvimento de órgãos vitais), deve ser prescrita a pulsoterapia IV com metilprednisolona 15 mg/kg/dia ou 0,5 a 1,0 g/dia por um a três dias no início do tratamento (grau de recomendação D).

#### Revisão da literatura

Até a presente data, nenhum estudo comparou o uso oral e IV de GC no tratamento de pacientes com VAA. A pulsoterapia IV com metilprednisolona foi administrada antes da prednisona na maioria dos estudos que avaliaram a terapia de indução e de manutenção em VAA. A dose de metilprednisolona variou de 0,5 a 1,0 g por dia por um a três dias ou 15 mg/kg (dose máxima por pulso de 1 g) por dose por 1-3 dias (nível de evidência 5).<sup>12-17,21-23</sup> No entanto, a avaliação da eficácia da pulsoterapia IV com metilprednisolona não era um dos objetivos desses ECRs.

### Qual é a dose e a duração ideais do tratamento com GC via oral na terapia de indução para VAA?

O tratamento de pacientes com VAA ativa deve ser planejado de maneira individualizada. Prednisona ou prednisolona é prescrita em uma dose diária inicial de 0,5 a 1,0 mg/kg/dia (máximo de 80 mg/dia) por uma a quatro semanas (grau de recomendação B) seguida por uma diminuição de 10 mg a cada duas ou quatro semanas até 20 mg/dia. Depois, a redução na dose deve ser de 2,5 a 5,0 mg a cada duas a quatro semanas

**Tabela 4 – Recomendações para a terapia de indução para VAA**

Questões Pico	Recomendações
1. Os glicocorticoides são recomendados para o tratamento da VAA ativa?	O protocolo de tratamento para todo paciente com VAA ativa deve incluir glicocorticoides (GC) sistêmicos. A dose inicial para prednisona ou equivalente é de 0,5 a 1 mg/kg/dia (grau de recomendação C). A terapia com GC precisa ser associada a um agente imunossupressor ou a um agente biológico em pacientes com VAA ativa (grau de recomendação C).
2. Há alguma diferença entre o uso oral e IV de GC na terapia de indução para a VAA?	Não há evidências de que GC via IV sejam mais eficientes do que glicocorticoides via oral em pacientes com VAA ativa. No entanto, em pacientes com manifestações graves (ou seja, doença com risco de vida com o envolvimento de órgãos vitais) deve ser prescrita pulsoterapia IV com metilprednisolona 15 mg/kg/dia ou 0,5 a 1,0 g/dia por um a três dias no início do tratamento (grau de recomendação D).
3. Qual é a dose e duração ideais do tratamento com GC via oral na terapia de indução para a VAA?	O tratamento de pacientes com VAA ativa deve ser planejado de maneira individualizada. Prednisona ou prednisolona é prescrita em uma dose diária inicial de 0,5 a 1,0 mg/kg/dia (máximo de 80 mg/dia) por uma a quatro semanas (grau de recomendação B) seguida por uma diminuição de 10 mg a cada duas a quatro semanas até 20 mg/dia. Depois, a redução na dose deve ser de 2,5 a 5,0 mg a cada duas a quatro semanas até a retirada completa (grau de recomendação D). A duração da terapia com GC deve ser de pelo menos seis meses e em alguns casos pode ser de até um ou dois anos. Terapia prolongada com GC pode ser necessária em pacientes com recidivas (grau de recomendação B).
4. Qual é o papel da ciclofosfamida na terapia de indução para a VAA?	A ciclofosfamida é indicada na terapia de indução em pacientes com VAA com doença generalizada ou naqueles que apresentem doença com risco de dano permanente a órgãos ou com risco de vida (grau de recomendação A). Além disso, pacientes com formas menos graves da VAA, como a localizada e a sistêmica inicial, podem se beneficiar da terapia com a ciclofosfamida, especialmente aqueles que não respondem à terapia com metotrexato (grau de recomendação D). A duração da terapia com ciclofosfamida em pacientes com VAA deve ser limitada a três a seis meses para evitar eventos adversos devido à sua dose cumulativa e a ciclofosfamida deve ser substituída por uma terapia de manutenção menos tóxica assim que a remissão ocorrer (grau de recomendação A).
5. Existem diferenças entre ciclofosfamida oral e pulsoterapia IV com ciclofosfamida para a terapia de indução de VAA?	Em curto prazo, não existem diferenças na indução da remissão entre a ciclofosfamida oral e pulsoterapia IV com a ciclofosfamida. Portanto, pacientes com VAA ativa podem ser tratados com ciclofosfamida oral a uma dose de 2 mg/kg/dia (máximo de 200 mg/dia) ou com ciclofosfamida em pulsoterapia IV a uma dose de 15 mg/kg (máximo de 1,2 g por pulso) administrada três vezes no primeiro mês com um intervalo de duas semanas e então a cada três semanas por até três a seis meses ou até que a remissão seja alcançada (grau de recomendação A). Em pacientes com insuficiência renal, a dose da ciclofosfamida deve ser corrigida de acordo com a idade e a função renal.
6. O metotrexato é indicado para a indução da remissão na VAA?	O metotrexato, 20-25 mg/semana, é uma opção à ciclofosfamida para a indução da remissão em pacientes com VAA sem risco de dano permanente a órgãos, ou seja, doença localizada ou doença sistêmica inicial (grau de recomendação A). As doses de metotrexato devem ser reduzidas em 50% em pacientes com taxa de filtração glomerular (TFG) entre 10-50 mL/min e ele não deve ser usado em doença renal terminal (ou seja, TFG abaixo de 10 mL/min) (grau de recomendação D).
7. Qual é o papel do rituximabe na terapia de indução de VAA?	O rituximabe é uma opção à ciclofosfamida na terapia de indução em formas generalizadas de VAA, especialmente em pacientes com risco de dano permanente a órgãos ou com risco de vida (grau de recomendação A). O rituximabe (375 mg/m <sup>2</sup> semanalmente por quatro semanas) é não inferior à ciclofosfamida para a terapia de indução para VAA e pode ser prescrito quando houver contraindicações para o uso da ciclofosfamida, como em pacientes com dose cumulativa alta e em pacientes jovens em idade fértil sem prole estabelecida ou em pacientes com VAA com doença recorrente (grau de recomendação A). Opcionalmente, o rituximabe pode ser usado em duas infusões a uma dose de 1 g com duas semanas de intervalo.
8. Que precauções devem ser tomadas ao prescrever rituximabe?	Antes da infusão de rituximabe em pacientes com VAA, devem ser feitos testes sorológicos para HIV, HBV e sífilis. Pacientes com HBV e HIV crônicos só devem ser tratados com rituximabe com prescrição concomitante de terapia antiviral e consulta com um especialista em doenças infecciosas (grau de recomendação C). A vacinação deve ser feita antes da infusão de rituximabe sempre que possível, especialmente a vacinação anual para influenza, pneumococos e HBV. A administração de outras vacinas, como antitetânica, difteria ou antimeningocócica, é opcional, mas os registros de imunização devem ser atualizados (grau de recomendação D). É recomendado medir os níveis séricos basais de imunoglobulinas e a fazer a contagem de células B no sangue periférico antes e logo após a infusão de rituximabe. É importante medir imunoglobulinas séricas, especialmente a IgG sérica, antes e 4-6 meses depois de cada administração de rituximabe e avaliar a necessidade de reposição da imunoglobulina IV (IGIV) (grau de recomendação C). Em casos de hipogamaglobulinemia grave (IgG < 500 mg/L) e complicações infecciosas, é necessária a reposição da IGIV na dose de 0,2-0,4 g/kg por u dia, a cada 3-4 semanas, necessária para manter os níveis séricos de IgG acima de 500 mg/mL. Deve ser considerada a retirada do rituximabe se o paciente apresentar IgG sérica persistentemente abaixo de 500 mg/dL e infecções recorrentes graves (grau de recomendação C). No entanto, deve ser considerado o equilíbrio entre os benefícios do tratamento para o controle da atividade inflamatória e o risco de eventos adversos graves com a terapia com o rituximabe.

