

O reumatologista revisita o:

Prognóstico e tratamento das vasculites imunológicas

O tratamento das vasculites continua sendo um campo de concentração em Medicina plena de desafios na prática diária, já que essas patologias são heterogêneas na apresentação, progressão e na resposta ao tratamento. Os objetivos básicos na área do tratamento devem ser, principalmente, controlar e/ou levar a doença à remissão, evitando recaídas e minimizando seqüelas. De uma maneira geral o tratamento das vasculites se baseia no uso de um fármaco hormonal fundamental, que é o corticosteróide, associado ou não a imunossuppressores, de acordo com a fase de acometimento clínico e de apresentação da patologia a ser tratada.

Em decorrência da baixa incidência dessas patologias existe grande dificuldade na realização de trabalhos controlados bem delineados, sendo a literatura existente composta basicamente de relatos de casos e pequenas séries de casos. São poucos os trabalhos de seguimento prospectivos e randomizados, o que dificulta o estabelecimento de consensos terapêuticos.

É bom lembrar que, além do tratamento específico nestas doenças sistematizadas, o controle da hipertensão arterial, da insuficiência renal, pulmonar ou cardíaca, quando presentes, são uma parcela importante de preocupações no manejo dessas vasculites, pois contribuem para sua alta morbimortalidade. Outro ponto fundamental é a necessidade de evitar ou atenuar os riscos inerentes ao tratamento, como os efeitos colaterais do uso de corticóides por longos períodos e o risco de falência ovariana e infertilidade com o uso da ciclofosfamida (um dos imunossuppressores mais prescritos).

Discutiremos nesta apresentação, de uma forma mais detalhada, o tratamento e o prognóstico das vasculites imunológicas necrosantes, de maior prevalência na prática clínica reumatológica.

1. GRANULOMATOSE DE WEGENER (GW) E POLIANGEÍTE MICROSCÓPICA (PAM)

As vasculites sistêmicas primárias usualmente associadas com auto-anticorpos direcionados contra antígenos citoplasmáticos de neutrófilos (ANCA) incluem a GW

Daniel Brito de Araújo

Médico residente (R2) do Serviço de Reumatologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (HSPE-SP).

William Habib Chahade

Mestre em Reumatologia e doutor em Medicina/Reumatologia pela FMUSP. Diretor técnico do Serviço de Reumatologia do HSPE-SP.

e a PAM, além de algumas formas de vasculites limitadas aos rins. A GW é uma doença grave, sendo que sua forma generalizada tem mortalidade de cerca de 90% em dois anos⁽¹⁾. Com a introdução dos corticosteróides à terapêutica, a sobrevida aumentou significativamente. O maior avanço ocorreu quando da introdução da ciclofosfamida em uma terapia combinada com o corticóide, atingindo índices de remissão completa em mais de 75% dos casos⁽²⁾. Esse regime é, até hoje, a base do tratamento de indução da GW, principalmente naqueles pacientes com uma doença grave ou com glomerulonefrite rapidamente progressiva. Não existe tratamento efetivo seguro para manutenção da remissão, recaídas ocorrem em cerca de 50% dos pacientes – por isso novos estudos têm sido conduzidos no sentido de tentar prevenir ou, ao menos, diminuir o número de recaídas. Além disso, a ciclofosfamida possui toxicidade importante, acarretando efeitos colaterais diversos. A PAM é uma vasculite de pequenos e médios vasos, tem um curso mais benigno que a GW e uma propensão menor para recidivas, embora possa ter um curso extremamente grave quando associada a comprometimento pulmonar severo ou a glomerulonefrite rapidamente progressiva⁽³⁾.

O tratamento inicial se baseia na associação de ciclofosfamida, por via oral, e corticóide em doses altas. Uma vez que a remissão é atingida, geralmente após cerca de três a seis meses, pode-se substituir a ciclofosfamida por um agente menos tóxico. O uso da ciclofosfamida oral, ao invés de doses intermitentes, por via endovenosa, é preferida, pois parece estar associada a uma menor probabilidade de recaída^(4,5). Atualmente o regi-

me de indução utilizado é o do *National Institutes of Health*⁶, no qual se utiliza 2 mg/kg/dia de ciclofosfamida associado a 1 mg/kg/dia de prednisona. A ciclofosfamida é mantida durante o período de um ano após ser atingida a remissão e a prednisona é diminuída após um mês se houver evidência de melhora, inicialmente em dias alternados, durante cerca de três meses, sendo diminuída gradativamente e descontinuada em seis a nove meses. Na tentativa de diminuir os efeitos tóxicos da ciclofosfamida, um regime com pulsos intermitentes foi tentado^(4,5,7), porém os dados de literatura sugerem que o esquema intermitente, embora apresente as mesmas taxas de remissão e menos efeitos colaterais, apresenta maior incidência de recidivas^(4,5,7). Um trabalho comparando diretamente a ciclofosfamida em “pulso” com a oral na indução do tratamento mostrou uma maior efetividade com menor toxicidade no uso de ciclofosfamida em “pulsos” (CYCLOP, dados preliminares não publicados). A resposta à terapia pode ser tanto uma resolução parcial como completa das manifestações inflamatórias. Ainda que com resposta completa à terapêutica, vários pacientes podem manter anormalidades persistentes decorrentes de um dano permanente provocado durante a fase ativa da doença ou pelo próprio tratamento.

