

Dossiê CONITEC

Parecer Técnico Científico: Rituximabe para tratamento de vasculites ANCA+.

14 de Junho de 2022.

Alexandre Wagner Silva de Souza

Função: Coordenador Comissão de Vasculite da SBR

Email: alexandre_wagner@uol.com.br

Telefone: 11 986087865

Gilda Ferreira

Função: Membro da Comissão de Vasculite da SBR

Email: gildaferreira9@gmail.com

Telefone: 31 996174211

Ricardo Xavier

Função: Presidente SBR

Email: rxavier10@gmail.com

Telefone: 51 996985501

DOSSIÊ CONITEC

Parecer Técnico Científico: Rituximabe para tratamento de vasculites ANCA+

SÃO PAULO

JUNHO, 2022

FICHA CATALOGRÁFICA

De Souza, Alexandre Wagner Silva.

Parecer Técnico Científico: Rituximabe para tratamento de vasculites ANCA+/Alexandre Wagner Silva de Souza, Gilda Ferreira, Ricardo Xavier – São Paulo, 2022.

52 páginas

Parecer Técnico-Científico – Sociedade Brasileira de Reumatologia.

1. Rituximabe. 2. vasculites. 3. reumatologia.

I. Ferreira, Gilda. II. Xavier, Ricardo. III. Sociedade Brasileira de Reumatologia. IV. Parecer Técnico Científico: Rituximabe para tratamento de vasculites ANCA+.

SUMÁRIO

	1
DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE	9
RESUMO EXECUTIVO	10
FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	12
1. INTRODUÇÃO	14
1.1 Epidemiologia da GPA e PAM	16
1.2 Manifestações clínicas da GPA e PAM	18
1.2.1 Granulomatose com poliangiíte (GPA)	18
1.2.2 Poliangiíte microscópica (PAM)	20
1.3 Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde (CID-10)	21
1.4 Diagnóstico	21
1.5 Critérios de inclusão	23
1.6 Critérios de exclusão	23
1.7 Situações especiais	23
1.8 Tratamento	24
1.8.1 Terapia de indução	25
1.8.2 Terapia de manutenção	28
1.9 Fármacos	30
1.9.1 Glicocorticoides	30
1.9.2 Medicamentos modificadores do curso da doença –imunobiológicos	30
1.9.3 Imunossupressores	30
1.9.4 Esquemas de administração	30
1.9.5 Contraindicações	31
1.10 Monitorização durante a terapia	31
1.11 Prognóstico	32
2. REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA	33
2.1 Objetivo da Revisão Sistemática de Literatura	33
2.2 Metodologia	33
2.2.1 Estratégia de busca	33
2.2.2 Critérios de elegibilidade	33
2.2.3 Bases de dados utilizadas	34
2.2.4 Termos de busca propostos	35
2.2.5 Identificação dos estudos	36
2.2.6 Recuperação e Extração dos Dados	36

A metodologia deste documento está baseada nas Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Pareces Técnico-Científicos de 2021.

2.3	Resultados e síntese das evidências		37
2.3.1	Análise de qualidade de estudo	45	
2.4	Avaliação da qualidade da evidência		45
2.4.1	RoB 2.0	45	
2.4.2	GRADE	46	
2.4.3	AMSTAR 2	47	
2.5	Discussão dos achados		49
3.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA		50
3.1	Pergunta		50
3.2	Comparador		50
3.3	Tecnologia		51
3.4	Tipo de análise econômica		51
3.5	Estrutura do Modelo		51
3.6	Tempo de Horizonte		52
3.7	Desfechos considerados		52
3.8	Dados clínicos		53
3.9	Segurança		53
3.10	Utilidade		53
3.11	Mensuração de custos		54
3.12	Custos dos Eventos Adversos		55
3.13	Análise de sensibilidade determinística e probabilística		55
3.14	Resultado da análise de custo-utilidade		55
3.15	Resultado da Análise de Sensibilidade Determinística: Custo-Utilidade		56
3.16	Resultado da Análise de Sensibilidade Probabilística		56
4.	Análise de Impacto orçamentário (AIO)		58
4.1	Visão Geral		58
4.1.1	Objetivo do estudo	58	
4.1.2	Perspectiva da análise	58	
4.1.3	Horizonte temporal	58	
4.2	População elegível		58
4.2.1	Estimativa populacional	58	
4.3	Custos		59
4.4	Cenários Avaliados		59
4.4.1	Cenário Base	59	
4.4.2	Cenário Proposto	59	

A metodologia deste documento está baseada nas Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Pareces Técnico-Científicos de 2021.

4.5	Resultados da análise de impacto orçamentário	59
4.6	Discussão	60
5.	CONCLUSÃO	60
6.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61
	ANEXO A	67

SUMÁRIO DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação de vasculites pela conferência de Chapel Hill de 2013 (3)	14
Tabela 2- Incidência anual de GPA e PAM no mundo (19).	16
Tabela 3 – Comparação das manifestações clínicas de GPA e PAM (40,41).	20
Tabela 4 – Classificação do EUVAS para extensão de VAA (53).....	24
Tabela 5 – Esquema de desmame de glicocorticoide padrão e em dose reduzida (57).....	25
Tabela 6 – Ajuste posológico da ciclofosfamida para idade e função renal (60).....	27
Tabela 7 – Principais ensaios clínicos controlados e randomizados que avaliaram terapia de manutenção em VAA (19).	29
Tabela 8 - Estratégia PICO	33
Tabela 9 - Estratégia de busca - valor clínico (eficácia e segurança) de RTX para o tratamento de VAA ativa e grave com diagnóstico confirmado de GPA ou MPA.	35
Tabela 10 - Características dos ensaios clínicos incluídos na RSL.....	40
Tabela 11 - Resultados demonstrados pelos ensaios clínicos.	41
Tabela 12 - Características das revisões sistemáticas com metanálise em rede.....	43
Tabela 13 - Resultados das revisões sistemáticas com metanálise em rede.....	44
Tabela 14 – Avaliação da qualidade da evidência pela ferramenta GRADE	46
Tabela 15 – Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas e metanálise.....	47
Tabela 16 - Pergunta de pesquisa da avaliação econômica.	50
Tabela 17. Probabilidades de remissão por linha terapêutica	53
Tabela 18 - Probabilidade de ocorrência do evento adverso	53
Tabela 19 - Dados de utilidade utilizados na análise de custo-utilidade	53
Tabela 20 - Custo dos tratamentos	54
Tabela 21 - Custo dos eventos adversos	55
Tabela 22 - Resultado da avaliação de custo-utilidade	56
Tabela 23 - População elegível ao tratamento.....	58
Tabela 24 -Cenário base de impacto orçamentário	59
Tabela 25 -Cenário proposto 1 de impacto orçamentário	59
Tabela 26 -Impacto Orçamentário Ano a Ano– Cenário proposto e incremental	60
Tabela 27 - Estudos excluídos e razões de exclusão.....	67

SUMÁRIO DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos estudos	38
Figura 2 – Avaliação de risco de viés pela ferramenta RoB 2.0.	45
Figura 3 - Proporção de risco de viés dentre os estudos avaliados.....	46
Figura 4 -Estrutura do modelo econômico.....	52
Figura 5 - Gráfico de tornado da análise de sensibilidade determinística.....	56
Figura 6 - Plano de custo-efetividade incremental.....	57
Figura 7 - Curva de aceitabilidade da disposição a pagar.....	57

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

Sociedade Brasileira de Reumatologia recebeu apoio do Laboratório Roche para elaboração desse dossiê. Sem outros conflitos de interesse relacionados a essa submissão.

AWSS: Consultor Vitforpharma

GF: Consultor/palestras: Viforpharma, Sandoz, Boehringer

RMX: Consultor/palestras para laboratórios: Abbvie, Eli-Lilly, Janssen, Novartis, Pfizer, Roche

RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: Qual a eficácia e segurança do uso de RTX para o tratamento de indução de remissão dos pacientes com VAA ativa e grave, com diagnóstico confirmado de GPA ou MPA?

População-alvo: Pacientes adultos (≥ 18 anos) com diagnóstico confirmado de VAA (GPA ou MPA) ativa e grave.

Tecnologia: Rituximabe, MabThera®

Comparador: Ciclofosfamida

Delineamento de estudos elegíveis: os estudos elegíveis para avaliação da eficácia da tecnologia deste dossiê foram revisões sistemáticas com metanálise e ensaios clínicos de comparação direta com ciclofosfamida.

Processo de busca e análise de evidências científicas: a estratégia de busca direcionada à pergunta de estudo foi aplicada nas seguintes bases de dados: MEDLINE (Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos e Banco de Dados Médico dos Institutos Nacionais de Saúde, utilizando a interface PubMed), LILACS (Banco de Dados de Ciências da Saúde da América Latina e Caribe), CENTRAL (Registro Central Cochrane de Ensaios Controlados), Virtual Health Library – Bireme (BVS), SciELO (Scientific Electronic Library Online). Os termos de busca definidos foram adaptados conforme os requerimentos individuais de cada base de dados. O número total de artigos encontrados para cada pesquisa pode variar conforme a data de realização da pesquisa, neste caso, foi realizada em 05 de novembro de 2021. A triagem dos estudos por título, resumo e texto completo foi realizada de forma independente e cega por pares.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: foram incluídos para a análise e síntese dos dados 6 estudos, dentre eles quatro são ensaios clínicos randomizados com comparação direta com ciclofosfamida e duas revisões sistemáticas com metanálise em rede que realizou análises de comparação indireta com ciclofosfamida. Em termos de achados, os ensaios clínicos demonstraram não inferioridade de RTX em relação a ciclofosfamida, principalmente em pacientes em recidiva, para os desfechos de remissão completa e redução de glicocorticoide (em 6, 12 e 18 meses). Para os pacientes sem recidiva da doença, os desfechos de proporção de remissão completa e redução de glicocorticoides (6, 12 e 18 meses) não apresentaram diferença estatisticamente significativa em comparação com a ciclofosfamida. Apesar disso, observou-se que RTX apresentou numericamente maior proporção de pacientes em remissão completa e redução de glicocorticoide em 6, 12 e 18 meses, além de menor proporção de eventos adversos, tempo de remissão completa (12 e 18 meses) e incidência de sobrevida livre de recidiva.