Tabela 4 – (Continuação)

Questões Pico	Recomendações
9. A plasmaferese é indicada no tratamento de pacientes com VAA ativa?	A plasmaferese é indicada em pacientes com VAA com glomerulonefrite rapidamente progressiva e creatinina sérica > 5,8 mg/dL, já que leva a uma melhoria na sobrevida renal quando associada a GC e ciclofosfamida (grau de recomendação A). A plasmaferese é prescrita em um cronograma de sete sessões em dias alternados com uma troca de 60 mL/kg de volume em cada ocasião e a substituição de volume precisa ser feita com 5% de albumina e ocasionalmente com plasma fresco congelado no fim do procedimento para reabastecer os fatores de coagulação (grau de recomendação A). Ainda não há evidências suficientes que suportem a plasmaferese para o tratamento de pacientes com VAA que apresentem hemorragia alveolar. É possível que esses pacientes sejam beneficiados pela plasmaferese (grau de recomendação D).
10. A IGIV é uma terapia opcional à terapia de indução para VAA?	A IGIV é uma opção para a terapia de indução para pacientes com VAA ativa em uma dose imunomoduladora (ou seja, 2 g/kg divididos em dois a cinco dias) e em cenários específicos, como em pacientes com VAA infectados que apresentam persistente da doença e em pacientes refratários ao tratamento padrão com GC e ciclofosfamida (grau de recomendação B). Além disso, pacientes com VAA persistente e ativa que apresentem contraindicações à ciclofosfamida e ao rituximabe também podem ser beneficiados pela terapia com IGIV (grau de recomendação D).
11. O micofenolato de mofetila (MMF) é indicado para a terapia de indução para a VAA?	Até a presente data, não há evidências suficientes para recomendar o uso de MMF na terapia de indução para VAA. Ele deve ser reservado como uma opção à ciclofosfamida, ao rituximabe ou ao metotrexato, já que estudos pequenos mostraram alguns benefícios em relação à ciclofosfamida em pacientes com VAA ativa (grau de recomendação C).
12. Há lugar para agentes antifator de necrose tumoral (TNF) alfa na terapia de indução em pacientes com VAA?	O etanercepte, agente bloqueador do receptor do TNF alfa, não é recomendado na terapia de indução em pacientes com VAA (grau de recomendação A). Outros agentes anti-TNF alfa não foram estudados de maneira adequada para a VAA.
13. A azatioprina é indicada para a terapia de indução de pacientes com VAA?	A azatioprina não é indicada para a terapia de indução de pacientes com VAA ativa (grau de recomendação D).
14. Como a estenose subglótica deve ser abordada em pacientes com GPA?	Pacientes com GPA que apresentem estenose subglótica (ESG) na presença de atividade sistêmica da doença devem ser tratados com GC e agentes imunossupressores de acordo com a gravidade da doença em associação com tratamento local. No caso de ESG em pacientes com GPA em remissão, recomendamos somente o tratamento local (grau de recomendação D). Como primeira linha de terapia local, é recomendada a dilatação intratraqueal mecânica associada à injeção intralesional de um GC de longa duração (por exemplo, acetato de metilprednisolona ou triancinolona), algumas vezes são necessários procedimentos repetidos (grau de recomendação C). Em casos refratários e em pacientes que apresentem manifestações graves de ESG, deve ser feita cirurgia aberta com reconstrução laringotraqueal ou traqueostomia permanente. De fato, a traqueostomia deve ser reservada somente como uma intervenção de urgência para situações com risco de vida (grau de recomendação D).
15. A profilaxia para pneumocistose é indicada em pacientes com VAA durante a terapia de indução?	A profilaxia para pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP) com 400 mg/80 mg dose/dia ou 800 mg/160 mg três vezes por semana de sulfametoxazol e trimetoprim (SMT-TMP) é indicada para pacientes com VAA que estejam sendo submetidos à terapia de indução com GC e ciclofosfamida ou rituximabe (grau de recomendação A). Pacientes com uma contagem total de linfócitos abaixo de 300 células/mm <sup>3</sup> também devem receber tratamento profilático para PCP independentemente da terapia imunossupressora prescrita (grau de recomendação B). Se a TFG estiver entre 15-30 mL/minuto, a dose de SMT-TMP deve ser reduzida para 400 mg/80 mg três vezes por semana. Em pacientes com VAA em insuficiência renal terminal durante a terapia com metotrexato ou alergia à sulfa, o uso de pentamidina inalatória 300 mg/mês deve ter preferência (grau de recomendação C).
16. O que deve ser considerado em relação à vacinação em pacientes com VAA que recebem terapia de indução?	Sempre que possível, pacientes com VAA devem ser vacinados antes do início do tratamento imunossupressor, idealmente três semanas antes. A vacina para o influenza parece ser segura e eficaz em pacientes com VAA em remissão e deve ser aplicada anualmente (grau de recomendação B). Considerando a alta frequência de infecções pulmonares em pacientes com VAA, a vacina pneumocócica também deve ser administrada (grau de recomendação D). O cronograma de imunização em pacientes com VAA deve seguir o Guia de Imunização publicado pela Sociedade Brasileira de Imunização/Sociedade Brasileira de Reumatologia.

VAA, vasculites associadas ao ANCA; ANCA, anticorpos anticitoplasma de neutrófilos; ESG, estenose subglótica; GPA, granulomatose com poliangiíte; HBV, vírus da hepatite B; HIV, vírus da imunodeficiência humana; IGIV, imunoglobulina intravenosa; IV, intravenoso; PCP, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*; SMT-TMP, sulfametoxazol e trimetoprim; TFG, taxa de filtração glomerular; TNF, fator de necrose tumoral.

até a retirada completa (grau de recomendação D). A duração da terapia com GC deve ser de pelo menos seis meses e em alguns casos pode ser de até um ou dois anos. Terapia prolongada com GC pode ser necessária em pacientes com recidivas (grau de recomendação B).

#### Revisão da literatura

Na maioria dos ECRs que avaliaram a terapia em pacientes com VAA, a prednisona ou a prednisolona foram administradas em uma dose inicial de 1,0 mg/kg/dia,<sup>12-17,21-24</sup> com a dose diária limitada a 60 a 80 mg/dia em alguns estudos.<sup>15,16,22</sup>

Somente um ECR iniciou a prednisona 0,5 a 1,0 mg/kg/dia como dose inicial (nível de evidência 2 b).<sup>17</sup> Diferentes formas de desmame e duração de terapia com GC foram prescritos em ECRs que avaliaram a terapia para VAA. A dose inicial de prednisona foi mantida de uma semana a 28 dias com uma subsequente diminuição semanal ou a cada duas semanas até 15 mg/dia, seguida por uma redução mais gradual da dose a cada um a dois meses (nível de evidência 2 b).<sup>12-17,21-24</sup> Em somente dois ECRs, a prednisona foi completamente retirada dentro de cinco ou seis meses,<sup>15,17</sup> enquanto que na maioria dos ECRs a duração total da terapia com prednisona variou de 12 a 24 meses (nível de evidência 2 b) (Appendix B).<sup>12-14,16,21-24</sup> Em um estudo de coorte, o tempo mediano para a retirada total do GC foi de oito meses (nível de evidência 2 b).<sup>25</sup> Uma metanálise de ECRs e estudos de coorte observou que a taxa de recidivas é mais baixa em pacientes com VAA que mantiveram o uso prolongado de GC, mesmo em baixas doses, quando comparados com pacientes que descontinuaram a terapia com GC em menos de 12 meses, 14% (intervalo de confiança de 95% [IC95%: 10-19%] versus 48% [IC95%: 39-58%]), respectivamente (nível de evidência 5).<sup>26</sup> No entanto, essa questão ainda permanece aberta, já que essa metanálise teve uma alta heterogeneidade e nenhum estudo avaliou diretamente se o uso prolongado de GC tem algum impacto nos desfechos de pacientes com VAA.