Apesar da combinação de ciclofosfamida e prednisona, cerca de 50% dos pacientes irão apresentar recaídas^(1,6), além de alta morbidade decorrente da toxicidade do tratamento. O uso de outros esquemas de manutenção, na tentativa de evitar os efeitos indesejados do uso prolongado da ciclofosfamida oral têm sido estudados; na maioria desses, usa-se a ciclofosfamida até que a remissão seja atingida, momento no qual ela é trocada por outro imunossupressor menos tóxico⁽⁹⁾.

O metotrexate, como terapia de indução, mostrou-se um fármaco aceitável naqueles pacientes com doença menos grave, mesmo na presença de glomerulonefrite, ou nos pacientes com efeitos colaterais severos ou que declinam do uso da ciclofosfamida^(2,9-12), sendo contraindicado nos casos de insuficiência renal. Como regime de manutenção o metotrexate foi avaliado em alguns trabalhos, com doses variando de 20 a 25 mg/semana, mostrando taxas de recidiva entre 30 e 55%^(12,13).

A azatioprina também foi avaliada como terapia de manutenção. O estudo CYCAZAREM comparou ciclofosfamida oral (1,5 mg/kg/dia) com a azatioprina (2 mg/kg/dia) como terapia de manutenção, em pacientes com GW e PAM, e evidenciou que não houve diferenças no índice de recaídas entre os dois braços do estudo durante os 18 meses de seguimento, embora o índice de recorrências tenha sido menor nos pacientes com PAM⁽¹⁴⁾. A pos-

sibilidade de poder ser utilizada em pacientes com disfunção renal, além de um perfil mais seguro quando comparada a ciclofosfamida, faz da azatioprina uma possibilidade terapêutica importante no tratamento da granulomatose de Wegener e da poliangeíte microscópica⁽¹⁴⁾.

O micofenolato mofetil foi avaliado num trabalho piloto com pequeno número de pacientes com GW e PAM, utilizando como manutenção 1g de micofenolato, duas vezes ao dia, após remissão com ciclofosfamida diária, mostrando-se uma alternativa aparentemente viável como manutenção⁽¹⁵⁾.

Dos medicamentos imunebiológicos, apenas o etanercept foi avaliado numa grande pesquisa clínica multicêntrica, randomizada, placebo-controlada, como terapia de manutenção para a GW⁽¹⁶⁾, após indução com ciclofosfamida diária e prednisona por até seis meses. Esse estudo mostrou que o etanercept não é uma medicação efetiva na manutenção da remissão, além de ter uma alta taxa de complicações. O infliximab, outro agente anti-TNF- α , foi utilizado em alguns trabalhos com pequeno número de pacientes com GW e PAM tanto como terapia de remissão como terapia de resgate^(17,18).

O rituximab, por sua vez, também vem sendo estudado nas vasculites associadas ao ANCA em decorrência da hipótese de que a eliminação do ANCA patogênico levaria a uma indução com manutenção da remissão⁽¹⁹⁾. Um estudo com 11 pacientes com vasculites associadas ao ANCA refratárias à terapia habitual ou com contra-indicações ao uso desta, apresentaram remissão após o uso do rituximab (três deles receberam também plasmáfereze) sem nenhum outro imunossupressor associado, com retirada do corticóide, assim que a doença estivesse controlada⁽²⁰⁾. Outras séries de casos de pacientes com vasculites associadas ao ANCA também mostraram benefício com o uso de rituximab⁽²¹⁾. Esses trabalhos abrem novos caminhos quanto às possibilidades terapêuticas da vasculite associada ao ANCA, já que a depleção de linfócitos B parece ser um mecanismo efetivo de indução e controle da resposta inflamatória, com manutenção de uma remissão estável nos pacientes com essa condição.

2. SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS (SCS) OU ANGIITE GRANULOMATOSA ALÉRGICA DE CHURG-STRAUSS

O prognóstico da SCS melhorou muito após a introdução da terapia com corticóide e imunossupressores, passando de uma mortalidade de 50% em três meses para uma sobrevivência média em cinco anos de mais de 90%⁽²²⁾. A remissão é alcançada rapidamente em até 80%

dos pacientes. Ainda assim um índice elevado de pacientes (15% a 43%) apresenta recaídas, geralmente precoces, e alguns pacientes irão ter diversas recaídas até obter um controle adequado da doença. As recidivas tardias após um tratamento efetivo são incomuns. A maioria das mortes decorre de complicações diretas do processo vasculítico, principalmente pelo envolvimento cardíaco (miocardiopatia, isquemia coronariana e insuficiência cardíaca), cerebral (hemorragia cerebral), gastrointestinal (sangramento, necrose, perfuração, pancreatite), insuficiência renal e “estado de mal asmático”⁽²³⁾.