Qualidade da evidência: as duas revisões sistemáticas com metanálise incluídas para análise deste dossiê apresentaram qualidade de evidências diferentes. Uma delas apresentou baixa qualidade devido a fragilidades metodológicas como ausência de seleção e extração de dados em pares, lista de estudos excluídos, avaliação de risco de viés dos estudos incluídos por uma ferramenta apropriada e discussão das

do impacto da heterogeneidade dos estudos no resultado. Por outro lado, a outra revisão sistemática incluída para avaliação apresentou uma qualidade de evidência alta e ausência de fragilidades metodológicas. A avaliação de risco de viés pela ferramenta RoB 2.0 indicou que dois estudos, referentes ao mesmo ensaio clínico randomizado, apresentaram baixo risco de viés geral. Um estudo apresentou alguma preocupação geral unicamente pelo domínio relativo a viés na aferição do desfecho. Por fim, um estudo apresentou preocupações metodológicas sendo classificado com alto risco de viés. A qualidade da evidência avaliada pela ferramenta GRADE foi julgada como baixa para o desfecho de eficácia clínica e, para o desfecho relacionado a segurança (proporção de eventos adversos, graves ou não), a qualidade da evidência foi julgada como moderada.

Avaliação Econômica: Rituximabe teve um custo incremental de R\$ 1.254,91 comparado a ciclofosfamida e um ganho 25 QALY resultando em RCEI de R\$ 5.085,49.

FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Tipo: Medicamento

Tecnologia: Rituximabe.

Apresentação: Solução para diluição para infusão. Caixa com 2 frascos com 10 mL cada (100 mg / 10 mL) ou caixa com 1 frasco com 50 mL (500 mg / 50 mL).

Fabricante: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Indicação aprovada na Anvisa: linfoma não Hodgkin, artrite reumatoide, leucemia linfóide crônica, granulomatose com poliangiite (Granulomatose de Wegener) e poliangiite microscópica (PAM) e pênfigo vulgar moderado a grave.

Indicação proposta: granulomatose com poliangiite (Granulomatose de Wegener) e poliangiite microscópica (PAM).

Posologia e forma de administração: MabThera® deve ser administrado por infusão intravenosa (IV) por meio de acesso exclusivo (a solução não deve ser misturada a outros medicamentos ou a outras soluções), em local com recursos disponíveis para ressuscitação e sob estrita supervisão de um médico experiente. Não administrar por via subcutânea ou como injeção intravenosa ou em bolus.

Patente: MabThera® (Rituximabe) teve sua patente registrada em 26 de junho de 1998 sob o número 101000548 com validade até junho de 2028.

Contraindicações: MabThera® subcutâneo 1.400 mg é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a rituximabe, a proteínas murinas, a hialuronidase ou a qualquer um dos seus excipientes. Infecções ativas e graves. Além disso, é contraindicado em pacientes em estado gravemente imunocomprometido.

Precauções: Para aumentar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial do produto administrado e o número do lote devem ser claramente registrados (ou declarados) no prontuário médico do paciente. O uso de MabThera® SC 1.400 mg não é recomendado como monoterapia em pacientes com linfoma folicular estágio III-IV que são quimioresistentes ou que estejam na segunda ou subsequente recaída após quimioterapia, uma vez que a segurança da administração subcutânea uma vez por semana não foi estabelecida. O uso de MabThera® pode estar associado com um aumento no risco de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP). MabThera® está associado a reações à infusão/administração que podem estar relacionadas à liberação de citocinas e/ou outros mediadores químicos. A síndrome de liberação de citocinas pode ser clinicamente indistinguível das reações de hipersensibilidade agudas. Foram relatadas reações anafiláticas e outras reações de hipersensibilidade após a administração intravenosa de proteínas a pacientes. Reações adicionais relatadas em alguns casos foram de infarto do miocárdio, fibrilação atrial, edema pulmonar e trombocitopenia aguda reversível, além de reações cutâneas.

Riscos associados: Gravidez: Categoria de risco na gravidez: C - este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Devido ao longo período de retenção do rituximabe em pacientes com depleção de células B, mulheres com potencial para engravidar deverão utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com MabThera® e por 12 meses após seu fim. Lactação: as mulheres não deverão amamentar durante o tratamento com MabThera® e por 12 meses após o término do tratamento. Capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas: não foram realizados estudos sobre os efeitos de MabThera® SC 1.400 mg na habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas, porém a atividade farmacológica e as reações adversas relatadas até o momento não indicam que esses efeitos devam ser esperados. Até o momento, não há informações de que MabThera® SC 1.400 mg possa causar *doping*.

Eventos adversos: os termos a seguir foram relatados como eventos adversos durante os estudos clínicos, mas foram relatados com uma incidência semelhante ou inferior nos braços com MabThera® em comparação com os braços de controle: hematotoxicidade, infecção neutropênica, infecção do trato urinário, distúrbio dos sentidos, pirexia. Foram relatados sinais e sintomas indicativos de uma reação relacionada à infusão em mais de 50% dos pacientes em estudos clínicos com MabThera® (via intravenosa) e eles foram predominantemente observados durante a primeira infusão, normalmente dentro da primeira à segunda hora. Esses sintomas consistem principalmente em febre, calafrios e tremores. Outros sintomas incluem rubor, angioedema, broncoespasmo, vômito, náusea, urticária/erupção cutânea, fadiga, cefaleia, irritação na garganta, rinite, prurido, dor, taquicardia, hipertensão, hipotensão, dispneia, dispepsia, astenia e características de síndrome de lise tumoral. Ocorreram reações graves relacionadas à infusão (como broncoespasmo e hipotensão) em até 12% dos casos. Em alguns casos foram relatadas reações adicionais de infarto do miocárdio, fibrilação atrial, edema pulmonar e trombocitopenia aguda reversível. Foram relatadas com frequência menor ou desconhecida exacerbações de condições cardíacas preexistentes, como angina pectoris ou insuficiência cardíaca congestiva ou distúrbios cardíacos graves (insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, fibrilação atrial), edema pulmonar, falência múltipla de órgãos, síndrome de lise tumoral, síndrome de liberação de citocinas, insuficiência renal e insuficiência respiratória. A incidência de sintomas relacionados à infusão reduziu substancialmente nas infusões intravenosas subsequentes e foi de < 1% dos pacientes no oitavo ciclo de tratamento com MabThera®.

1. INTRODUÇÃO

A vasculite é o termo que se refere à inflamação com ou sem necrose da parede de vasos sanguíneos. Vasos de qualquer tipo ou tamanho em qualquer órgão ou sistema podem ser afetados, o que resulta em grande variedade de sinais e sintomas (1). As vasculites podem ser classificadas de diferentes formas, de acordo com a etiologia (p.ex. primárias/idiopáticas ou secundárias a agentes etiológicos específicos), o mecanismo fisiopatológico (p.ex. vasculites granulomatosas, vasculites por deposição de imunocomplexos e vasculites associadas à produção de anticorpos anticitoplasma de neutrófilos) e a sua extensão (p.ex. vasculites sistêmicas ou de órgão único) (2); porém, na atualidade, as vasculites são classificadas principalmente baseadas no tamanho dos vasos predominantemente afetados (Tabela 1) (3).

Tabela 1 – Classificação de vasculites pela conferência de Chapel Hill de 2013 (3) .

Categorias	Vasculites
<i>Vasculites de vasos de grande calibre</i>	Arterite de Takayasu Arterite de células gigantes
<i>Vasculites de vasos de médio calibre</i>	Poliarterite nodosa Doença de Kawasaki
<i>Vasculites de vasos de pequeno calibre</i>	
Vasculites associadas ao ANCA	Granulomatose com poliangiite (Wegener) Poliangiite microscópica Granulomatose eosinofílica com poliangiite (Churg-Strauss)
Vasculites por imunocomplexos	Vasculite crioglobulinêmica Vasculite por IgA (Henoch-Schönlein) Urticária vasculite hipocomplementêmica (vasculite anti-C1q)
<i>Vasculites de vasos variáveis</i>	Doença de Behçet Síndrome de Cogan

Apesar das vasculites apresentarem poucos padrões histológicos de inflamação vascular, suas manifestações clínicas são multifacetadas e o diagnóstico das formas específicas de vasculite levam à necessidade de se combinar as manifestações clínicas com exames complementares específicos para se confirmar o

diagnóstico. É importante enfatizar o fato de diferentes vasculites apresentarem manifestações clínicas semelhantes, porém com prognósticos e tratamentos muito diferentes (1).

Após a descoberta inicial de anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) em 1982 (4) sua associação com a granulomatose de Wegener foi reconhecida em 1985 por van der Woude et al. (5) A denominação Vasculites Associadas ao ANCA (VAA) foi estabelecida como entidade distinta de outras vasculites a partir da Conferência de Chapel Hill de 1993, quando a poliangiíte microscópica (PAM) foi reconhecida como condição diferenciada da poliarterite nodosa e as três formas de VAA foram agrupadas como formas de vasculites sistêmicas com características semelhantes (6). As VAA são definidas como vasculites sistêmicas, necrosantes que acometem predominantemente pequenos vasos, têm caráter pauci-imune (i.e., pouco ou nenhum depósito de imunocomplexos em tecidos afetados), associadas à presença de ANCA. ANCA são anticorpos circulantes que têm a proteinase 3 (PR3) e a mieloperoxidase (MPO) como principais alvos antigênicos (PR3-ANCA e MPO-ANCA) (3).

As VAA incluem PAM, granulomatose com poliangiíte (GPA, anteriormente chamada de "granulomatose de Wegener") e granulomatose eosinofílica com poliangiíte (GEPA, anteriormente chamada de "síndrome de Churg-Strauss"). Os vasos envolvidos nas VAAs são tipicamente capilares, arteríolas e vênulas, mas pequenas artérias e veias também podem ser afetados (3).

O processo inflamatório e necrose na parede de vasos sanguíneos afetados pela vasculite pode resultar em seu enfraquecimento, levando à ruptura (por exemplo, causando hemorragia alveolar ou erupção purpúrica) ou pode levar à oclusão (por exemplo, causando infarto em tecidos irrigados), dando origem a uma ampla gama de sintomas clínicos e sinais, relacionados à resposta inflamatória sistêmica, lesão microvascular de órgão-alvo ou o efeito de massa resultante de inflamação granulomatosa (7). Portanto o tratamento das vasculites, incluindo as VAA, é de extrema importância para se prevenir dano irreversível, secundário ao processo vasculítico (7,8).

Diretrizes internacionais publicadas para o diagnóstico e tratamento de pacientes com VAA auxiliam à tomada de decisões na prática clínica (9,10). Entretanto, apesar da melhora notável no prognóstico das VAA nas últimas décadas, os efeitos globais em termos de mortalidade prematura, qualidade de vida (QOL) e custos econômico para a sociedade ainda são consideráveis. Ainda se faz necessário a realização de estudos para a melhor compreensão de diferentes aspectos desse grupo de doenças, como a história natural das VAA e descoberta de novos biomarcadores para o diagnóstico e, assim, poder designar de forma individualizada o melhor tratamento (11–13).