#### Qual é o papel da ciclofosfamida na terapia de indução para VAA?

A ciclofosfamida é indicada na terapia de indução em pacientes com VAA com doença generalizada ou naqueles que apresentem doença com risco de dano permanente a órgãos ou com risco de vida (tabela 1) (grau de recomendação A). Além disso, pacientes com formas menos graves de VAA, como a localizada e a sistêmica inicial, podem se beneficiar da terapia com a ciclofosfamida, especialmente aqueles que não respondem à terapia com metotrexato (grau de recomendação D). A duração da terapia com ciclofosfamida em pacientes com VAA deve ser limitada a três a seis meses para evitar eventos adversos devido à sua dose cumulativa e a ciclofosfamida deve ser substituída por uma terapia de manutenção menos tóxica assim que a remissão ocorrer (grau de recomendação A).

#### Revisão da literatura

A introdução da ciclofosfamida no tratamento da GPA modificou a história natural da doença, melhorou a resposta ao tratamento e a sobrevida (nível de evidência 4). Apesar dos benefícios da ciclofosfamida no tratamento da GPA, vários eventos adversos foram observados, como cistite hemorrágica, toxicidade para a medula óssea, infecções graves, incluindo pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, e risco aumentado de câncer, principalmente de bexiga. A toxicidade em longo prazo da ciclofosfamida está associada à sua dose cumulativa e uma alta frequência de eventos adversos atribuídos à ciclofosfamida foi observada em um grande estudo de coorte de pacientes com GPA devido ao seu uso prolongado por pelo menos um ano após o alcance da remissão.<sup>27</sup> Então, foram feitas tentativas de minimizar a exposição à ciclofosfamida e sua toxicidade. Primeiro, um estudo de coorte mostrou que a remissão completa da GPA com GC e ciclofosfamida foi obtida

**Tabela 5 – Redução da dose de ciclofosfamida em pulsoterapia com base na idade e creatinina sérica<sup>12</sup>**

Variáveis	Dose de ciclofosfamida
<b>Pulso IV de ciclofosfamida</b>	
Idade entre 60-70 anos	Reduzir 2,5 mg/kg por pulso
Idade > 70 anos	Reduzir 5,0 mg/kg por pulso
Creatinina sérica entre 300-500 µmol/L ou 3,4-5,7 mg/dL	Reduzir 2,5 mg/kg por pulso
<b>Ciclofosfamida oral</b>	
Idade entre 60-70 anos	Reduzir 25% da dose diária
Idade > 70 anos	Reduzir 50% da dose diária
IV, intravenoso.	

a uma mediana de três meses de tratamento (nível de evidência 2 b)<sup>25</sup> e, subsequentemente, um ECR demonstrou que o uso da ciclofosfamida oral por 3-6 meses com substituição pela azatioprina não aumentou o risco de recidivas quando comparado com o uso contínuo de ciclofosfamida por 12 meses (nível de evidência 1 b).<sup>24</sup> Atualmente, o uso de GC associado a 3-6 meses de terapia com ciclofosfamida é a principal modalidade de terapia de indução para VAA, especialmente nas formas generalizadas da doença, e é o tratamento padrão ouro em ECRs que avaliam a eficácia de outros agentes em VAA.<sup>13,15,26,28</sup>

#### Existem diferenças entre ciclofosfamida oral e pulsoterapia IV com ciclofosfamida para a terapia de indução em VAA?

Em curto prazo, não existem diferenças na indução da remissão entre a ciclofosfamida oral e pulsoterapia IV com a ciclofosfamida. Portanto, pacientes com VAA ativa podem ser tratados com ciclofosfamida oral a uma dose de 2 mg/kg/dia (máximo de 200 mg/dia) ou com ciclofosfamida em pulsoterapia IV a uma dose de 15 mg/kg (máximo de 1,2 g por pulso) administrada três vezes no primeiro mês com um intervalo de duas semanas e então a cada três semanas por até três a seis meses ou até que a remissão seja obtida (grau de recomendação A). Em pacientes com insuficiência renal, a dose da ciclofosfamida deve ser corrigida de acordo com a idade e a função renal (tabela 5)<sup>12</sup>.

#### Revisão da literatura

Em um esforço para reduzir a exposição à ciclofosfamida no tratamento de VAA, pequenos estudos avaliaram a eficácia da ciclofosfamida oral e da pulsoterapia IV com ciclofosfamida na indução da remissão em pacientes com VAA e não foram encontradas diferenças entre ambos os regimes de tratamento.<sup>29-31</sup> No entanto, essa questão foi definitivamente resolvida pelo ensaio clínico CYCLOPS (Cyclophosphamide Oral versus Pulsed – ciclofosfamida oral versus em pulso) do EUVAS, o maior ECR feito com a comparação da ciclofosfamida oral e pulsoterapia IV de ciclofosfamida em pacientes com GPA, PAM e VLR com glomerulonefrite ativa recém-diagnosticadas. Nesse estudo, a pulsoterapia IV e a ciclofosfamida oral tiveram eficácia similar em relação ao tempo para remissão (média de três meses para ambos os grupos) e à proporção de pacientes que obtiveram remissão completa. No entanto,

foram encontrados mais episódios de leucopenia e maior dose cumulativa de ciclofosfamida (quase o dobro quando comparada com a do grupo que recebeu pulsoterapia) em pacientes sob ciclofosfamida oral (nível de evidência 1b).<sup>12</sup> No acompanhamento em longo prazo do estudo CYCLOPS, os pacientes foram reavaliados em uma média de 4,3 anos e foi observado um maior risco de recidivas em pacientes tratados com pulsoterapia IV de ciclofosfamida, especialmente naqueles com PR3-ANCA. O aumento na frequência de recidivas da doença não resultou em um aumento na mortalidade ou na frequência de insuficiência renal em comparação com o grupo sem recidivas (nível de evidência 2b).<sup>32</sup>

### **O metotrexato é indicado para a indução da remissão em VAA?**

O metotrexato, 20-25 mg/semana é uma opção à ciclofosfamida para a indução da remissão em pacientes com VAA sem risco de dano permanente a órgãos, ou seja, doença localizada ou doença sistêmica inicial (grau de recomendação A). As doses de metotrexato devem ser reduzidas em 50% em pacientes com taxa de filtração glomerular (TFG) entre 10-50 mL/min e ele não deve ser usado em doença renal terminal (ou seja, TFG abaixo de 10 mL/min) (grau de recomendação D).