A determinação da velocidade de hemossedimentação (VHS) e o nível de eosinofilia no sangue periférico são as melhores formas de monitorizar a resposta ao tratamento. Um ANCA positivo, além de estar associado ao comprometimento renal e neuropatia periférica e ser um marcador de doença subjacente, não parece refletir adequadamente atividade, não devendo ser usada como base para a troca da terapia⁽²⁴⁾.

A terapia inicial é baseada na gravidade da doença, a qual pode ser avaliada através do escore de cinco fatores (*five-factor score*)⁽²⁵⁾, o qual tem sido usado para predizer sobrevida tanto na SCS como na PAM e na PAN (Tabela 1). A mortalidade em cinco anos na ausência desses fatores é de 12%, sendo que a presença de cada fator adiciona cerca de 10% no risco de mortalidade e a presença de três ou mais aumenta em 46%. No caso da SCS, uma curta duração da asma antes do início da vasculite parece também encerrar um pior prognóstico.

Na ausência de fatores de mau prognóstico, a resposta geralmente é excelente apenas com o uso de corticoterapia, sendo a associação de imunossupressores indicada apenas nas formas mais severa da doença.

O uso de doses de prednisona entre 0,5 e 1,5 mg/kg/dia, durante 6 a 12 semanas, ou até que a remissão seja alcançada, com retirada gradual à seguir, apresenta bons

Tabela 1 - Escore de cinco fatores⁽⁷⁾

1. Proteinúria maior que 1 g/dia
2. Creatinina sérica maior que 1.58 mg/dl
3. Envolvimento cardíaco
4. Envolvimento gastrointestinal
5. Envolvimento do sistema nervoso central

resultados, sendo suficiente em cerca de 40% a 50% dos casos para o controle da doença^(23,26,27). O pulso de metilprednisolona (15 mg/kg, por três dias, acompanhado por 40 a 60 mg/dia de prednisona por via oral) é uma alternativa naqueles pacientes com comprometimento mais sério, como envolvimento cardíaco ou neurológico. Com o início da melhora clínica do paciente e normalização das provas inflamatórias e da eosinofilia periférica, pode-se iniciar a retirada gradual do corticóide. Apesar da boa resposta, a asma normalmente se torna persistente após a resolução da vasculite, necessitando de doses de manutenção de corticóide (oral e/ou inalatório).

Os pacientes que irão necessitar de ciclofosfamida associada à corticoterapia são aqueles nos quais há um ou mais dos fatores de mau prognóstico ou naqueles casos em que há falha do corticóide em controlar o processo vasculítico ou quando ocorre recaída⁽²⁵⁾. A via preferencial é a endovenosa, geralmente utilizando-se uma dose de 0,6 g/m² de superfície corporal, com intervalo de duas semanas entre a primeira e a segunda dose e, a partir daí, doses mensais^(24,28), associada com o corticóide, até que o paciente entre em remissão (cerca de três a seis meses), sendo então trocada por um imunossupressor menos tóxico, como a azatioprina ou o micofenolato mofetil, usados por aproximadamente mais um ano^(23,26,29). A ciclofosfamida por via oral (1 a 3 mg/kg/dia) pode ser uma opção naqueles pacientes que não obtêm

Tabela 2 - Outras terapia e associações

Corticóide inalatório	Útil no manejo da doença do trato respiratório superior e inferior
Ciclofosfamida + azatioprina + imunoglobulina (400 mg/kg/dia por 5 dias, mensal)^(27,31,33)	Benefício em pacientes com doença severa, fulminante, incluindo aqueles com glomerulonefrite e não responsivos aos CE
Corticóide + Interferon-alfa⁽³⁴⁾	Parece ser uma opção com doença resistente ao corticóide e ciclofosfamida
Plasmaférese^(3,4,15,16)	Melhora da função renal nos pacientes com insuficiência renal severa no diagnóstico Não aumenta a sobrevida
Rituximab⁽³⁾	Parecem ter eficácia em vasculites ANCA+ refratárias

controle com a via endovenosa, o que é bastante raro⁽²³⁾.

Existem relatos de diversas terapias usadas nos pacientes que não respondem à corticoterapia associada à ciclofosfamida, porém levando-se em conta a dificuldade em alocar pacientes com a SCS, nenhum estudo prospectivo bem desenhado comprovou a eficácia dessas abordagens até o momento, ou nos casos em que estudos foram realizados, não houve benefício comprovado (Tabela 2).