Na década passada, a terapia biológica passou a ser utilizada para o tratamento da GPA e MPA. Ensaios clínicos controlados e randomizados multicêntricos demonstraram os benefícios com a introdução do rituximabe, como alternativa à ciclofosfamida para a terapia de indução, em pacientes com manifestações

graves das duas doenças, minimizando os eventos adversos oriundos do uso recorrente de ciclofosfamida (14,15).

1.1 Epidemiologia da GPA e PAM

A GPA e a PAM cumprem a maioria das definições para "doença rara" e apresentam prevalência histórica estimada de 46-184 casos por milhão de indivíduos (16). Por serem doenças multissistêmicas, pacientes com GPA e PAM são acompanhados por diferentes especialidades clínicas, incluindo reumatologistas, nefrologistas, imunologistas clínicos e pneumologistas. De fato, estudos mais recentes relatam aumento nas taxas de prevalência das VAA para 300-421 casos por milhão de indivíduos, um aumento provavelmente explicado pela melhoria da sobrevida e dos métodos de investigação, propiciando diagnóstico e tratamento precoces (17,18).

Recentemente Kitching et al. (2020), publicaram uma revisão onde demonstraram a variação na incidência de VAA para diferentes regiões geográficas (Tabela 2). Observa-se diferenças entre os países quanto à predominância de GPA/PAM, com predomínio de GPA em algumas áreas dos Estados Unidos e da Europa, e predomínio de PAM no Japão. Essas diferenças podem ser explicadas por fatores ambientais e genéticos, mas também pelos dados coletados serem oriundos de estudos clínicos com diferentes critérios de inclusão e protocolos (19).

A GPA afeta principalmente países/regiões em que a população é predominantemente de ascendência europeia e raramente é observada em países/regiões do Leste Asiático. Em contraste, PAM predomina em países/regiões asiáticos, como China e Japão (20,21). Em segundo lugar, a incidência de GPA é influenciado pela latitude, pois a incidência é menor em direção ao equador (22,23). A disparidade na incidência entre etnias é ainda apoiada por estudos que examinam populações multiétnicas. Pesquisas na França e os EUA indicam incidência pelo menos duas vezes maior de GPA e PAM em populações caucasianas do que em outras etnias (24,25). Um estudo mais recente do Reino Unido apresentou achados semelhantes, mas isso foi explicado principalmente pela idade mais avançada da população caucasiana (26).

As taxas de incidência de PAM e GPA variam em diferentes países. Na Noruega, a incidência de PAM é de 10,4 por milhão de habitantes. No Norte da Europa, a GPA é mais frequente que a PAM, quando se compara com o sul europeu. Na China e no Japão, a PAM é mais frequente do que a GPA (27). Na América Latina, os estudos de prevalência e de incidência são escassos. No Peru, dentre as vasculites sistêmicas primárias estudadas, a PAM apresenta maior incidência (4,1/milhão de habitantes). Na Argentina, PAM e GPA apresentam incidência de 14,0 e 5,2/milhão, e prevalência de 9,0 e 7,4/milhão, respectivamente (28).

Tabela 2- Incidência anual de GPA e PAM no mundo (19).

Localidade	País	Incidência de GPA	Incidência de PAM
------------	------	-------------------	-------------------

		Casos/milhão	Casos/milhão
<i>Américas</i>			
Lima	Peru	0,5	4,0
Minnesota	Estados Unidos	13,0	16,0
Western Montana	Estados Unidos	9,1	1,25
Saskatchewan	Canadá	4,6	7,1
<i>Europa</i>			
Lugo	Espanha	3,0	7,9
Málaga	Espanha	2,1	3,4
Norwich	Reino Unido	11,3	5,9
Schleswig-Holstein	Alemanha	8,9	2,6
Lund	Suécia	9,8	10,1
Vilnius	Lituânia	2,1	3,0
Creta	Grécia	6,6	10,2
Edirne	Turquia	3,3	1,1
<i>Ásia e Oceania</i>			
Belém	Cisjordânia	4,1	2,3
Mayazaki	Japão	2,1	18,2
Território da capital australiana e estado de Nova Gales do Sul	Austrália	8,4	5,0

GPA – Granulomatose com poliangiíte; PAM – Poliangiíte microscópica.

GEPA é a VAA menos frequente e sua prevalência varia de 10 a 14 casos/milhão de indivíduos, enquanto sua incidência é estimada entre 0,11 e 2,66 casos/milhão de indivíduos por ano. VAA é raramente observada em crianças, sendo menos comum do que algumas outras formas de vasculite, incluindo doença de Kawasaki e vasculite por IgA (27).

Com relação à distribuição entre sexo feminino e masculino, na Europa observa-se uma discreta predominância das VAA no sexo masculino em relação ao feminino, com relação F:M (feminino:masculino) variando entre 1:1,07 e 1:1,48 (27). Ao contrário, estudos na América Latina têm relatado uma discreta predominância no sexo feminino (28). No Brasil, a relação (F:M) é de 1,5:1 na GPA, 1,1:1,0 na GEPA, e 1,8:1,0 na PAM (29). Com relação à idade, GPA e PAM são observadas, mais frequentemente, em indivíduos mais velhos, entre a 5ª e a 7ª décadas de vida (27). No Brasil, a média de idade ao diagnóstico da doença é de 41,9 anos para GPA, e de 47,6 anos para PAM (29).

No Brasil não existem estudos sobre a prevalência ou incidência das VAA. Contudo, um estudo recente avaliou a frequência e características demográficas dos pacientes com vasculites sistêmicas seguidos em hospitais terciários na Região Sudeste do Brasil. Neste estudo, a doença de Behçet (35% dos pacientes diagnosticados com qualquer vasculite) e arterite de Takayasu (26,4%) foram as formas mais frequentes de vasculite sistêmica encontradas em pacientes brasileiros, seguidas por GPA (16,2%). Por outro lado, a frequência de PAM (3,4%) foi considerada baixa em todos os serviços avaliados (29).

Até o momento, a prevalência e incidência das vasculites sistêmicas não são conhecidas no Brasil. O país é extenso e tem uma população heterogênea que compreende uma origem portuguesa entre negros e indígenas, frequentemente misturados como mulatos. Além disso, temos presentes no país as descendências de italianos e alemães que são mais frequentes nas regiões Sul e Sudeste do país, enquanto japoneses, coreanos, judeus, libaneses e descendentes de sírios vivem no Sudeste do Brasil, especialmente no estado de São Paulo (30). Portanto, diferenças significativas sobre a epidemiologia das vasculites sistêmicas podem ser encontradas em todo o Brasil.

1.2 Manifestações clínicas da GPA e PAM

As VAA são caracterizadas pela inflamação e necrose em vasos de pequeno calibre, que pode levar a disfunção de órgãos e tecidos afetados. Nas VAA, há produção de autoanticorpos, os ANCA, que têm especificidade para uma das proteínas presentes em grânulos de neutrófilos (PR3 ou MPO). Ambas as formas de vasculite podem envolver pequenos vasos sanguíneos em qualquer órgão ou tecido, mas a GPA também leva à inflamação granulomatosa e necrose em trato respiratório superior e inferior, sistema nervoso central e órbita (16). Mecanismos fisiopatológicos do processo vasculítico da GPA e PAM envolvem a pré ativação de neutrófilos, devido as altas concentrações de citocinas pró-inflamatórias circulantes, a expressão de PR3 ou de MPO na superfície de neutrófilos. O encontro do ANCA com o alvo antigênico (i.e., MPO ou PR3) na superfície de neutrófilos leva à sua ativação intravascular com degranulação, produção de espécies reativas de oxigênio e formação de NETs (*Neutrophil Extracellular Traps*). A ativação neutrofílica intravascular leva ao dano do endotélio e desencadeia o processo de vasculite e necrose em pequenos vasos. As anafilatoxinas como o C3a e C5a também têm importante papel na quimiotaxia de neutrófilos para os sítios inflamatórios em VAA (16,31).

As formas graves de VAA levam à ameaça à função de órgãos afetados ou risco à vida, embora apresentações menos graves também ocorram, elas são observadas em apenas um terço dos casos. GPA está predominantemente associado ao PR3-ANCA e suas características clínicas geralmente incluem doença nasossinusal, envolvimento do trato respiratório inferior com nódulos pulmonares e glomerulonefrite. A PAM é geralmente associada ao MPO-ANCA e suas principais características clínicas incluem glomerulonefrite, hemorragia alveolar ou doença pulmonar intersticial, neuropatia periférica, e vasculite cutânea, mas apenas com vasculite, sem inflamação granulomatosa (19,31,32).

1.2.1 Granulomatose com poliangiíte (GPA)

A GPA é caracterizada por inflamação granulomatosa com necrose, que geralmente envolve o trato respiratório e o desenvolvimento simultâneo de vasculite necrosante de pequenos vasos em diferentes órgãos e sistemas (31).

Sintomas constitucionais, como febre, fadiga, perda de peso, artralgias e mialgias, podem preceder o início da doença ou podem ser observados em fase de recidiva (33). O envolvimento sinonasal é o mais frequente, sendo observado em até 85% dos pacientes e se caracteriza por obstrução nasal; hiposmia ou anosmia; cacosmia (secundária à infecção por *S. aureus* ou *P. aeruginosa*); epífora (secundária ao acometimento do ducto nasolacrimal e canal lacrimal); hemorragia difusa da mucosa nasal, com formação de crostas e secreção purulenta; perfuração do septo nasal; deformidade nasal com o desenvolvimento de nariz em sela e acometimento dos seios paranasais por sinusite (34).

Manifestações otológicas são descritas em 19 a 61% dos pacientes com GPA, sendo a otite média serosa a manifestação mais comum. O envolvimento da orelha média pode se associar ao acometimento da cavidade mastoide, com o desenvolvimento de mastoidite (34). Outras manifestações otológicas incluem: perda auditiva neurosensorial, vertigens e paralisia do nervo facial (35).

O envolvimento das vias aéreas superiores é descrito em 15 a 55% dos pacientes e, em raras situações, pode ser a única apresentação da doença. Úlceras na traqueia e na laringe são encontradas em 25% dos pacientes, e estenose subglótica em 16% dos casos. Na estenose subglótica, os sintomas frequentemente relatados são dispneia, estridor e respiração ofegante e, em menos de 10% dos casos, observam-se sintomas de rouquidão e tosse (34).

O acometimento orbital ocorre em 45-50% dos pacientes com GPA e se caracteriza por proptose, epífora, diplopia, dor retro-orbitária de início súbito, eritema, edema palpebral ou diminuição da acuidade visual. Outras manifestações oftalmológicas incluem: dacrioadenite; dacriocistite; ptose palpebral; doença conjuntival; esclerite necrosante, nodular ou difusa; ceratite ulcerativa periférica; uveíte (geralmente acompanhando a esclerite ou a ceratite); retinite; coriorretinite; edema macular; descolamento exsudativo da retina e necrose retiniana (36).