#### *Revisão da literatura*

Embora a ciclofosfamida tenha mudado o curso da doença em VAA, havia um interesse crescente em minimizar a toxicidade causada pela terapia de longo prazo e uma série de casos já havia demonstrado o benefício do uso de metotrexato em pacientes com VAA menos grave (nível de evidência 4).<sup>7,33</sup> No ECR Noram (*Nonrenal Wegener's Granulomatosis Treated Alternatively with Methotrexate*), não foram observadas diferenças em relação à indução da remissão entre o metotrexato (20-25 mg/semana) e a ciclofosfamida oral (2 mg/kg/dia) com seis meses de terapia. Foram excluídos pacientes com manifestações graves da doença, como níveis séricos de creatinina > 1,7 mg/dL, cilindros hemáticos urinários, proteinúria > 1 g/dia, hemoptise intensa associada a infiltrados bilaterais, vasculite cerebral, pseudotumor orbital, sangramento gastrointestinal maciço, insuficiência cardíaca devido a pericardite ou miocardite e neuropatia periférica rapidamente progressiva. Deve ser observado que em ambos os grupos, os agentes imunossupressores foram diminuídos e descontinuados até o mês 12. A taxa de recidivas aos 18 meses foi maior no grupo metotrexato, mas essas ocorreram em sua maioria após a descontinuação da terapia (nível de evidência 1b).<sup>13</sup> Após um tempo de acompanhamento médio de seis anos, em pacientes com VAA originalmente avaliados no estudo Noram, não houve diferença significativa em relação à taxa de recidivas entre pacientes tratados com metotrexato e ciclofosfamida.<sup>34</sup> É importante enfatizar que a terapia imunossupressora não deve ser descontinuada em pacientes com VAA aos 12 meses para se prevenir recidivas (nível de evidência 4).<sup>13</sup>

### **Qual é o papel do rituximabe na terapia de indução de VAA?**

O rituximabe é uma opção à ciclofosfamida na terapia de indução em formas generalizadas de VAA, especialmente

em pacientes com risco de dano permanente a órgãos ou com risco de vida (grau de recomendação A). O rituximabe (375 mg/m<sup>2</sup> semanalmente por quatro semanas) é não inferior à ciclofosfamida para a terapia de indução para VAA e pode ser prescrito quando houver contraindicações para o uso da ciclofosfamida, como em pacientes com dose cumulativa alta e em pacientes jovens em idade fértil sem prole estabelecida ou em pacientes com VAA com doença recorrente (grau de recomendação A). Opcionalmente, o rituximabe pode ser usado em duas infusões a uma dose de 1 g com duas semanas de intervalo (grau de recomendação D).

#### *Revisão da literatura*

Dois ECRs avaliaram a eficácia do rituximabe na terapia de indução de VAA em comparação com a ciclofosfamida, ambos a 375 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal, semanalmente por quatro semanas consecutivas (nível de evidência 1b).<sup>15,16</sup> O estudo RAVE (*Rituximab for ANCA – associated vasculitis*) compreendeu 197 pacientes com VAA ativa. Os grupos rituximabe e terapia convencional incluíram 99 e 98 pacientes, respectivamente. No grupo tratado com protocolo convencional, a ciclofosfamida foi prescrita a 2 mg/kg/dia por 3-6 meses, seguida por azatioprina. A não ser que ocorresse uma recidiva, o uso de GC tinha de ser diminuído e retirado aos seis meses de tratamento. O rituximabe foi não inferior à ciclofosfamida e a remissão completa foi alcançada por 64% dos pacientes no grupo rituximabe e por 53% dos pacientes no grupo ciclofosfamida aos seis meses de tratamento (nível de evidência 1b). No entanto, no subgrupo de pacientes que apresentavam recidiva de doença, o rituximabe foi superior à ciclofosfamida (67% vs. 42%,  $p=0,01$ ) (nível de evidência 1b).<sup>15</sup> No acompanhamento de longo prazo do estudo RAVE, as taxas de remissão sustentada permaneceram semelhantes em ambos os grupos aos seis, 12 e 18 meses e não foram observadas diferenças em eventos adversos (nível de evidência 2b).<sup>35</sup>

O protocolo de estudo RITXVAS (*Rituximab Versus Cyclophosphamide in ANCA – Associated Vasculitis*) foi um pouco diferente do estudo RAVE e seus desfechos foram remissão sustentada aos 12 meses e eventos adversos graves. Quarenta e quatro pacientes com VAA recém-diagnosticada e com envolvimento renal foram incluídos aleatoriamente a uma razão de 3:1 nos dois seguintes grupos: rituximabe (375 mg/m<sup>2</sup>, quatro infusões semanais) com duas infusões de ciclofosfamida e pulsos IV de ciclofosfamida por 3-6 meses, seguidos por azatioprina. Pacientes em diálise não foram excluídos e embora fossem um pequeno subgrupo alguns desses pacientes foram submetidos a plasmaferese. A remissão sustentada aos 12 meses foi similar entre o rituximabe e a ciclofosfamida em pacientes com VAA com manifestações graves da doença (76% vs. 82%,  $p=0,68$ , respectivamente). Os eventos adversos graves, a taxa de mortalidade e a melhoria na TFG também foram semelhantes em ambos os grupos (nível de evidência 1b).<sup>16</sup> Aos 24 meses, a taxa de recidivas permaneceu semelhante entre os grupos rituximabe e ciclofosfamida, mas no grupo rituximabe as recidivas estavam associadas ao retorno de células B em sangue periférico (nível de evidência 2b).<sup>36</sup>

### Que precauções devem ser tomadas ao prescrever rituximabe?

Antes da infusão de rituximabe em pacientes com VAA, devem ser feitos testes sorológicos para HIV, HBV e sífilis. Pacientes com HBV e HIV crônicos só devem ser tratados com rituximabe com prescrição concomitante de terapia antiviral e consulta com um especialista em doenças infecciosas (grau de recomendação C).<sup>37</sup> A vacinação deve ser feita antes da infusão de rituximabe sempre que possível, especialmente a vacinação anual para influenza, pneumococos e HBV. A administração de outras vacinas, como antitetânica, difteria ou antimeningocócica, é opcional, mas os registros de imunização devem ser atualizados (grau de recomendação D).<sup>37</sup> É recomendado medir os níveis séricos basais de imunoglobulinas e a fazer a contagem de células B no sangue periférico antes e logo após a infusão de rituximabe. É importante medir imunoglobulinas séricas, especialmente a IgG sérica, antes e 4-6 meses depois de cada administração de rituximabe e avaliar a necessidade de reposição com imunoglobulina IV (IGIV) (grau de recomendação C).<sup>37-39</sup> Em casos de hipogamaglobulinemia grave (IgG < 500 mg/L) e complicações infecciosas, é necessária a reposição com IGIV na dose de 0,2-0,4 g/kg por um dia, a cada 3-4 semanas, necessária para manter os níveis séricos de IgG acima de 500 mg/mL. Deve ser considerada a retirada do rituximabe se o paciente apresentar IgG sérica persistentemente abaixo de 500 mg/dL e infecções recorrentes graves (grau de recomendação C).<sup>37,39,40</sup> No entanto, deve ser considerado o equilíbrio entre os benefícios do tratamento para o controle da atividade inflamatória e o risco de eventos adversos graves com a terapia com o rituximabe.