3. POLIARTERITE NODOSA (PAN)

A PAN é uma vasculite necrotizante sistêmica que tipicamente afeta artérias musculares de médio calibre, porém pode afetar qualquer órgão, incluindo o trato gastrointestinal, sistema nervoso central e o aparelho cardiovascular. Tem um prognóstico reservado, com uma mortalidade em cinco anos, nos casos não tratados, superior a 80%, sendo que até metade dos pacientes morre nos primeiros três meses^(24,30). A maioria das mortes ocorre pela falha em se atingir a remissão, nos primeiros 18 meses do início da doença, sendo a insuficiência renal, o infarto cerebral, mesentérico ou cardíaco as maiores causas de mortalidade. Essas complicações podem ocorrer mesmo no período em que a doença está clinicamente fora de atividade. A PAN pode ser idiopática ou secundária a conectivopatias ou certas drogas, a infecção viral crônica (hepatite B ou C) ou, ainda, a leucemia de células pilosas. Em linhas gerais, o tratamento da PAN secundária é similar ao da PAN idiopática, além, é claro, do manejo adequado da patologia subjacente.

O uso de corticóide isolado leva a remissão em até 50% dos casos, sendo que os demais pacientes necessitarão de imunossupressor associado, geralmente a ciclofosfamida⁽²⁵⁾. Na PAN leve, caracterizada por sintomas constitucionais como artralgias, anemia, função renal normal, sem manifestações neurológicas ou gastrointestinais e naqueles com doença cutânea isolada, o tratamento pode ser apenas monoterapia com corticóide. A dose inicial preconizada é de 1 mg/kg/dia (máximo de 60 a 80 mg/dia), usado até melhora significativa ser observada, o que geralmente ocorre em até quatro semanas, com retirada gradual entre 5 e 10 mg/semana até uma dose de 20 mg, diminuindo-se então mais lentamente, levando-se em torno de nove meses até retirada completa do corticóide. Alguns pacientes apresentam recaídas da doença, sem comprometimento grave, necessitando de uma retirada mais gradual, ou manutenção da terapia por um período mais prolongado. Naqueles pacientes que não apresentam resposta

o esquema utilizado deve ser o mesmo da PAN severa.

A combinação de corticóide com ciclofosfamida é a terapia preferida nos casos mais severos, conforme o escore de cinco fatores (Tabela 1)⁽²⁵⁾, já que parece aumentar a sobrevida desses pacientes. Embora tanto a ciclofosfamida oral quanto a endovenosa em pulsos tragam os mesmos resultados^(25,28), a via endovenosa está associada a um início de ação mais rápido e à exposição tóxica por períodos mais curtos, sendo essa a via preferida⁽³¹⁾. A dose do corticóide é a mesma que na PAN leve, porém com uma diminuição de 2,5 a 5 mg a cada sete a dez dias, até dose de 20 mg/dia, quando a retirada então deve tornar-se mais lenta (1 mg/dia a cada sete dias). A ciclofosfamida deve ser descontinuada assim que a doença tenha sido controlada por um período de seis a nove meses.

Nos casos em que ocorrem manifestações graves com risco de vida ou uma piora importante das manifestações clínicas, a pulsoterapia por três dias com metilprednisolona 15 mg/kg/dia, associada a pulso mensal de ciclofosfamida por 12 meses (na dose de 600 a 750 mg/m²), está indicada^(28,32). Uma opção terapêutica como droga de manutenção é a azatioprina (2 mg/kg), a qual deve ser iniciada após o controle da doença com a ciclofosfamida e mantida por 18 meses⁽³³⁾.

O uso de agentes biológicos no manejo da PAN ainda não está comprovado, embora existam relatos de caso em que o controle da doença refratária foi alcançado com o emprego dos mesmos⁽³⁴⁾.

A PAN cutânea apresenta um curso variável, com exacerbações repetidas. Pacientes com acometimento apenas cutâneo respondem bem ao corticóide em dose moderada. Por vezes apenas o uso de salicilatos é efetivo no alívio da dor na maioria dos pacientes, sendo muitas vezes suficientes no manejo das recaídas leves a moderadas⁽³⁵⁾.

Nos casos de PAN associada ao vírus da hepatite B a estratégia atualmente recomendada é o início de dose imunossupressora de prednisona (1 mg/kg/dia) associada à plasmaférese por cerca de seis semanas, com retirada rápida do corticóide em cerca de duas semanas, seguida pelo início do tratamento antiviral com lamivudina e interferon-alfa⁽³¹⁾.

4. DOENÇA DE BEHÇET (DB)

A DB é reconhecida pela sua capacidade de envolver vasos de todos os calibres, tanto arteriais quanto venosos. O envolvimento de vasos de pequeno calibre é o responsável por grande parte do processo patológico,

sendo que o envolvimento de grandes vasos ocorre em 7% a 49% dos pacientes^(36,37).

A severidade e o prognóstico da DB são bastante variáveis, sendo caracterizada por períodos de recidiva e de remissão. Pacientes masculinos e pacientes jovens têm uma evolução mais conturbada, sendo em geral mais severa em populações Mediterrâneas e Orientais. Dependendo da população em estudo, sua mortalidade pode chegar a 10%, com o prognóstico melhorando com o passar dos anos, sendo a mortalidade maior nos anos iniciais^(37,38). Cegueira e doença neurológica são as grandes responsáveis pela incapacidade na DB. As principais causas de mortalidade são a ruptura de aneurisma pulmonar ou periférico, envolvimento gastrointestinal e, raramente, a síndrome de Budd-Chiari.