Os principais sintomas apresentados por pacientes com GPA e envolvimento pulmonar são tosse, acompanhada ou não de hemoptise, dispneia e dor torácica. Do ponto de vista radiológico, as alterações mais frequentemente observadas são nódulos ou massas (70%) e opacidades difusas em vidro fosco ou consolidações (50%). Derrame pleural pode estar presente em 12-20% dos pacientes, uni ou bilateral (37). Outras manifestações do trato respiratório inferior incluem cavitações pulmonares, hemorragia pulmonar por capilarite alveolar e falência respiratória. Até um terço dos pacientes com GPA que apresentam nódulos pulmonares podem ser assintomáticos (35).

O envolvimento renal é caracterizado por hematúria, proteinúria, presença de cilindros celulares hemáticos no sedimento urinário, hipertensão arterial e alteração da função renal. As manifestações renais se devem à

glomerulonefrite necrosante segmentar e focal, pauci-imune, que em alguns casos, evolui com crescentes (35).

O envolvimento do sistema nervoso central é observado em 7-11% dos casos de GPA e as principais manifestações neurológicas incluem: paralisia de nervos cranianos (principalmente II, VI e VII pares) com disfunção oculomotora, cefaleia, paquimeningite hipertrófica, distúrbios visuais, e disfunção endócrina. O acometimento de artérias cerebrais de pequeno e médio calibre pode ocasionar isquemia ou hemorragia em diferentes territórios. O envolvimento do sistema nervoso periférico ocorre de forma mais branda e tardia na evolução da doença, podendo ocasionar mononeuropatias recorrentes, mononeurite múltipla ou polineuropatia simétrica, secundárias à isquemia causada pela inflamação de “*vasa nervorum*” (38).

No sistema cardiovascular, as principais manifestações da GPA são: aortite, doença vascular oclusiva, pericardite, derrame pericárdico, cardiomiopatia, doença valvar e isquemia coronariana. A insuficiência cardíaca pode ser a complicação final do envolvimento cardiovascular na GPA (35).

O envolvimento do trato gastrointestinal é menos frequente na GPA; porém, pode ter impacto no prognóstico com vasculite intestinal que pode levar ao abdome agudo por peritonite ou isquemia intestinal mesentérica (35).

1.2.2 Poliangiíte microscópica (PAM)

As manifestações clínicas da PAM envolvem múltiplos órgãos e sistemas, mas o rim e o pulmão são os mais acometidos. O quadro renal é semelhante ao da GPA com hematúria, proteinúria, cilindros hemáticos, hipertensão arterial e insuficiência renal. Na PAM, as alterações histopatológicas renais são semelhantes às da GPA. Entretanto, na PAM há maior frequência de glomerulonefrite rapidamente progressiva em comparação a outras formas de VAA. A PAM é importante causa de síndrome pulmão-rim na forma de glomerulonefrite e hemorragia alveolar. De fato, a hemorragia alveolar é a principal manifestação pulmonar da PAM, que ocorre em 25-55% dos pacientes (39). Outra manifestação pulmonar da PAM é a doença pulmonar intersticial, principalmente com o padrão de pneumonia intersticial usual (8,19).

Manifestações cutâneas ocorrem em até 60% dos pacientes com PAM e se caracterizam principalmente por púrpura palpável. As outras manifestações cutâneas da PAM são livedo reticular, nódulos subcutâneos, lesões urticariformes e úlceras cutâneas. As manifestações neurológicas são comuns na PAM e podem acometer até 72% dos pacientes, com nervos periféricos mais frequentemente acometidos em relação ao sistema nervoso central. Polineuropatia periférica e mononeurite múltipla são as principais manifestações neurológicas da PAM. O trato gastrointestinal pode ser acometido na forma de vasculite intestinal em até 58% dos casos, que se manifesta por dor abdominal, diarreia, distensão abdominal e hematoquezia (8,19). O Tabela 3 descreve as diferenças nas manifestações clínicas entre GPA e PAM.

Tabela 3 – Comparação das manifestações clínicas de GPA e PAM (40,41).

Manifestações	GPA (%)	Frequência	PAM (%)	Frequência
Otorrinolaringológicas	Rinossinusite, nariz em sela, perfuração de septo, otite média serosa, mastoidite, estenose subglótica, surdez neurossensorial	73-92%	--	--
Oculares	Inflamação orbitária, esclerite	15-52%	--	--
Pulmonares	Estenose brônquica, nódulos, massas, hemorragia alveolar	45-85%	Hemorragia alveolar, pneumopatia intersticial	25-55%
Renais	GN segmentar e focal necrosante	20-78%	GN segmentar e focal necrosante	80-100%
Neuropatia periférica	Polineuropatia periférica, mononeurite múltipla	15%	Polineuropatia periférica, mononeurite múltipla	37-72%
Cutâneas	Púrpura palpável, nódulos, livedo reticular, ulcerações	13-46%	Púrpura palpável, nódulos, livedo reticular, ulcerações	30-60%
Gastrointestinais	--	--	Vasculite intestinal	30-58%

GN – Glomerulonefrite; GPA – Granulomatose com poliangiíte; PAM – Poliangiíte microscópica.

1.3 Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde (CID-10)

- Granulomatose com poliangiíte (Granulomatose de Wegener) M31.3
- Poliangiíte microscópica M31.7

1.4 Diagnóstico

A confirmação do diagnóstico de GPA e de PAM, em pacientes com manifestações clínicas sugestivas, é necessária para o seguimento e tratamento a longo prazo. Atualmente, não há critérios de diagnóstico validados para as VAA, portanto o diagnóstico de GPA e PAM se baseia na confirmação histopatológica em órgãos ou tecidos acometidos e por testes sorológicos de ANCA (19).

O exame histopatológico de biópsia de órgãos acometidos de pacientes com VAA é o padrão ouro para o diagnóstico e a positividade é superior a 70%, sendo a melhor sensibilidade observada na biópsia renal e pulmonar a céu aberto (42,43). Contudo, em pacientes com GPA que apresentam manifestações de vias aéreas superiores, a biópsia desses sítios tem positividade que chega a 68,4% (44,45).

Na GPA, observam-se em biópsia de vias aéreas, órbita e paquimeninges: inflamação granulomatosa com granulomas malformados e células gigantes multinucleadas, necrose geográfica e infiltrado inflamatório misto, composto predominantemente por neutrófilos, inclusive com formação de microabscessos, seguidos por linfócitos, macrófagos, plasmócitos e, eventualmente, eosinófilos. Vasculite de vasos de pequeno calibre não é a alteração histopatológica dominante na biópsia desses sítios, mas também pode ser observada (19,45).

Em pacientes com GPA e PAM são observadas alterações tipo vasculite necrosante de pequenos vasos, como capilares, vênulas e arteríolas, em órgãos e tecidos, incluindo pele, nervo periférico e intestino. Na hemorragia alveolar, observa-se vasculite necrosante em septos alveolares com extravasamento de hemácias para os espaços alveolares. A ausência ou pequena quantidade de depósitos de imunoglobulinas e de complemento na parede de vasos acometidos, conduz a classificação das VAA como vasculites pauci-imunes (46).

Na biópsia renal de pacientes com GPA e PAM, observa-se glomerulonefrite segmentar e focal, necrosante e pauci-imune. Nos casos de maior gravidade, observa-se a glomerulonefrite crescêntica. Em pacientes com insuficiência renal, devido à glomerulonefrite da VAA, são observadas apenas alterações crônicas como esclerose glomerular e fibrose intersticial, com atrofia tubular. A classificação histopatológica da glomerulonefrite relacionada as VAA são baseadas nas seguintes categorias: focal ($\geq 50\%$ dos glomérulos normais), crescêntica ($\geq 50\%$ de glomérulos com crescentes celulares), mista (sem alterações histológicas predominantes) e esclerótica ($\geq 50\%$ dos glomérulos globalmente esclerosados). Essa classificação tem impacto no prognóstico renal, pois a forma focal tem menor frequência de evolução para insuficiência renal terminal em 5 anos (7%) comparada às formas esclerótica (50%), mista (39%) e crescêntica (24%). Apesar da forma crescêntica ter maior associação com o desenvolvimento de glomerulonefrite rapidamente progressiva, não houve impacto significativo no desenvolvimento de insuficiência renal terminal (47).

A pesquisa de ANCA também pode ser utilizada para a confirmação do diagnóstico de GPA e de PAM, principalmente em pacientes nos quais não se tem acesso ou há contraindicação para a realização de biópsia de tecido acometido. Esses anticorpos podem ser detectados pela técnica de imunofluorescência indireta (IFI) ou por ensaios de fase sólida [p.ex. *enzyme-linked Immuno assay* (ELISA) ou quimioiluminescência] (48).

A técnica de IFI para a pesquisa de ANCA utiliza lâminas com neutrófilos fixados no etanol e traz informações sobre positividade e títulos de anticorpos, sendo considerados positivos, exames que apresentam título de ANCA $\geq 1/40$. Além disso, o padrão da IFI traz a informação sobre especificidade de anticorpos e pode ser dividido em citoplasmático (C-ANCA), perinuclear (P-ANCA), atípico (A-ANCA) e atípico citoplasmático (49). Os padrões C-ANCA e P-ANCA se associam mais ao diagnóstico de VAA e à presença de anticorpos contra os antígenos PR3 e MPO, respectivamente. Apesar da associação não ser absoluta, na maioria dos casos, C-

ANCA e anticorpos anti-PR3 (PR3-ANCA) são associados à GPA, enquanto P-ANCA e anticorpos anti-MPO (MPO-ANCA) se associam à PAM. Outros padrões de ANCA não se associam ao diagnóstico de vasculites e podem ser observados em pacientes com doenças inflamatórias intestinais, hepatite autoimune, uso de drogas ilícitas e de alguns medicamentos. A detecção dos anticorpos anti-PR3 e anti-MPO é realizada pelas técnicas de ensaios de fase sólida, na maioria das vezes por ELISA (50).

Na GPA, a sensibilidade da pesquisa de ANCA é de 65-75% para PR3-ANCA e de 20-30% para MPO-ANCA, enquanto na PAM, MPO-ANCA é observado em 55-65% e PR3-ANCA em 20-30% dos casos (19). A especificidade do ANCA (i.e., PR3-ANCA e MPO-ANCA) tem relação com perfil genético e impacto na evolução de pacientes com VAA. A pesquisa de ANCA traz informações clínicas relevantes, além do próprio diagnóstico de VAA. Por exemplo, pacientes com PR3-ANCA apresentam maior frequência de recidivas de doença, maior frequência de envolvimento granulomatoso em vias aéreas superiores e melhor resposta ao uso do Rituximabe. Ao passo que pacientes com MPO-ANCA apresentam início de doença mais tardio, maior frequência de envolvimento renal e maior mortalidade. A frequência do PR3-ANCA é maior em países do norte da Europa e no Brasil, enquanto MPO-ANCA é mais frequente em orientais e em países do sul da Europa (19,48). O aumento dos títulos de ANCA ou a sua positividade após período de testes negativos se associam a um risco maior de recidivas da doença (51).