#### Revisão da literatura

Baixos níveis de IgG são observados em até 34% dos pacientes com doenças autoimunes multissistêmicas após a terapia com rituximabe e altas doses de GC, assim como uma dose total de rituximabe  $\geq 6$  g está associada à queda na IgG (nível de evidência 3 b).<sup>41</sup> Além disso, em pacientes com VAA, o uso de ciclofosfamida está associado a uma diminuição nos níveis de imunoglobulinas, que sofrem uma diminuição ainda maior com a terapia subsequente com o rituximabe (nível de evidência 3 b).<sup>42</sup> Em até 24 meses de acompanhamento, infecções graves não foram diferentes entre pacientes com VAA tratados com rituximabe e com a terapia convencional para VAA em ECRs.<sup>15,16,35,36</sup>

### A plasmaferese é indicada no tratamento de pacientes com VAA ativa?

A plasmaferese é indicada em pacientes com VAA com glomerulonefrite rapidamente progressiva e creatinina sérica > 5,8 mg/dL, já que leva a uma melhoria na sobrevida renal quando associada a GC e ciclofosfamida (grau de recomendação A). A plasmaferese é prescrita em um cronograma de sete sessões em dias alternados com uma troca de 60 mL/kg de volume em cada ocasião e a substituição de volume precisa ser feita com 5% de albumina e ocasionalmente com plasma fresco congelado no fim do procedimento para reabastecer os fatores de coagulação (grau

de recomendação A). Ainda não há evidências suficientes que apoiem a plasmaferese para o tratamento de pacientes com VAA que apresentem hemorragia alveolar. É possível que esses pacientes sejam beneficiados pela plasmaferese (grau de recomendação D).

#### Revisão da literatura

A plasmaferese foi introduzida no tratamento da vasculite pauci-imune com envolvimento renal após seu uso bem-sucedido na doença do anticorpo antimembrana basal glomerular (*anti-glomerular basement membrane antibody* – anti-GBM).<sup>43</sup> Inicialmente, dois pequenos ECRs avaliaram a adição de plasmaferese ao tratamento convencional em pacientes com VAA com comprometimento renal e observaram uma melhor recuperação da função renal, especialmente em pacientes com creatinina elevada e em hemodiálise. No entanto, não foram observados impactos sobre a mortalidade (nível de evidência 2 b).<sup>44,45</sup>

O maior ECR que avaliou a plasmaferese em VAA foi o estudo MEPEX (*Plasma exchange versus methylprednisolone for severe renal vasculitis*). Nesse estudo, 137 pacientes com VAA e glomerulonefrite rapidamente progressiva e creatinina acima de 5,8 mg/dL foram tratados com sessões de plasmaferese ou com pulsos IV mensais de metilprednisolona. Ambos os grupos receberam prednisona e ciclofosfamida oralmente. Após três meses, 69% dos pacientes submetidos à plasmaferese estavam livres da diálise, em comparação com 49% daqueles que receberam pulsos de metilprednisolona ( $p=0,02$ ) (nível de evidência 1 b). A plasmaferese foi associada a uma redução, em 12 meses, de 24% no risco de progressão para doença renal terminal (IC95%: 6,1-41,0%). No entanto, a sobrevida e eventos adversos foram similares nos dois grupos após um ano de acompanhamento (nível de evidência 1 b).<sup>14</sup> O benefício da plasmaferese em relação à sobrevida e ao risco de desenvolver doença renal terminal não foram evidentes em 3,95 anos de acompanhamento (nível de evidência 2 b).<sup>46</sup> Em relação à hemorragia alveolar em VAA, ainda não há evidências do benefício da plasmaferese. O estudo PEXIVAS (*Plasma exchange and GC dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm associated vasculitis*) é um ECR em progresso que avalia a eficácia da plasmaferese em pacientes com GPA e PAM com envolvimento renal e função renal diminuída e/ou hemorragia alveolar.<sup>47</sup>

### A IGIV é uma terapia opcional à terapia de indução para VAA?

A IGIV é uma opção para a terapia de indução para pacientes com VAA ativa em uma dose imunomoduladora (ou seja, 2 g/kg divididos em dois a cinco dias) e em cenários específicos, como em pacientes com VAA infectados que apresentam atividade persistente da doença e em pacientes refratários ao tratamento padrão com GC e ciclofosfamida (grau de recomendação B). Além disso, pacientes com VAA persistente e ativa que apresentem contraindicações à ciclofosfamida e ao rituximabe também podem ser beneficiados pela terapia com IGIV (grau de recomendação D).

#### Revisão da literatura

Foi observada uma resposta satisfatória na maioria dos pacientes com VAA tratados com IGIV em pequenos estudos



abertos que incluíram pacientes com VAA ativa refratária a GC e a agentes imunossuppressores ou em pacientes com glomerulonefrite rapidamente progressiva associada a MPO-ANCA (nível de evidência 4).<sup>48-50</sup> Um ECR multicêntrico avaliou a eficácia de uma única dose de IGIV em 34 pacientes com GPA ou PAM ativa apesar de estarem em tratamento. Dezesete pacientes com VAA foram tratados com IGIV e 17 com placebo. O desfecho principal foi a redução de mais de 50% no BVAS em três meses, o que foi alcançado por 14 pacientes. No entanto, após três meses, não foram encontradas diferenças significativas nos níveis séricos de proteína C-reativa (PCR) ou na atividade da doença entre os grupos (nível de evidência 2 b). Eventos adversos foram mais frequentes no grupo IGIV.<sup>51</sup> Um estudo retrospectivo multicêntrico francês avaliou 92 pacientes com VAA que haviam recebido diferentes regimes de dose de IGIV e observou, em seis meses, remissão completa em apenas 56% deles (nível de evidência 4).<sup>52</sup>

### **O micofenolato de mofetila (MMF) é indicado para a terapia de indução para VAA?**

Até a presente data, não há evidências suficientes para recomendar o uso de MMF na terapia de indução para VAA. Ele deve ser reservado como uma opção à ciclofosfamida, ao rituximabe ou ao metotrexato, já que estudos pequenos mostraram alguns benefícios em relação à ciclofosfamida em pacientes com VAA ativa (grau de recomendação C).

#### *Revisão da literatura*

Apenas dois pequenos estudos abertos feitos na China compararam o uso de MMF com a pulsoterapia IV mensal com ciclofosfamida por seis meses na terapia de indução para a VAA. Em um estudo, o MMF resultou em um valor de BVAS mais baixo aos seis meses quando comparado com a ciclofosfamida e no outro estudo não foram encontradas diferenças entre as duas modalidades terapêuticas na PAM (nível de evidência 3 b).<sup>53,54</sup>

### **Há lugar para agentes antifator de necrose tumoral (TNF alfa) na terapia de indução em pacientes com VAA?**

O etanercepte, agente bloqueador do receptor do TNF alfa, não é recomendado na terapia de indução em pacientes com VAA (grau de recomendação A). Outros agentes anti-TNF alfa não foram estudados de maneira adequada para a VAA.

#### *Revisão da literatura*

O estudo WGET (*Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial*) foi o único ECR que avaliou o uso de agentes anti-TNF $\alpha$  na GPA. Nesse estudo, 180 pacientes com GPA receberam a terapia padrão com GC e ciclofosfamida ou metotrexato mais etanercepte ou placebo. Não foram encontradas diferenças entre o etanercepte e o placebo em relação à frequência de recidivas, remissão sustentada, danos irreversíveis, qualidade de vida ou efeitos colaterais. No entanto, seis casos de tumores sólidos foram identificados em pacientes no grupo etanercepte que também estavam em tratamento com ciclofosfamida, enquanto que não foram observados tumores sólidos no grupo placebo (nível de evidência 1 b).<sup>17</sup> A ocorrência de tumores

sólidos permaneceu aumentada durante o acompanhamento de longo prazo (nível de evidência 2 b).<sup>55</sup>

### **A azatioprina é indicada para a terapia de indução de pacientes com VAA?**

A azatioprina não é indicada para a terapia de indução de pacientes com VAA ativa (grau de recomendação D).