A monitorização da doença é basicamente clínica, já que até o momento não existe nenhum exame laboratorial que funcione como marcador específico. O “*Behçet’s Disease Current Activity Form*” é um questionário validado para o acompanhamento da atividade da doença, de fácil aplicação, podendo ser usado para avaliação da resposta e progressão da doença⁽³⁹⁾.

O corticóide continua sendo a base do tratamento nos pacientes com DB moderada a severa, sendo doses mais elevadas e em “pulsos”, usadas na doença grave. O tratamento com corticóide tópico pode ser usado nas ulcerações de uma maneira geral – deve-se tomar cuidado com a possibilidade de atrofia na região genital com o uso prolongado –, além de ser usado na forma de colírio nos casos de doença ocular moderada.

A ciclosporina (5 mg/kg/dia), associada ao corticóide ou a azatioprina em casos graves refratários, é a base do tratamento na DB severa, tendo sido sua eficácia comprovada em diversos estudos^(36,40,41). Seu uso diminui a frequência e a intensidade da uveíte aguda – mais efetiva que a ciclofosfamida na fase inicial da doença⁽³⁷⁾ –, além de ter um efeito favorável na doença mucocutânea, perda auditiva, tromboflebite e sintomas sistêmicos⁽⁴⁰⁾. Tem seu uso prolongado limitado pelos efeitos colaterais (principalmente hipertensão e disfunção renal) e, além de não diminuir o acometimento neurológico da doença, apresenta neurotoxicidade, com quadro clínico que pode ser confundido com a própria doença, devendo ser empregada com muito cuidado, em casos graves, nestes enfermos pacientes com envolvimento neurológico^(36,40,42).

A ciclofosfamida (1 a 2,5 mg/kg/dia por via oral ou 0,75 a 1g/m²/mês em infusão endovenosa) é usada nos casos de envolvimento neurológico e vascular, assim como pode ser uma opção terapêutica no tratamento da uveíte. Seu uso tem sido renegado a um segundo plano,

tendo em vista a falta de nítida evidência de sua eficácia e maior toxicidade quando comparada com a menor toxicidade da ciclosporina e dos anti-TNF- α ⁽⁴²⁾.

A azatioprina (2,5 mg/kg/dia) é uma opção terapêutica importante, tendo sido demonstrada sua eficácia tanto no controle das manifestações sistêmicas, incluindo a uveíte, como em um melhor prognóstico quando associada ao corticóide, com diminuição de novos casos de doença ocular, de úlceras orais e genitais e de artrite, além de uma diminuição dos casos de perda da acuidade visual e hipópio naqueles pacientes que já apresentaram acometimento ocular^(42,43).

Há diversas descrições, em sua maioria estudos observacionais, do uso de anti-TNF- α (principalmente o infliximab) na DB. São usados geralmente em casos graves, refratários aos imunossupressores habituais, embora possam ser usados na uveíte posterior como primeira opção^(43,44). O uso dos anti-TNF- α parece levar a uma resposta rápida, com bons resultados iniciais, porém os resultados a longo prazo não são conhecidos⁽⁴³⁾.

O interferon-alfa (IF- α) (3-19 milhões UI 3x/semana) é outro agente biológico que vem sendo usado na DB⁽³⁶⁾, mostrando benefício principalmente no envolvimento mucocutâneo, articular, ocular e neurológico, além de manutenção de remissão prolongada^(45,46).

A talidomida pode ser usada no controle das ulcerações orais recorrentes, embora seja considerada por alguns como o tratamento mais efetivo no controle dessas lesões, grande parte dos estudos não mostrou grandes benefícios no seu uso^(47,48). Além da falta de comprovação de sua eficácia, seu uso pode predispor a efeitos colaterais como a neuropatia periférica e o elevado risco de teratogenicidade, o que faz com que ela seja relegada a uma segunda opção.

A colchicina (1,0 a 2,0 mg/dia) foi usada durante muito tempo no acometimento mucocutâneo da DB, tendo sua efetividade demonstrada no tratamento das manifestações articulares em todos os pacientes e nas ulcerações genitais e no eritema nodoso nas mulheres, porém sem benefício na doença ocular⁽⁴⁹⁾.

5. ARTERITE DE CÉLULAS GIGANTES (ACG)

É uma arterite crônica que afeta vasos de médio e grande calibre, que ocorre apenas em indivíduos com mais de 50 anos, com características inflamatórias sistêmicas. Tem um curso autolimitado, geralmente com duração de vários meses a alguns anos. Sendo assim a terapia pode ser descontinuada na maioria dos pacientes após algum tempo. Embora encerre um risco de mor-

bilidade, estudos não mostraram aumento na mortalidade de nos pacientes com ACG⁽⁵⁰⁾.