1.5 Critérios de inclusão

Serão incluídos nessa proposta de protocolo os pacientes com diagnóstico de GPA ou PAM, confirmado por biópsia de órgão acometido ou pela pesquisa de ANCA por IFI ou de PR3-ANCA/MPO-ANCA, que apresentem doença ativa com manifestações graves (i.e., risco à vida ou à função de órgãos vitais) em recidiva de doença, ou seja, BVAS ≥ 1 , que já tenham sido previamente tratados com ciclofosfamida ao diagnóstico.

1.6 Critérios de exclusão

Serão excluídos desse protocolo os pacientes com GPA ou PAM ao diagnóstico de doença, ainda virgens de tratamento com ciclofosfamida e aqueles pacientes com GPA e PAM que apresentam manifestações de doença sem gravidade.

1.7 Situações especiais

Indivíduos em fase reprodutiva e que apresentam GPA ou PAM com manifestações graves devem receber terapia de indução preferencialmente com rituximabe em relação à ciclofosfamida, para minimizar o risco de infertilidade.

Pacientes com GPA ou PAM que apresentam eventos adversos graves ou refratariedade à terapia de indução inicial com ciclofosfamida, e que apresentam manifestações graves da doença, são elegíveis à terapia de indução com rituximabe.

1.8 Tratamento

As condutas terapêuticas preconizadas nesta proposta de protocolo estão alinhadas com publicações sobre o tema e com as diretrizes de tratamento para VAA de especialistas (9,10,52). O acompanhamento dos pacientes com VAA deve ser multidisciplinar, envolvendo especialistas como otorrinolaringologistas, pneumologistas, nefrologistas, neurologistas e imunologistas clínicos.

Antes de iniciar a terapia para pacientes com VAA é necessário determinar se a doença se encontra em atividade e sua extensão, ou seja, detectar quais órgãos e sistemas foram acometidos. A classificação do EUVAS (*European Vasculitis Study Group* – Grupo de Estudo Europeu sobre Vasculites) categoriza extensão da doença em cinco subgrupos: doença localizada, doença sistêmica inicial, doença generalizada, doença grave e doença refratária (Tabela 4) (53).

Tabela 4 – Classificação do EUVAS para extensão de VAA (53).

Subgrupo clínico	Sintomas constitucionais	Status do ANCA	Comprometimento à função de órgão vital	Creatinina sérica (mg/dL)
Localizada	Não	Negativo	Não	<1,4mg/dL
Sistêmica inicial	Sim	Negativo ou positivo	Não	<1,4mg/dL
Generalizada	Sim	Positivo	Sim	<5,7mg/dL
Grave	Sim	Positivo	Falência orgânica e hipoxemia, se pulmonar	>5,7mg/dL
Refratária	Sim	Positivo ou negativo	Sim	Qualquer valor

Adaptado: Aniceto L, et al. (2014)(54)

No entanto, atualmente, recomenda-se tomar a decisão sobre o tratamento de VAA com base na presença ou não de manifestações graves, ou seja, com risco à vida ou de dano permanente a órgãos ⁽⁵⁾. As manifestações graves de VAA incluem envolvimento cardíaco, mononeurite múltipla, isquemia mesentérica, hemorragia pulmonar, glomerulonefrite, isquemia digital ou de membro, vasculite do sistema nervoso

central, doença orbitária e envolvimento meníngeo. A doença rinossinusal não erosiva, nódulos pulmonares não cavitados, artrite, miosite, envolvimento cutâneo não complicado, asma e sintomas constitucionais são manifestações não graves das VAA (9,10).

As principais medidas de desfechos para a avaliação da atividade das VAA são a terceira versão do BVAS (*Birmingham Vasculitis Activity Score*) e o BVAS-WG, adaptada para pacientes com GPA, enquanto o VDI (*Vasculitis Damage Index*) avalia o acúmulo de dano permanente (53,55,56).

O tratamento das 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 o acúmulo de dano permanente. Após alcançar a remissão, a terapia de manutenção é iniciada e o seu objetivo é prevenir recidivas da doença (52).

1.8.1 Terapia de indução

Uso de glicocorticoides

Para todos os pacientes com GPA e PAM que apresentam atividade de doença, é necessária a prescrição de glicocorticoides em altas doses, com prednisona ou prednisolona (0,5-1,0mg/Kg/dia) por uma a quatro semanas, com desmame gradual e individualizado (52). Um estudo recente avaliou o desmame rápido de prednisona, em comparação à forma convencional de desmame, e não observou diferenças em relação aos desfechos do estudo. Portanto, a redução na dose de diária de prednisona pode ser realizada de forma mais rápida, como descrito no Tabela 5 (57).

A pulsoterapia intravenosa (IV) com metilprednisolona 15 mg/kg/dia ou 0,5 a 1,0 g/dia por um a três dias no início do tratamento, pode ser prescrita em casos de maior gravidade, mas não há embasamento na literatura que apoie seu uso (53).

Tabela 5 – Esquema de desmame de glicocorticoide padrão e em dose reduzida (57).

Semana	Dose Padrão			Dose reduzida		
	<50kg	50-75kg	>75kg	<50kg	50-75kg	>75kg
	MTP IV	MTP IV	MTP IV	MTP IV	MTP IV	MTP IV
1	50	60	75	50	60	75
2	50	60	75	25	30	40
3-4	40	50	60	20	25	30

5-6	30	40	50	15	20	25
7-8	25	30	40	12,5	15	20
9-10	20	25	30	10	12,5	15
11-12	15	20	25	7,5	10	12,5
13-14	12,5	15	20	6	7,5	10
15-16	10	10	15	5	5	7,5
17-18	10	10	15	5	5	7,5
19-20	7,5	7,5	10	5	5	5
21-22	7,5	7,5	7,5	5	5	5
23-52	5	5	7,5	5	5	5
>52	A critério do médico					

MTP IV – Metilprednisolona intravenosa.

GPA ou PAM com doença grave

Pacientes com VAA classificados com doença generalizada e grave com risco à função de órgãos ou com doença com risco de morte, são elegíveis para terapia com ciclofosfamida por via oral ou IV ou com rituximabe, ambos em combinação com glicocorticoides (9,10).

O rituximabe é opção terapêutica na fase de indução para pacientes com GPA ou PAM que não apresentaram remissão completa com ciclofosfamida ou que apresentam doença recidivante com manifestações graves, principalmente entre os que já utilizaram ciclofosfamida previamente (19). O rituximabe que deve ser administrado por via IV, na dose de 375 mg/m² semanalmente por quatro semanas consecutivas ou no esquema de 2 doses de 1g/infusão com intervalo de 14 dias entre elas. O estudo RAVE avaliou a eficácia do rituximabe em comparação à ciclofosfamida, o rituximabe foi considerado não inferior à ciclofosfamida para a indução da remissão; porém, o rituximabe foi superior à ciclofosfamida em pacientes que apresentavam recidivas de doença (14). Além disso, em análise *post hoc* dos dados do estudo RAVE, o rituximabe se mostrou superior à ciclofosfamida nos pacientes com VAA que apresentavam anticorpos anti-PR3 (58). Portanto, o rituximabe deve ser indicado para terapia de indução, em pacientes que apresentem manifestações graves, em fases de recidiva da doença, principalmente quando os pacientes já apresentem dose cumulativa alta de ciclofosfamida, já que isso aumenta risco de toxicidade significativa, incluindo mielotoxicidade e risco aumentado de infecções graves e neoplasias. Outrossim, o rituximabe pode ser considerado, como primeira escolha na terapia de indução de pacientes com manifestações graves da VAA, mas que estejam em fase

reprodutiva e com desejo gestacional futuro, pois a ciclofosfamida apresenta como efeito colateral a infertilidade, tanto em homens quanto em mulheres (9,10,52).

A ciclofosfamida é a primeira opção na terapia de indução de pacientes com GPA ou PAM que apresentam manifestações graves da doença. Ela pode ser administrada via oral, na dose de 2 mg/kg/dia (máximo de 200 mg/dia) por 3 a 6 meses ou pelo esquema de pulsoterapia IV, na dose de 15 mg/kg (máximo de 1,2 g por pulso) administrada três vezes no primeiro mês com um intervalo de duas semanas. Após o primeiro mês, as infusões são realizadas a cada três semanas até o paciente atingir a remissão em 3 a 6 meses, quando se inicia a terapia de manutenção. A posologia da ciclofosfamida deve ser corrigida de acordo com a idade e a função renal (Tabela 6) (51,58). A via de administração oral apresenta, ao final do tempo de indução, maior dose cumulativa, comparada à via de administração IV (58). Entretanto, pacientes com VAA tratados com ciclofosfamida por via oral apresentaram menor risco de recidivas da doença a longo prazo, em comparação àqueles tratados por via IV (59).

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 submetidos à terapia de indução com doses altas de prednisona e ciclofosfamida ou rituximabe (52).

Tabela 6 – Ajuste posológico da ciclofosfamida para idade e função renal (60).

Idade (anos)	Creatinina sérica (1,7-3,4mg/dL)	Creatinina sérica (3,4-5,7mg/dL)
<60	15mg/kg	12,5mg/kg
60-70	12,5mg/kg	10mg/kg
>70	10mg/kg	7,5mg/kg

GPA e PAM que não apresentam manifestações graves

Pacientes com VAA que não apresentam manifestações com risco à vida ou de dano permanente de órgãos, denominados com doença localizada ou doença sistêmica inicial são elegíveis para a terapia de indução com metotrexato (MTX) ou micofenolato mofetil (MMF) (9,10).

Para essa situação, o metotrexato MTX deve ser a primeira escolha terapêutica. O MTX deve ser utilizado na dose de 20-25mg/semana, via oral ou parenteral (9). As doses devem ser reduzidas em 50% em pacientes com taxa de filtração glomerular (TFG) entre 30-50 mL/minuto, devendo ser evitado o uso com TFG abaixo de 30 mL/minuto. Para diminuir o risco de toxicidade, deve-se administrar ácido fólico, sendo sugerida a dose de 5 mg, uma vez por semana, 24-36 horas após a tomada do MTX (52). Em pacientes que apresentam intolerância gastrointestinal ou contraindicação ao uso do MTX, o MMF pode ser usado, na dose de até

1500mg, via oral, duas vezes ao dia. Entretanto, é recomendado que o MMF seja reservado para pacientes com menor risco de recidiva (anti- MPO positivo) (9).