#### *Revisão da literatura*

Até a presente data, nenhum ECR avaliou a azatioprina na terapia de indução para pacientes com VAA (nível de evidência 5). A azatioprina previne recidivas em pacientes com VAA que alcançaram a remissão (nível de evidência 1 b).<sup>21,22,24</sup>

### **Como a estenose subglótica deve ser abordada em pacientes com GPA?**

Pacientes com GPA que apresentem estenose subglótica (ESG) na presença de atividade sistêmica da doença devem ser tratados com GC e agentes imunossuppressores de acordo com a gravidade da doença em associação com tratamento local. No caso de ESG em pacientes com GPA em remissão, recomendamos somente o tratamento local (grau de recomendação D). Como primeira linha de terapia local, é recomendada a dilatação intratraqueal mecânica associada à injeção intralésional de um GC de longa duração (por exemplo, acetato de metilprednisolona ou triancinolona), algumas vezes são necessários procedimentos repetidos (grau de recomendação C). Em casos refratários e em pacientes que apresentem manifestações graves de ESG, deve ser feita cirurgia aberta com reconstrução laringotraqueal ou traqueostomia permanente. De fato, a traqueostomia deve ser reservada somente como uma intervenção de urgência para situações com risco de vida (grau de recomendação D).

#### *Revisão da literatura*

ESG é uma complicação potencialmente fatal da GPA e afeta mais frequentemente pacientes em que o início da doença ocorre quando jovens.<sup>56</sup> A ESG também foi descrita em pacientes com GPA em remissão da doença, apesar da terapia imunossupressora. Não há ECRs que avaliam as opções terapêuticas para essa manifestação da doença, mas foram publicados vários estudos de caso e séries de casos que incluíram dois a 36 pacientes. Aproximadamente 25% dos pacientes com ESG respondem a GC orais com ou sem um agente imunossupressor.<sup>56,57</sup> O restante precisará de terapia local. Uma das intervenções locais mais bem descritas é a dilatação intratraqueal mecânica associada à injeção intralésional de um GC de longa duração.<sup>56,58-60</sup> Nas duas maiores séries de casos com 20 e 21 pacientes com GPA com ESG que foram submetidos a esse procedimento, não foi necessária traqueostomia e a decanulação foi possível em quase todos os pacientes traqueostomizados anteriormente. Uma média de 2,4 a 3,0 procedimentos foi necessária por paciente.<sup>56,58</sup> A injeção intralésional é feita com um GC de longa duração (por exemplo, metilprednisolona 40-120 mg ou triancinolona 40 mg) em quatro quadrantes na submucosa do anel estenótico antes da dilatação mecânica. Alguns autores sugerem fazer a lise do anel estenótico com incisões radiais antes

da dilatação manual.<sup>58-60</sup> Em alguns artigos, foi administrado um GC IV durante o procedimento. Considerando seus efeitos antifibróticos, foi proposta mitomicina C tópica para prevenir restenose, mas foram observados resultados contraditórios em diferentes séries de casos.<sup>59,61,62</sup> A terapia local com laser (CO<sub>2</sub> ou NG:YAG) foi descrita como uma opção para a ESG, mas os resultados foram divergentes, inclusive em casos de exacerbação da estenose após esse procedimento.<sup>57,58,63</sup> Intervenções cirúrgicas abertas, como laringotraqueoplastia, são descritas em pacientes em que procedimentos endoscópicos não foram bem-sucedidos.<sup>57</sup> Considerando as novas técnicas endoscópicas, a traqueostomia tem sido reservada para situações de emergência.<sup>64,65</sup> Stents intratraqueais têm sido contraindicados por alguns autores para pacientes com GPA, devido à alta frequência de complicações.<sup>66</sup>

### **A profilaxia para pneumocistose é indicada em pacientes com VAA durante a terapia de indução?**

A profilaxia para pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) com 400 mg/80 mg dose/dia ou 800 mg/160 mg três vezes por semana de sulfametoxazol e trimetoprim (SMT-TMP) é indicada para pacientes com VAA que estejam sendo submetidos à terapia de indução com GC e ciclofosfamida ou rituximabe (grau de recomendação A). Pacientes com uma contagem total de linfócitos abaixo de 300 células/mm<sup>3</sup> também devem receber tratamento profilático para PCP independentemente da terapia imunossupressora prescrita (grau de recomendação B). Se a TFG estiver entre 15-30 mL/minuto, a dose de SMT-TMP deve ser reduzida para 400 mg/80 mg três vezes por semana. Em pacientes com VAA em insuficiência renal terminal durante a terapia com metotrexato ou alergia à sulfa, o uso de pentamidina inalatória 300 mg/mês deve ter preferência (grau de recomendação C).

#### **Revisão da literatura**

Infecções graves são observadas em até 39% dos pacientes com GPA e a PCP afeta um terço deles (nível de evidência 2 b).<sup>67</sup> A maioria dos casos de PCP ocorre durante a terapia de indução e na ausência de profilaxia adequada (nível de evidência 3 b).<sup>68</sup> Uma revisão sistemática avaliou a eficácia da profilaxia para PCP em pacientes imunocomprometidos que não estavam infectados com o HIV e descobriu que o uso de SMT-TMP resultou em uma redução de 85% na PCP (risco relativo: 0,15; IC95%: 0,04-0,62) (nível de evidência 1 a).<sup>69</sup>

Em um ECR pequeno que comparou ciclofosfamida oral e em pulso IV no tratamento de GPA, até 20% dos pacientes desenvolveram PCP. Entre os pacientes que não receberam profilaxia com SMT-TMP, a incidência de PCP foi mais alta naqueles tratados com ciclofosfamida oral (30,4%) em comparação com aqueles tratados com pulso IV de ciclofosfamida (11,1%) (nível de evidência 2 b).<sup>29</sup> No ensaio clínico JMAAV (*Japanese patients with MPO-ANCA-associated vasculitis*), que avaliou o tratamento para VAA com base na gravidade da doença, 31 de 48 pacientes receberam profilaxia com SMT-TMP para PCP. Durante o estudo, foram observados três eventos de PCP, dois em pacientes sem profilaxia para PCP e um terceiro evento dois meses após a retirada da profilaxia para PCP devido a toxicidade hepática. De fato, nenhum paciente sob profilaxia desenvolveu PCP (nível de evidência 2 b).<sup>70</sup>

Em dois artigos de revisão que abordaram infecções observadas em estudos observacionais e intervencionais que incluíram pacientes com VAA, os autores afirmam: 1) O SMT-TMP ou a pentamidina (no caso de intolerância ou contraindicação) deve ser prescrito rotineiramente durante a fase inicial da terapia de indução e essa profilaxia deve ser mantida na presença de fatores de risco, como idade acima de 55 anos, contagem de linfócitos abaixo de 300/mm<sup>3</sup>, tratamento de longo prazo com GC em doses acima de 15 a 20 mg/dia e tratamento com outros agentes imunossupressores, particularmente ciclofosfamida (nível de evidência 2 a); 2) O SMT-TMP deve ser prescrito durante a terapia de indução com outros agentes, especialmente o rituximabe, até que a dose diária de GC seja reduzida para 10 mg/dia (nível de evidência 3 b); 3) Em pacientes que usam metotrexato como terapia de indução, deve ser considerado o uso de pentamidina, considerando as interações medicamentosas com o SMT-TMP (nível de evidência 3 b).<sup>71,68</sup>