O corticóide trata efetivamente a ACG, devendo ser introduzido rapidamente quando de sua suspeita, devido à possibilidade de cegueira com sua progressão. O uso do corticóide deve ser imediato mesmo quando o diagnóstico ainda não está confirmado, não devendo ser retardado mesmo antes da realização da biópsia de artéria temporal. Sua eficácia é comprovada no tratamento da ACG, tanto na melhora dos sintomas quanto na prevenção de complicações^(51,52), sendo que a resposta inicial geralmente é rápida, normalmente em 24 a 48 horas. A dose ideal de corticóide ainda é desconhecida variando, nos casos não complicados, entre 40 e 60mg de prednisona, em dose única diária pela manhã⁽⁵³⁾. Nos casos complicados, na tentativa de prevenir a evolução e uma complicação maior da arterite, deve-se usar pulso de metilprednisolona (15 mg/kg/dia por três dias), com dose de manutenção máxima de 60 mg/dia de prednisona, o que controla mais rapidamente a doença, permitindo diminuição mais precoce do corticóide⁽⁵⁴⁾.

Após controle adequado dos sintomas, geralmente em duas a quatro semanas, a dose de corticóide deve ser diminuída lentamente (5% a 10% a cada duas a quatro semanas), já que retirada mais rápida geralmente leva a recaídas. O tempo até a retirada total do corticóide varia, habitualmente, de 6 a 12 meses. As recaídas geralmente ocorrem com doses menores do que 15 mg/dia de prednisona, sendo manejadas com o aumento da dose e prolongamento do uso do corticóide, chegando de 15 a 17 meses de corticoterapia. Alguns pacientes apresentam a enfermidade com um curso mais persistente, necessitando corticoterapia por um período prolongado.

O uso de drogas imunossupressoras com o intuito de poupar corticóide ainda é bastante controverso. Estudos mostraram resultados conflitantes com o uso de metotrexate, sendo que até o momento sua adição ao tratamento não é recomendada⁽⁵⁵⁾. O uso do infliximab na ACG também não demonstrou eficácia como tratamento, tanto na indução da remissão quanto como poupador de corticóide⁽⁵⁶⁾. Na ausência de contra-indicações, deve-se associar aspirina em baixas doses, já que parece ser eficaz na diminuição da perda visual e de eventos cerebrais isquêmicos na ACG⁽⁵⁷⁾.

Além do retorno dos sintomas, as formas mais usadas para avaliar a resposta ao tratamento são através da medida da VHS e da PCR, as quais embora não sejam específicas podem dar uma idéia da atividade e/ou recidiva da doença, não devendo nunca ser esquecido

que os valores da VHS são maiores em pacientes mais idosos.

6. ARTERITE DE TAKAYASU (AT)

É uma doença granulomatosa idiopática crônica, com um curso variável podendo apresentar períodos de exacerbação e remissão do processo inflamatório. O prognóstico a curto prazo é geralmente favorável, com sobrevivência de até 90% em cinco anos⁽⁵⁸⁾. Os preditores de pior prognóstico são a presença de complicação (retinopatia, hipertensão, regurgitação aórtica e aneurisma) ou de uma doença com curso progressivo⁽⁵⁹⁾.

Na AT a inflamação acomete a aorta e seus ramos principais, acarretando um espessamento da parede dos vasos acometidos, podendo levar a dilatação, estenose, oclusão ou formação de aneurismas das porções arteriais envolvidas.

A base do tratamento é, também, o corticóide, em dose imunossupressora, o qual controla a inflamação podendo inclusive reverter a estenose nos casos precoces, o que não ocorre após formação de tecido cicatricial fibroso; nestes casos, medidas intervencionistas (tanto o enxerto como a angioplastia) podem ser necessárias na tentativa de reverter a lesão estenótica.

A resposta ao corticóide pode ser monitorizada através da VHS ou da PCR. A TC e a RMN (angiorressonância) também podem ser usadas para avaliar a resposta, ao mostrar melhora da estenose do vaso.

A dose do corticóide deve ser diminuída gradativamente, assim que o paciente apresentar melhora clínica e normalização das provas inflamatórias, devendo ser aumentada nos caso de exacerbação. Pode ser necessário a manutenção de corticoterapia em baixa dose por tempo prolongado para prevenir progressão da estenose arterial.

Apesar de grande parte dos pacientes apresentarem uma resposta adequada ao corticóide, cerca de metade dos casos apresenta doença crônica ativa sustentada, sendo necessário o uso de outros imunossupressores⁽⁵⁹⁾.