É importante enfatizar que pacientes com GPA ou PAM que apresentem envolvimento meníngeo, doença retroorbitária, envolvimento cardíaco, envolvimento mesentérico, acometimento renal grave, mononeurite múltipla de início agudo ou hemorragia pulmonar com qualquer grau de gravidade não devem ser tratados com MTX ou MMF (10).

1.8.2 Terapia de manutenção

Os objetivos da terapia de manutenção na GPA e PAM são prevenir recidiva da doença, poupar o uso de glicocorticoides e evitar altas doses cumulativas de ciclofosfamida. Após o paciente atingir a remissão, deve ser instituída o tratamento de manutenção. A duração da terapia de manutenção deve ser individualizada, a maioria dos estudos a avaliou por 2 a 4 anos, mas pode ser estendida em pacientes com GPA, especialmente naqueles que apresentam PR3-ANCA e antecedente de múltiplas recidivas da doença.

Os imunossuppressores consagrados atualmente para a terapia de manutenção de GPA e PAM são o MTX, azatioprina (AZA) e o rituximabe. O Tabela 7 ilustra os principais estudos que avaliaram a terapia de manutenção em pacientes com GPA e PAM (19).

A AZA foi avaliada como terapia de manutenção comparada à ciclofosfamida e mostrou boa eficácia com menor efeitos colaterais. Deve ser utilizada na dose de 2mg/kg/dia, introduzido de forma para monitoramento de mielotoxicidade (61).

O MTX foi comparado à AZA em ensaio clínico randomizado controlado e mostrou-se equivalente à AZA na prevenção de recidivas da doença. Ele deve ser utilizado na dose de 20-25mg/semana via oral ou subcutânea. Evitar o seu uso em pacientes com insuficiência renal, devido ao maior risco de mielotoxicidade (62).

Outro medicamento já consagrado para o tratamento de manutenção dos pacientes com VAA é o rituximabe. Este fármaco foi comparado à AZA em ensaio clínico e se mostrou superior para prevenir recidivas de doença (63). Na literatura, há dois esquemas posológicos possíveis para a terapia de manutenção com rituximabe. O primeiro esquema de manutenção com rituximabe, protocolo MAINRITSAN, preconiza a administração de infusões de 500 mg na semana 0 e 2 e depois 500mg a cada 6 meses por pelo menos 2 anos. Vale enfatizar que a dose de 500mg nas semanas 0 e 2, só é indicada se a terapia de indução for realizada com ciclofosfamida, no caso de indução com rituximabe a infusão pode ser uma única de 500mg e não repetida em 2 semanas. No outro protocolo de administração de rituximabe como terapia de manutenção, utilizam-se biomarcadores para guiar a frequência de infusão de 500mg de rituximabe. Os pacientes devem ser avaliados a cada 3 meses para a positividade e títulos de ANCA e para a contagem de células CD19 no sangue

periférico. A positividade do ANCA, o aumento de seus títulos ou a volta de células CD19 ao sangue periférico indicam a infusão de 500mg de rituximabe (63,64). Dessa forma, pacientes com VAA recebem menor dose cumulativa de rituximabe comparados com pacientes que recebem 500mg em intervalo fixo de 6 meses, independente dos biomarcadores (64).

Tabela 7 – Principais ensaios clínicos controlados e randomizados que avaliaram terapia de manutenção em VAA (19).

Estudos	População	Intervenção	Resultados	Outros achados
Stegeman et al.	GPA em remissão	SMT-TMP vs. placebo em pacientes com terapia convencional	SMT-TMP reduziu recidivas em vias aéreas superiores	Menor número de infecções no grupo SMT-TMP
WGET	GPA em atividade	Etanercepte vs. placebo em pacientes com terapia convencional	Sem diferenças quanto à frequência de recidivas	6/89 pacientes tratados no grupo etanercepte desenvolveram tumores sólidos
CYCAZAREM	GPA ou PAM recém-diagnosticadas. Creatinina sérica < 500µ	Indução com CFA oral ou GC por 3-6 meses, depois CFA 1,5mg/kg vs. AZA por 12 meses	Sem diferenças quanto à frequência de recidivas	Recidivas mais frequentes em pacientes com GPA em comparação à PAM
Metzler et al.	GPA em remissão completa ou parcial	LEF vs. MTX	Maior frequência de recidivas no grupo MTX	Exclusão de 19% no grupo LEF 30mg/dia por eventos adversos
WEGENT	GPA ou PAM em remissão, inicialmente tratados com CFA e GC	AZA vs. MTX	Sem diferenças quanto à frequência de recidivas	Avaliação a longo prazo sem diferenças
IMPROVE	GPA ou PAM recém-diagnosticadas e em remissão	MMF vs. AZA	Recidivas mais frequentes no grupo MMF	Grupos semelhantes quanto a eventos adversos e redução de recidivas no longo prazo
REMAIN	GPA ou PAM em remissão 18-24 meses após diagnóstico	AZA por 48 meses vs. AZA por 24 meses	Maior risco de recidiva com retirada da AZA aos 24 meses	Maior frequência de eventos adversos no grupo da AZA por 48 meses
MAINRITSAN	GPA ou PAM em remissão após CFA e GC	RTX 500mg a cada 6 meses vs. AZA	Maior frequência de recidivas no grupo AZA	Frequência semelhante de eventos adversos Redução de recidivas com seguimento de longo prazo
MAINRITSAN2	GPA ou PAM em remissão	RTX a cada 6 meses vs. RTX de acordo com ANCA e células CD19*	Sem diferenças quanto à frequência de recidivas	Menor frequência de infusões no grupo RTX de acordo com ANCA e células CD19*
MAINRITSAN3	GPA ou PAM em remissão sustentada no 2º ano de terapia com RTX	Dois anos a mais de RTX vs. nenhuma terapia de manutenção	Recidivas de 4% no grupo RTX por 4 anos vs. 26% no grupo RTX por 2 anos	Sem diferenças quanto à frequência de eventos adversos
RITAZAREM	GPA ou PAM em remissão que foram induzidos com RTX após recidiva	RTX 1g a cada 4 meses vs. AZA	RTX superior à AZA na prevenção de recidivas	Sem diferenças quanto à frequência de eventos adversos
BREVAS	GPA ou PAM em remissão, 26 semanas após indução	Belimumab vs. placebo no tratamento com AZA e GC em baixas doses	Sem diferenças quanto à frequência de recidivas	Recrutamento inferior ao planejado

ANCA – Anticorpos anticitoplasma de neutrófilos; AZA – Azatioprina; GC – Glicocorticoides; GPA – Granulomatose com poliangiíte; LEF – Leflunomida; MMF – Micofenolato mofetil; MTX – Metotrexato; PAM – Poliangiíte microscópica; RTX – Rituximabe; SMT-TMP – Sulfametoxazol-trimetoprim.

O tempo de manutenção ainda não está bem definido. Atualmente consideramos fazer no mínimo por dois anos, mas alguns estudos ainda mostram números significantes de recidivas após esse período e que o aumento do tempo de tratamento reduz recidivas (19). Para a AZA e rituximabe, já há evidências que apontam para o menor risco de recidivas com a terapia de manutenção com duração de 4 anos, em comparação a 2 anos (65,66).

1.9 Fármacos

Os medicamentos incluídos neste Protocolo para o tratamento da GPA e PAM são:

1.9.1 Glicocorticoides

- Metilprednisolona (succinato) (intravenoso) frascos de 40, 125, 500 ou 1000mg
- Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg.
- Fosfato sódico de prednisolona: solução oral de 1 e 3 mg/ml.

1.9.2 Medicamentos modificadores do curso da doença –imunobiológicos

- Rituximabe: solução injetável de 10 mg/ml.

1.9.3 Imunossupressores

- Ciclofosfamida: frasco-ampola de 200 ou 1.000 mg* para administração IV e comprimidos de 25mg, 50mg e 100mg para uso VO.
- Metotrexato: comprimidos de 2,5 mg; solução injetável de 25 mg/ml.
- Micofenolato Mofetil: comprimidos de 500mg

1.9.4 Esquemas de administração

Os esquemas de administração dos fármacos usados no tratamento da GPA e PAM encontram-se listados a seguir.

Metotrexato (MTX)

Via de administração: VO ou IM

Posologia: 7,5–25 mg, 1x/semana

Rituximabe

Via de administração: IV

Posologia: 1.000 mg nos dias 0 e 14 ou 375mg/m² semanal em 4 semanas consecutivas.

Ciclofosfamida

Via de administração: IV ou VO

Posologia: dose IV 15mg/kg ou o esquema ilustrado no Quadro 6.

Micofenolato Mofetil

Via de administração: VO

Posologia: 2-3g/dia (dividido em 2-3 tomadas).

1.9.5 Contraindicações

Prednisona, prednisolona e metilprednisolona (succinato): hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes; tuberculose sem tratamento.

Metotrexato: hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes; tuberculose sem tratamento; infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico; infecção fúngica ameaçadora à vida; infecção por herpes zoster ativa; hepatites B ou C agudas; gestação, ou mulheres em idade fértil sem contracepção adequada, amamentação e concepção (homens e mulheres); elevação de aminotransferases/transaminases igual ou três vezes acima do limite superior da normalidade; taxa de depuração de creatinina inferior a 30 ml/min/1,73m² de superfície corporal na ausência de terapia dialítica crônica.

Micofenolato mofetil: hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes; tuberculose sem tratamento, infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico; infecção fúngica ameaçadora à vida; infecção por herpes zoster ativa; hepatites B ou C agudas, gestação ou mulheres em idade fértil sem contracepção adequada.

Ciclofosfamida: hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes; tuberculose sem tratamento, infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico; infecção fúngica ameaçadora à vida; infecção por herpes zoster ativa; hepatites B ou C agudas; cistite hemorrágica, gestação ou mulheres em idade fértil sem contracepção adequada.

Rituximabe: hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes; tuberculose sem tratamento; infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico; infecção fúngica ameaçadora à vida; infecção por herpes zoster ativa; leucoencefalopatia multifocal progressiva; hepatites B ou C agudas.

Contraindicações de uso durante a gravidez e lactação. Os imunossupressores MTX, ciclofosfamida e MMF são contraindicados na gravidez e lactação. O rituximabe não deve ser utilizado na gravidez e lactação, exceto sob orientação médica.