### **O que deve ser considerado em relação à vacinação em pacientes com VAA que recebem terapia de indução?**

Sempre que possível, pacientes com VAA devem ser vacinados antes do início do tratamento imunossupressor, idealmente três semanas antes. A vacina para o influenza parece ser segura e eficaz em pacientes com VAA em remissão e deve ser aplicada anualmente (grau de recomendação B). Considerando a alta frequência de infecções pulmonares em pacientes com VAA, a vacina pneumocócica também deve ser administrada (grau de recomendação D). O cronograma de imunização em pacientes com VAA deve seguir o Guia de Imunização publicado pela Sociedade Brasileira de Imunização/Sociedade Brasileira de Reumatologia.<sup>72</sup>

#### **Revisão da literatura**

A vacinação para o influenza em pacientes com VAA em remissão leva a altos títulos de anticorpos e proteção similar àquela de outros controles, sem impacto na atividade da doença (nível de evidência 2 b).<sup>73-75</sup> Além disso, um estudo retrospectivo demonstrou uma redução no risco de recidivas em pacientes com VAA que tomaram a vacina para o influenza comparados com pacientes não vacinados (nível de evidência 3 b).<sup>74</sup> De fato, é recomendado imunizar pacientes com VAA com vacinas inativadas, como a vacina para a hepatite B e a vacina antipneumocócica, particularmente em pacientes com VAA antes da terapia com rituximabe (nível de evidência 5).<sup>37</sup>

No estudo Pneumovas Pilot 1, 19 pacientes com VAA foram divididos em dois grupos (terapia de indução e de manutenção) e tomaram a vacina antipneumocócica 13 valente, 23 valente ou ambas. Dados preliminares demonstraram que a vacina antipneumocócica, mesmo quando a 13 e a 23 valente foram associadas, foi ineficaz quando administrada durante a terapia de indução para a VAA.<sup>76</sup>

### **Financiamento**

Sociedade Brasileira de Reumatologia.

## Conflitos de interesse

AWSS, GAF, JR e RAL receberam bolsas da Roche. Os outros autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Agradecimentos

A Virginia Fernandes Trevisan, Rachel Riera e Carolina Cruz por suas valiosas contribuições para esta revisão sistemática da literatura.

## Apêndice. Material adicional

Pode-se consultar o material adicional para este artigo na sua versão eletrônica disponível em [doi:10.1016/j.rbr.2017.05.002](https://doi.org/10.1016/j.rbr.2017.05.002).

## REFERÊNCIAS

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1-11.
- Silva de Souza AW. Autoantibodies in systemic vasculitis. *Front Immunol.* 2015;6:184.
- Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, et al., European Vasculitis Study Group. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:310-7.
- Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1583-94.
- Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, Dubey S, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1827-32.
- Stone JH, Hoffman GS, Merkel PA, Min YI, Uhlfelder ML, Hellmann DB, et al. International Network for the Study of the Systemic Vasculitides (INSSYS). A disease-specific activity index for Wegener's granulomatosis: modification of the Birmingham Vasculitis Activity Score. *Arthritis Rheum.* 2001;44:912-20.
- Kallenberg CG. Key advances in the clinical approach to ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10:484-93.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ.* 2009;339:b2700.
- Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (March 2009) - CEBM. 2009.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al., GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. *BMJ.* 2008;336:1049-51.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al., GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336:924-6.
- de Groot K, Harper L, Jayne DR, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, et al., EUVAS (European Vasculitis Study Group). Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;150:670-80.
- De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JW, Feighery C, Gregorini G, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2461-9.
- Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, et al., European Vasculitis Study Group. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:2180-8.
- Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al., RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363:221-32.
- Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al., European Vasculitis Study Group. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363:211-20.
- Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med.* 2005;352:351-61.
- Walton EW. Giant-cell granuloma of the respiratory tract (Wegener's granulomatosis). *Br Med J.* 1958;2:265-70.
- Hollander D, Manning RT. The use of alkylating agents in the treatment of Wegener's granulomatosis. *Ann Intern Med.* 1967;67:393-8.
- Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, et al., Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis-Immune Tolerance Network Research Group. Outcomes of nonsevere relapses in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with glucocorticoids. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:1629-36.
- Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa JJ, Ruyard M, Ducroix JP, et al., French Vasculitis Study Group. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2008;359:2790-803.
- Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, de Groot K, Harper L, et al., European Vasculitis Study Group (EUVAS). Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;304:2381-8.
- Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, et al., French Vasculitis Study Group. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2014;371:1771-80.
- Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadoniené J, et al., European Vasculitis Study Group. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med.* 2003;349:36-44.
- Langford CA, Talar-Williams C, Barron KS, Sneller MC. 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;114:463-9.
- Walsh M, Merkel PA, Mahr A, Jayne D. Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62:1166-73.
- Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med.* 1992;116:488-98.
- Holle JU, Gross WL. Treatment of ANCA-associated vasculitides (VAA). *Autoimmun Rev.* 2013;12:483-6.