O metotrexate é uma opção adequada nos casos refratários ao corticóide, levando à remissão sustentada em até metade dos pacientes, embora alguns pacientes não respondam a essa associação⁽⁶⁰⁾. Outras opções é a associação do corticóide com a azatioprina⁽⁶¹⁾, o micofenolato mofetil⁽⁶²⁾ ou a leflunomida⁽⁶³⁾. Naqueles pacientes que, mesmo com a associação, não atingem a remissão ou que necessitem de altas doses de corticóide, o uso de anti-TNF- α pode ser uma opção, embora seu uso, assim como o dos demais imunossupressores, ainda é

baseado em casos e pequenas séries de casos. Tanto o infliximab quanto o etanercept já foram usados em pacientes com doença refratária a altas doses de corticóide e de outros imunossupressores, com bons resultados, levando a uma remissão sustentada e permitindo inclusive a descontinuação do corticóide^(64,65).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener's granulomatosis: An analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992; 116:488-498.
- Langford CA, Hoffman GS. Wegener's granulomatosis. *Thorax* 1999; 54:629-637.
- Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, et al. Microscopic Polyangiitis. Clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum* 1999; 42:421-430.
- Guillevin L, Cordier J-F, Lhote F, 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; 40:2187-2198.
- de Groot K, Adu D, Savage CO. The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:2018-2027.
- Fauci A, Wolff S. Wegener's granulomatosis: studies in eighteen patients and a review of the literature. *Medicine* 1973; 52:535-561.
- Hoffman GS, Leavitt RY, Fleisher TA, et al. Treatment of Wegener's granulomatosis with intermittent high-dose intravenous cyclophosphamide. *Am J Med* 1990;89:403-410.
- Langford CA. Wegener's granulomatosis: current and upcoming therapies. *Arthritis Res Ther* 2003; 5:180-191.
- Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, Fauci AS. The treatment of Wegener's granulomatosis with glucocorticoids and methotrexate. *Arthritis Rheum* 1992; 35:6112-6118.
- Stone JH, Tun W, Hellman DB. Treatment of non-life threatening Wegener's granulomatosis with methotrexate and daily prednisone as the initial therapy of choice. *J Rheumatol* 1999; 26:1134-1139.
- De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005; 52:2461-2469.
- 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; 114:463-469.
- Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003; 349:36-44.
- Nowack R, Göbel U, Klooker P, Hergesell O, Andrassy K, van der Woude FJ. Mycophenolate mofetil for maintenance therapy of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis: a pilot study in 11 patients with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:1965-1971.
- The Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus Standard Therapy for Wegener's Granulomatosis. *N Engl J Med* 2005; 352:351-361.
- Lamprecht P, Voswinkel J, Lillenthal T, et al. Effectiveness of TNF- α blockade with Infliximab in refractory Wegener's granulomatosis. *Rheumatology* 2002; 41:1303-1307.
- Bartolucci P, Ramanoelina J, Cohen P, et al. Efficacy of the anti-TNF- α antibody Infliximab against refractory systemic vasculitides: an open pilot study on 10 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41:1126-1132.
- Langford CA, Sneller MC. Biologic therapies in the vasculitides. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15:3-10.
- Keogh KA, Wylam ME, Stone JH, Specks U. Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005; 52:262-268.
- Smith KGC, Jones RB, Burns SM, Jayne DRW. Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis. Remission, relapse, and re-treatment. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2970-2982.
- Guillevin L, Le Thi Huong D, Godeau P, et al. Clinical findings of polyarteritis nodosa and Churg Strauss angiitis. *Br J Rheumatol* 1988; 27:258-64.
- Pagnoux C, Guilpain P, Guillevin L. Churg–Strauss syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 9:25-32.
- Sablé-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 2005;143:632-638.
- Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75:17-28.
- Solans R, Bosch JA, Perez-Bocanegra C, et al. Churg Strauss syndrome: outcome and long term follow up of 32 patients. *Rheumatology* 2001; 40:763-71.
- Bosch X, Guilabert A, Espinosa G, Mirapeix E. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. A systematic review. *JAMA*. 2007; 298:655-669.
- Gayraud M, Guillevin L, Cohen P, et al. Treatment of good-prognosis polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: comparison of steroids and oral or pulse cyclophosphamide in 25 patients. *Br J Rheumatol* 1997; 36:1290-1297.
- Jayne DR, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003; 349:36-44.
- Frohnert PP, Sheps SG. Long-term follow-up study of periarteritis nodosa. *Am J Med* 1967; 43:8-14.
- Lhote F, Cohen P, Guillevin L. Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis and Churg–Strauss syndrome. *Lupus* 1998; 7:238-258.
- Guillevin L, Cohen P, Mahr A, et al. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis with poor prognosis factors: a prospective trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in sixty-five patients. *Arthritis Rheum* 2003; 49:93-100.
- Stone, JH. Polyarteritis nodosa. *JAMA* 2002; 288:1632-1639.
- Al-Bishri J, le Riche N, Pope JE. Refractory polyarteritis nodosa successfully treated with infliximab. *J Rheumatol* 2005; 32:1371-1373.
- Diaz-Pérez JL, Lagrán ZM, Díaz-Ramón JL, Winkelmann RK. Cutaneous Polyarteritis Nodosa. *Semin Cutan Med Surg* 2007; 26:77-86.
- Sakane, T, Tareno, M. Novel approaches to Behçet's disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2000; 9:1993-2005.
- Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, et al. The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82:60-76.
- Yazici H, Tuzun Y, Pazarli H, et al. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1984; 43:783-789.
- Lawton G, Bhakta BB, Chamberlain MA, Tennant A. The Behçet's disease activity index. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 43:73-78.
- Kaklamani VG & Kaklamani PG. Treatment of Behçet's disease - an update. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30:299-312.
- Atmaca, LS, Batioglu, F. The efficacy of cyclosporin-A in the treatment of Behçet's disease. *Ophthalmic Surg* 1994; 25:321-327.
- Marshall SE. Behçet's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18:291-311.
- Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Hizli N, et al. Azathioprine in Behçet's syndrome: effects on long-term prognosis. *Arthritis Rheum* 1997; 40:769-774.
- Sfikakis PP, Markomichelakis N, Alpsy E et al. Anti-TNF therapy in the management of Behçet's disease – review and basis for recommendations. *Rheumatology* 2007; 46:736-741.
- Kotter, I, Gunaydin, I, Zierhut, M, Stubiger, N. The use of interferon alpha in Behçet disease: review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33:320-335.
- Alpsy E, Durusoy C, Yilmaz E, et al. Interferon alfa-2a in the treat-