1.10 Monitorização durante a terapia

Pacientes com GPA e PAM que apresentam atividade de doença necessitam de acompanhamento regular com consultas mensais ou sob demanda. A cada consulta, deve-se aplicar o instrumento BVAS para avaliar atividade de doença e realizar exames laboratoriais para complementar a avaliação de atividade de doença e verificar toxicidade da terapia. Após a remissão ser alcançada, ou seja, BVAS = 0, a frequência das avaliações médicas e dos exames laboratoriais pode ser reduzida, mas deve-se manter monitoração da doença para detectar recidivas. Não há perspectiva de alta para pacientes com GPA ou PAM, pois não há perspectiva de cura e recidivas podem ocorrer muitos anos após o diagnóstico (19).

1.11 Prognóstico

O tratamento imunossupressor e o diagnóstico mais precoce são fatores associados a melhor controle da doença e diminuição da mortalidade nos últimos anos. A taxa de sobrevida em 5 anos é de 70 a 80 %, e provavelmente está subindo progressivamente (67). Entretanto, a mortalidade no primeiro ano pode chegar até 15% na GPA e PAM, sendo maior na GPA (68). Os fatores associados a pior prognóstico nas VAA foram maior idade, gravidade da disfunção renal, hemorragia pulmonar e alta atividade da doença medida pelo BVAS (67).

Em recente estudo analisando a causa de óbito de pacientes dos Estados Unidos no período de 1999 a 2017, os autores demonstraram uma diminuição na mortalidade em 1,6% ao ano. A mortalidade cresceu com a idade do paciente ao diagnóstico e foi maior na faixa de 75 a 84 anos. Além disso, houve mais óbitos nos homens e naqueles pacientes classificados como não hispânicos (68). Em estudo comparando o prognóstico entre diferentes regiões do mundo, a sobrevida foi maior nos EUA, Europa e América Latina. Entretanto, na Oceania a mortalidade foi maior (69).

Em relação ao prognóstico renal, o risco de evolução para doença renal crônica ou óbito apresentou diminuição no período entre 1985 e 2009, mas o número de recidivas continuou o mesmo. Os achados de gravidade da biópsia renal também estão correlacionados com pior prognóstico (70). Outros fatores, que incluem infecção, efeitos colaterais do tratamento (glicocorticoides e imunossupressores) e o dano crônico avaliado pelo VDI também sinalizam pior prognóstico na GPA e PAM (67,68,70).

2. REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

2.1 Objetivo da Revisão Sistemática de Literatura

Esta revisão sistemática de literatura (RLS) teve por objetivo identificar as principais evidências relacionadas à eficácia e segurança do Rituximabe (RTX) para terapia de indução de remissão dos pacientes com diagnóstico recente e para os casos de recidiva de vasculites associadas ao anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos (VAA), classificados como granulomatose com poliangéite (GPA) ou poliangéite microscópica (MPA), ativa e grave.

2.2 Metodologia

2.2.1 Estratégia de busca

O acrônimo PICO-S (*Patient, Intervention, Comparator, Outcome and Study Design*) indicado na **Tabela 8** descreve a pergunta de estudo e estratégia que foi utilizada na identificação das evidências relevantes para os objetivos do estudo (71,72).

Tabela 8 - Estratégia PICO

P	Pacientes adultos (≥ 18 anos) com diagnóstico confirmado de VAA (GPA ou MPA) ativa e grave
I	Rituximabe
C	Ciclofosfamida
O	Desfecho primário: <u>Eficácia</u> - Remissão completa medido através da pontuação de <i>Birmingham Vasculitis Activity Score</i> (BVAS), BVAS/WG (para GPA) ou BVAS v3 - Redução da dose (<i>reduced-dose</i>) de glicocorticoide em 6 meses Desfecho secundário: <u>Segurança</u> - Proporção de EAs - Proporção de EAs graves - Proporção de descontinuação do tratamento devido aos EAs
S	Revisões Sistemática com Metanálise Ensaio clínico de comparação direta com ciclofosfamida

VAA: vasculites associadas a anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos; GPA: granulomatose com poliangéite; MPA: poliangéite microscópica; EAs: eventos adversos.

Pergunta de Pesquisa: Qual a eficácia e segurança do uso de RTX para o tratamento de indução de remissão dos pacientes com VAA ativa, com diagnóstico confirmado de GPA ou MPA?

2.2.2 Critérios de elegibilidade

Critérios de inclusão:

A metodologia deste documento está baseada nas Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos de 2021.

- Adultos (idade ≥ 18 anos);
- Revisões sistemática com metanálise (RSL com MA) que demonstrem os desfechos de interesse (eficácia e segurança) relacionados ao RTX com comparação direta ou indireta com ciclofosfamida em terapia de indução de remissão e terapia de indução com recidiva em pacientes com VAA (GPA ou MPA);
- Em ausência de RSL com MA, serão incluídos ensaios clínicos de comparação terapêutica direta com ciclofosfamida;
- Publicações completas em inglês, português e espanhol;
- Todos os estudos referentes ao assunto desde a primeira publicação até o dia 05 de novembro de 2021.

Critérios de exclusão:

- Indivíduos com idade inferior a 18 anos.
- Estudos que demonstram desfechos não relacionados a RTX e a doença de interesse;
- Estudos de comparação direta ou indireta entre RTX e outros agentes biológicos;
- Estudos observacionais, ensaios clínicos de comparação com placebo, estudos de caso ou série de casos, estudos em animais, artigos de opinião e/ou comentários, protocolos de pesquisa e/ou estudos piloto com ausência de resultados, resumos de congressos e/ou conferências;
- Estudos com indisponibilidade de leitura do artigo completo.

2.2.3 Bases de dados utilizadas

A estratégia de busca direcionada à pergunta de estudo foi aplicada nas seguintes bases de dados:

- MEDLINE: Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos e Banco de Dados Médico dos Institutos Nacionais de Saúde, utilizando a interface PubMed;
- LILACS: Banco de Dados de Ciências da Saúde da América Latina e Caribe;
- CENTRAL: Registro Central Cochrane de Ensaios Controlados;
- Virtual Health Library - Bireme - BVS;
- SciELO (Scientific Electronic Library Online).

A metodologia deste documento está baseada nas Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos de 2021.

A metodologia deste documento está baseada nas Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos de 2021.

2.3 Resultados e síntese das evidências

A RSL deste dossiê contemplou estudos desde a primeira publicação até 05 de novembro de 2021. Como busca ativa, artigos relevantes das listas de referência dos artigos incluídos, bem como de revisões sistemáticas e metanálise, também foram avaliados para elegibilidade. A seleção dos estudos foi realizada de forma independente e cega por dois autores (RBG e JB). Quaisquer discrepâncias foram resolvidas por consenso entre RBG, JB e RP.

A RSL contemplou 778 estudos após a remoção dos estudos duplicados. Em uma avaliação preliminar de elegibilidade (título e resumo), foram excluídos 758 estudos. Em posterior análise mais detalhada (estudos na íntegra), foram excluídos 20 estudos pelos seguintes motivos: intervenção incorreta (n=1), desenho do estudo incorreto (n=11), resultados já publicados (duplicidade de achados) (n=1) e estudo com acesso indisponível (n=1). Ao final, 6 estudos atenderam aos critérios de inclusão e foram selecionados para a síntese dos dados (Figura 1).

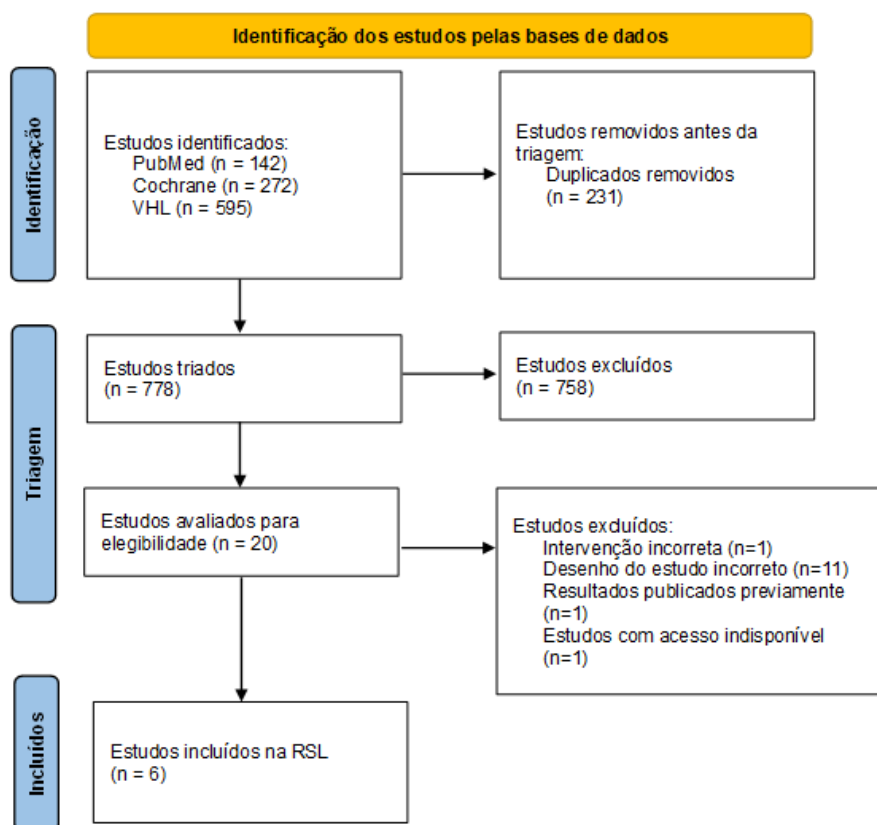


Figura 1 - Fluxograma de seleção dos estudos

Destes estudos incluídos, quatro são ensaios clínicos randomizados com comparação direta com ciclofosfamida: dois estudos denominados RAVE (14,74) e dois estudos denominados RITUXVAS (15,75). Além desses ensaios clínicos, também foram incluídas duas revisões sistemáticas com metanálise em rede (76,77) que realizou análises de comparação indireta com ciclofosfamida. Os achados reportados a seguir estão demonstrados nas Tabelas 10 a 13.

Os desfechos de interesse foram expressos por proporção de remissão completa e redução de glicocorticoide em 6 meses, recidiva em 6, 12, 18 e 48 meses, tempo de remissão completa em 12 e 18 meses, remissão sustentada em 6, 12 e 18 meses, sobrevida livre de recidiva e eventos adversos. O tamanho do efeito das comparações entre RTX e Ciclofosfamida foram expressos por valores de p e *odds ratio* (OR).

As variáveis extraídas e síntese dos dados para esta RSL foram baseadas nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos (8) e Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) Statement (9).

Foram incluídos para análise das evidências desta RSL um total de 132 pacientes em uso de RTX e 109 pacientes em uso de ciclofosfamida, com média de idade acima de 50 anos. Estes pacientes eram em

sua maioria homens e diagnosticados com GPA. Os estudos incluídos demonstraram achados de um período de 6 a 48 meses com doses de RTX de 375 mg/m² (4 doses, sendo 1 por semana) da área de superfície corporal (ASC) e ciclofosfamida de 2 mg/kg/dia (Tabela 10 e 12).