29. Guillevin L, Cordier JF, Lhote F, Cohen P, Jarrousse B, Royer I, et al. A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1997;40:2187-98.
30. Haubitz M, Schellong S, Göbel U, Schurek HJ, Schaumann D, Koch KM, et al. Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and renal involvement: a prospective, randomized study. *Arthritis Rheum.* 1998;41:1835-44.
31. Adu D, Pall A, Luqmani RA, Richards NT, Howie AJ, Emery P, et al. Controlled trial of pulse versus continuous prednisolone and cyclophosphamide in the treatment of systemic vasculitis. *QJM.* 1997;90:401-9.
32. Harper L, Morgan MD, Walsh M, Höglund P, Westman K, Flossmann O, et al. EUVAS investigators. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:955-60.
33. Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, Fauci AS. The treatment of Wegener's granulomatosis with glucocorticoids and methotrexate. *Arthritis Rheum.* 1992;35:1322-9.
34. Faurischou M, Westman K, Rasmussen N, de Groot K, Flossmann O, Höglund P, et al., European Vasculitis Study Group. Brief Report: long-term outcome of a randomized clinical trial comparing methotrexate to cyclophosphamide for remission induction in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:3472-7.
35. Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, et al., RAVE-ITN Research Group. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2013;369:417-27.
36. Jones RB, Furuta S, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, et al. European Vasculitis Society (EUVAS). Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomised trial. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1178-82.
37. Charles P, Bienvenu B, Bonnotte B, Gobert P, Godmer P, Hachulla É, et al., French Vasculitis Study Group. Rituximab. Recommendations of the French Vasculitis Study Group (FVSG) for induction and maintenance treatments of adult, antineutrophil cytoplasm antibody-associated necrotizing vasculitides. *Presse Med.* 2013;42:1317-30.
38. Guerry MJ, Brogan P, Bruce IN, D'Cruz DP, Harper L, Luqmani R, et al. Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:634-43.
39. Bukhari M, Abernethy R, Deighton C, Ding T, Hyrich K, Lunt M, et al., BSR and BHRP Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHRP guidelines on the use of rituximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:2311-3.
40. Carvalho B, Solé D, Condino-Neto A, Rosário Filho N, Ouricuri AL, Silva Segundo GR, et al. I Consenso brasileiro sobre o uso de imunoglobulina humana em pacientes com imunodeficiências primárias. *Rev Bras Alerg Immunopatol.* 2010;33:104-16.
41. Marco H, Smith RM, Jones RB, Guerry MJ, Catapano F, Burns S, et al. The effect of rituximab therapy on immunoglobulin levels in patients with multisystem autoimmune disease. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014;15:178.
42. Venhoff N, Effelsberg NM, Salzer U, Warnatz K, Peter HH, Lebrecht D, et al. Impact of rituximab on immunoglobulin concentrations and B cell numbers after cyclophosphamide treatment in patients with ANCA-associated vasculitides. *PLoS One.* 2012;7:e37626.
43. Lockwood CM, Rees AJ, Pearson TA, Evans DJ, Peters DK, Wilson CB. Immunosuppression and plasma-exchange in the treatment of Goodpasture's syndrome. *Lancet.* 1976;1:711-5.
44. Pusey CD, Rees AJ, Evans DJ, Peters DK, Lockwood CM. Plasma exchange in focal necrotizing glomerulonephritis without anti-GBM antibodies. *Kidney Int.* 1991;40:757-63.
45. Szpirt WM, Heaf JG, Petersen J. Plasma exchange for induction and cyclosporine A for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis - A clinical randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:206-13.
46. Walsh M, Casian A, Flossmann O, Westman K, Höglund P, Pusey C, et al., European Vasculitis Study Group (EUVAS). Long-term follow-up of patients with severe ANCA-associated vasculitis comparing plasma exchange to intravenous methylprednisolone treatment is unclear. *Kidney Int.* 2013;84:397-402.
47. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt W, Guillevin L, Pusey CD, et al. PEXIVAS Investigators. Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2013;14:73.
48. Richter C, Schnabel A, Csernok E, De Groot K, Reinhold-Keller E, Gross WL. Treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated systemic vasculitis with high-dose intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol.* 1995;101:2-7.
49. Muso E, Ito-Ihara T, Ono T, Imai E, Yamagata K, Akamatsu A, et al. Intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy in MPO-ANCA related polyangiitis with rapidly progressive glomerulonephritis in Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2004;57:S17-8.
50. Martinez V, Cohen P, Pagnoux C, Vinzio S, Mahr A, Mouthon L, et al., French Vasculitis Study Group. Intravenous immunoglobulins for relapses of systemic vasculitides associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: results of a multicenter, prospective, open-label study of twenty-two patients. *Arthritis Rheum.* 2008;58:308-17.
51. Jayne DR, Chapel H, Adu D, Misbah S, O'Donoghue D, Scott D, et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM.* 2000;93:433-9.
52. Crickx E, Machelart I, Lazaro E, Kahn JE, Cohen-Aubart F, Martin T, et al., French Vasculitis Study Group. Intravenous immunoglobulin as an immunomodulating agent in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: a French nationwide study of ninety-two patients. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:702-12.
53. Hu W, Liu C, Xie H, Chen H, Liu Z, Li L. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for inducing remission of ANCA vasculitis with moderate renal involvement. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:1307-12.
54. Han F, Liu G, Zhang X, Li X, He Q, He X, et al. Effects of mycophenolate mofetil combined with corticosteroids for induction therapy of microscopic polyangiitis. *Am J Nephrol.* 2011;33:185-92.
55. Silva F, Seo P, Schroeder DR, Stone JH, Merkel PA, Hoffman GS, et al., Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial Research Group. Solid malignancies among etanercept-treated patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): long-term followup of a multicenter longitudinal cohort. *Arthritis Rheum.* 2011;63:2495-503.
56. Langford CA, Sneller MC, Hallahan CW, Hoffman GS, Kammerer WA, Talar-Williams C, et al. Clinical features and therapeutic management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1996;39:1754-60.
57. Lebovics RS, Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, Travis WD, Kammerer W, et al. The management of subglottic stenosis in

- patients with Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope*. 1992;102 12 Pt 1:1341-5.
58. Hoffman GS, Thomas-Golbanov CK, Chan J, Akst LM, Eliachar I. Treatment of subglottic stenosis, due to Wegener's granulomatosis, with intralesional corticosteroids and dilation. *J Rheumatol*. 2003;30:1017-21.
  59. Nouraei SA, Obholzer R, Ind PW, Salama AD, Pusey CD, Porter F, et al. Results of endoscopic surgery and intralesional steroid therapy for airway compromise due to tracheobronchial Wegener's granulomatosis. *Thorax*. 2008;63:49-52.
  60. Wolter NE, Ooi EH, Witterick IJ. Intralesional corticosteroid injection and dilatation provides effective management of subglottic stenosis in Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope*. 2010;120:2452-5.
  61. Gouveris H, Karaiskaki N, Koutsimpelas D, Chongolwatana C, Mann W. Treatment for adult idiopathic and Wegener-associated subglottic stenosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270:989-93.
  62. Martinez Del Pero M, Jayne D, Chaudhry A, Sivasothy P, Jani P. Long-term outcome of airway stenosis in granulomatosis with polyangiitis (Wegener granulomatosis): an observational study. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;140:1038-44.
  63. Gluth MB, Shinnars PA, Kasperbauer JL. Subglottic stenosis associated with Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope*. 2003;113:1304-7.
  64. Alam DS, Seth R, Sindwani R, Woodson EA, Rajasekaran K. Upper airway manifestations of granulomatosis with polyangiitis. *Cleve Clin J Med*. 2012;79 Suppl 3:S16-21.
  65. Rasmussen N. L24. Local treatments of subglottic and tracheal stenoses in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Presse Med*. 2013;42 4 Pt 2:571-4.
  66. Mair EA. Caution in using subglottic stents for Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope*. 2004;114:2060-1.
  67. Mahr A, Girard T, Agher R, Guillevin L. Analysis of factors predictive of survival based on 49 patients with systemic Wegener's granulomatosis and prospective follow-up. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40:492-8.
  68. Bligny D, Mahr A, Toumelin PL, Mouthon L, Guillevin L. Predicting mortality in systemic Wegener's granulomatosis: a survival analysis based on 93 patients. *Arthritis Rheum*. 2004;51:83-91.
  69. Stern A, Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis for *Pneumocystis pneumonia* (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014. CD005590.
  70. Ozaki S, Atsumi T, Hayashi T, Ishizu A, Kobayashi S, Kumagai S, et al. Severity-based treatment for Japanese patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: the JMVA study. *Mod Rheumatol*. 2012;22:394-404.
  71. Kronbichler A, Jayne DR, Mayer G. Frequency, risk factors and prophylaxis of infection in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Clin Invest*. 2015;45:346-68.
  72. Sociedade Brasileira de Reumatologia & Sociedade Brasileira de Imunologia. *Reumatologia: Guia de Imunização SBIIm/SBR; Magic/RM; 2014/2015*.
  73. Zycinska K, Romanowska M, Nowak I, Rybicka K, Wardyn KA, Brydak LB. Antibody response to inactivated subunit influenza vaccine in patients with Wegener's granulomatosis. *J Physiol Pharmacol*. 2007;58 Suppl 5 Pt 2:819-928.
  74. Stassen PM, Sanders JS, Kallenberg CG, Stegeman CA. Influenza vaccination does not result in an increase in relapses in patients with ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:654-8.
  75. Holvast A, Stegeman CA, Benne CA, Huckriede A, Wilschut JC, Palache AM, et al. Wegener's granulomatosis patients show an adequate antibody response to influenza vaccination. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:873-8.
  76. Groh M, Puéchal X, Terrier B, Le Jeunne C, Batteux F, Launay O. Failure of pneumococcal immunization during remission induction treatment of ANCA-associated vasculitis: The Pneumovas Pilot 1 study. *Joint Bone Spine*. 2016, pii: S1297-319X(16)30174-9.