- ment of Behçet disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study. *Archives of Dermatology* 2002; 138:467-471.
47. Hamuryudan V, Mat C, Saip S, et al. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behçet syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128:443-450.
 48. Yazici H, Yurdakul S & Hamuryudan V. Behçet's disease. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13:18-22.
 49. Yurdakul S, Mat C, Tuzun Y, et al. A double-blind trial of colchicine in Behçet's syndrome. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2686-2692.
 50. Matteson EL, Gold KN, Bloch DA, Hunder GG. Long-term survival of patients with giant cell arteritis in the American College of Rheumatology Giant Cell Arteritis classification criteria cohort. *Am J Med* 1996; 100:193-196.
 51. Delecoeuillerie G, Joly P, Cohen DL, Lara A, Paolaggi JB. Polymyalgia rheumatica and temporal arteritis: a retrospective analysis of prognostic features and different corticosteroid regimens (11 year survey of 210 patients). *Ann Rheum Dis* 1988; 47:733-739.
 52. Myles AB, Perera TE, Ridley MG. Prevention of blindness in giant cell arteritis by corticosteroid treatment. *Br J Rheumatol* 1992; 31:103-105.
 53. Hunder GG, Sheps SG, Allen GL, et al. Daily and alternate-day corticosteroid regimens in treatment of giant cell arteritis: Comparison in a prospective study. *Ann Intern Med* 1975; 82:613-618.
 54. Mazlumzadeh M, Hunder GG, Easley KA, et al. Treatment of giant cell arteritis using induction therapy with high-dose glucocorticoids: a double-blind, placebo-controlled, randomized prospective clinical trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54:3310-3318.
 55. Hoffman GS, Stone JH. Disparate results in studies of methotrexate plus corticosteroids in the treatment of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48:1160-1161.
 56. Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagar KE, et al. for the Infliximab-GCA study group. Prednisone and Infliximab for giant cell arteritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of efficacy and safety. *Ann Intern Med* 2007; 146:621-630.
 57. Lee MS, Smith SD, Galor A, et al. Antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54:3306-3309.
 58. Hall S, Barr W, Lie JT, et al. Takayasu arteritis: A study of 32 North American patients. *Medicine* 1985; 64:89-99.
 59. Ishikawa K, Maetani S. Long-term outcome for 120 Japanese patients with Takayasu's disease. Clinical and statistical analysis of related prognostic factors. *Circulation* 1994; 90:1855-60.
 60. Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, et al. Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing Takayasu arteritis with methotrexate. *Arthritis Rheum* 1994;37:578-582.
 61. Valsakumar AK, Valappil UC, Jorapur V, et al. Role of immunosuppressive therapy on clinical, immunological, and angiographic outcome in active Takayasu's arteritis. *J Rheumatol* 2003; 30:1793-1798.
 62. Daina E, Schieppati A, Remuzzi G. Mycophenolate mofetil for the treatment of Takayasu arteritis: report of three cases. *Ann Intern Med* 1999; 130:422-426.
 63. Haberhauer G, Kittl EM, Dunky A, et al. Beneficial effects of leflunomide in glucocorticoid- and methotrexate-resistant Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19:477-478.
 64. Hoffman GS, Merkel PA, Brasington RD, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50:2296-2304.
 65. Della Rossa A, Tavoni A, Merlini G, et al. Two Takayasu arteritis patients successfully treated with infliximab: a potential disease-modifying agent? *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44:1074-1075.

Respostas das questões referentes ao artigo síndrome de Sjögren (página 3): 1) b; 2) c; 3) d; 4) c; 5) c