Em termos de achados, os ensaios clínicos demonstraram não inferioridade de RTX em relação a ciclofosfamida, principalmente em pacientes em recidiva, para o desfecho de remissão completa (6, 12 e 18 meses), definido como definido como pontuação igual a zero da escala *Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis* (BVAS/WG = 0) e descontinuação completa do uso de prednisona no 6º mês de acompanhamento. O estudo que demonstrou evidência mais convincente de não-inferioridade entre RTX e ciclofosfamida (Stone, 2010), com diferença de 11% na proporção de pacientes atingindo o desfecho primário ($p < 0.001$), também identificou tendência de superioridade a favor de RTX (diferença absoluta, 11% [IC 95%: -3,2 a 24,3%; $p = 0.09$]). Os demais desfechos de interesse demonstraram ausência de diferença estatisticamente significativa. Apesar disso, observou-se que RTX apresentou maior proporção de pacientes em remissão completa e redução de glicocorticoide em 6, 12 e 18 meses, além de menor proporção de eventos adversos, tempo de remissão completa (12 e 18 meses) e incidência de sobrevida livre de recidiva (Tabela 11).

Em relação aos achados demonstrados nas revisões sistemáticas com metanálise em rede, observou-se resultados positivos e eficazes em pacientes em uso de RTX em comparação a ciclofosfamida (Tabela 13). Assim como nos ensaios clínicos, a eficácia de RTX foi superior a ciclofosfamida principalmente em pacientes em recidiva, demonstrando resultados positivos e significantes para o desfecho de remissão sustentada em 6 e 12 meses. Para o desfecho de remissão sustentada sem uso de glicocorticoide em 6, 12 e 18 meses, o efeito de RTX foi não inferior ao de ciclofosfamida. Além disso, RTX foi posicionado como melhor terapia para atingir remissão e mais segura, com menor incidência de eventos adversos graves em comparação a ciclofosfamida.

Tabela 10 - Características dos ensaios clínicos incluídos na RSL.

Autor, ano	Delineamento do estudo	Local	Número de participantes (n)	População	Tecnologia avaliada vs. comparador	Dosagem/frequência/duração
Stone et al., 2010 (14)	RAVE: Ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, duplo simulado, de não inferioridade	Multicêntrico - Estados Unidos	RTX = 99 CICLO = 98	24% tiveram diagnóstico de MPA e 75% de GPA. Aproximadamente 49% dos pacientes em ambos os grupos tiveram um novo diagnóstico recente. A média ($\pm$ SD) dos BVAS/WG na entrada foram $8,5 \pm 3,2$ no grupo RTX e $8,2 \pm 3,2$ no grupo CICLO.	RTX vs. CICLO	RTX: IV de 375 mg/m ² ASC (1x/semana - 4 semanas) CICLO: 2 mg/kg/dia e ajustado para insuficiência renal Duração: 6 meses
Specks et al., 2013 (74)	RAVE: Ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, duplo simulado, de não inferioridade	Multicêntrico - Estados Unidos	RTX = 99 CICLO = 98	24% tiveram diagnóstico de MPA e 75% de GPA. Aproximadamente 49% dos pacientes em ambos os grupos tiveram um novo diagnóstico. A média ($\pm$ SD) dos BVAS/WG na entrada foram $8,5 \pm 3,2$ no grupo RTX e $8,2 \pm 3,2$ no grupo CICLO.	RTX vs. CICLO	RTX: IV de 375 mg/m ² ASC (1x/semana - 4 semanas) CICLO: 2 mg/kg/dia e ajustado para insuficiência renal Duração: 12 e 18 meses
Jones et al., 2010 (15) e 2015 (75)	RITUXVAS: Ensaio clínico aberto, de dois grupos, de desenho paralelo, randomizado	8 centros na Europa e Austrália	RTX = 33 CICLO = 11	Pacientes com vasculite associada a ANCA grave recentemente diagnosticada, com envolvimento renal, com mediana de idade de 68 anos, 52% de homens, mediana de BVAS de 19.	RTX vs. CICLO	RTX: IV 375 mg/m ² ASC (1x/semana - 4 semanas) + CICLO IV 15 mg/kg com a 1ª e 3ª infusões de RTX, e e não recebeu AZA para manutenção da remissão CICLO: IV quizenal nas primeiras 3 doses e, a seguir, a cada 3 semanas até que a remissão estável fosse alcançada (mínimo 6, máximo 10 doses) por 3 a 6 meses, seguido por AZA oral (2mg/kg/dia) após a retirada da CICLO como terapia de manutenção de remissão Ambos os grupos tiveram reduções de dose de ciclofosfamida para idade ≥ 60 anos e função renal (creatinina $> 300\mu\text{mol/l}$ (3,4 mg/dl)) Duração: 12 e 24 meses

RTX: Rituximabe; CICLO: Ciclofosfamida; AZA: Azatioprina; MPA: poliangeíte microscópica; GPA: granulomatose de Wegener; BVAS/WG: Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis; ASC: área de superfície corporal; IV: intravenoso; SD: desvio padrão

Tabela 11 - Resultados demonstrados pelos ensaios clínicos.

Autor, ano	Delineamento do estudo	Tecnologia avaliada vs. comparador	Desfechos	Medida do desfecho	Resultados por braço	Tamanho do efeito	Direção do efeito
Stone et al., 2010	RAVE: Ensaio multicêntrico, randomizado, duplo-cego, duplo simulado, de não inferioridade	RTX vs. CICLO	Remissão completa* e redução de prednisona em 6 meses	Proporção (%)	RTX = 64 CICLO = 53	95% IC = -3.2, 24.3 p = 0.09 para superioridade p < 0.001 para não-inferioridade	RTX é não-inferior a CICLO. Em análise de superioridade, apesar de não ter sido estatisticamente significativa, houve tendência favorável à RTX.
			Pacientes com recidiva da doença início do estudo Remissão completa* e redução de prednisona em 6 meses	Proporção (%)	RTX = 67 CICLO = 42	p = 0.01	Favorece RTX
			Pacientes com recidiva da doença início do estudo Recidiva grave em 6 meses	Número de eventos	RTX = 1 CICLO = 9	Taxa por participante-mês: RTX = 0.004 CICLO = 0.034 p = 0.02	Favorece RTX
			EAs	Número de eventos	RTX = 1035 CICLO = 1016	NR	Não reportado análise estatística
			EAs grau 3 ou EAs graves	Número de eventos	RTX = 79 CICLO = 78	NR	Não reportado análise estatística
Specks et al., 2013	RAVE: Ensaio multicêntrico, randomizado, duplo-cego, duplo simulado, de não inferioridade	RTX vs. CICLO	Remissão completa* e redução de prednisona em 12 meses	Proporção (%)	RTX = 47 CICLO = 39	Difference = 9% (95% IC: -5, 22) p = 0.22	Sem diferenças estatisticamente significantes
			Pacientes com recidiva da doença início do estudo Remissão completa* e redução de prednisona em 12 meses	Proporção (%)	RTX = 49 CICLO = 24	Difference = 25% (95% IC: 7, 43) p = 0.009	Tendência a favorecer RTX
			Pacientes com recidiva da doença início do estudo Recidiva grave em 12 meses	Número de eventos	RTX = 7 CICLO = 15	Taxa por participante-mês: RTX = 0.014 CICLO = 0.033 p = 0.03	Favorece RTX
			Remissão completa* e redução de prednisona em 18 meses	Proporção (%)	RTX = 39 CICLO = 33	Difference = 7% (95% IC: -7, 20) p = 0.32	Sem diferenças estatisticamente significantes

			Pacientes com recidiva da doença início do estudo Remissão completa* e redução de prednisona em 18 meses	Proporção (%)	RTX = 37 CICLO = 20	Difference = 17% (95% IC: 0, 34) p = 0.06	Tendência a favorecer RTX
			Pacientes com recidiva da doença início do estudo Recidiva grave em 18 meses	Número de eventos	RTX = 13 CICLO = 17	Taxa por participante-mês: RTX = 0.018 CICLO = 0.027 p = 0.19	Sem diferenças estatisticamente significantes
			Tempo de remissão completa** em 18 meses	Média, SD (dias)	RTX = 183 (43.3) CICLO = 204 (65.7)	p = 0.09	Sem diferenças estatisticamente significantes
			EAs	Taxa (eventos per participante-mês)	RTX = 0.54 CICLO = 0.56	p = 0.38	Sem diferenças estatisticamente significantes
			EAs graves	Taxa (eventos per participante-mês)	RTX = 0.03 CICLO = 0.03	p = 0.43	Sem diferenças estatisticamente significantes
Jones et al., 2010 e 2015	RITUXVAS: Ensaio clínico aberto, de dois grupos, de desenho paralelo, randomizado	RTX vs. CICLO	Tempo de remissão completa* em 12 meses	Mediana, IQR (dias)	RTX = 90 (79 - 112) CICLO = 94 (91 - 100)	p = 0.87	Sem diferenças estatisticamente significantes
			SLR e DREF	Incidência cumulativa	RTX = 58 CICLO = 73	p = 0.37	Sem diferenças estatisticamente significantes
			EAs graves	Proporção (%)	RTX = 42 CICLO = 36	NR	Não reportado análise estatística

RTX: Rituximabe; CICLO: Ciclofosfamida; IC = Intervalo de confiança; EAs: eventos adversos; IQR: interquartile range; SLR: sobrevida livre de recidiva; DREF: doença renal em estágio final

*Remissão completa: BVAS/WG=0 e dose de prednisona = 0 mg/dia

**Tempo de remissão completa: primeiro registro de BVAS = 0.

Tabela 12 - Características das revisões sistemáticas com metanálise em rede.

Autor, ano	Local	Número de participantes (n)	População	Tecnologia avaliada vs. comparador	Dosagem/frequência/duração
Springer et al., 2021 (76)	Estados Unidos	731 estudos para todos os tipos de terapias	Pacientes adultos, ≥ 18 anos de idade, que se apresentassem em ambientes hospitalares ou ambulatoriais com suspeita ou confirmação de GPA/MPA ativa e grave	RTX vs. CICLO	RTX: IV de 375 mg/m ² ASC (1x/semana - 4 semanas) CICLO Oral: 2 mg/kg/dia IV: 15 mg/kg quinzenal x 3 doses Duração: 6 e 12 meses
Lee et al., 2021 (77)	Koreia	RTX vs. CICLO = 2 ensaios clínicos de comparação direta	Pacientes adultos, ≥ 18 anos de idade, que se apresentassem em ambientes hospitalares ou ambulatoriais com suspeita ou confirmação de GPA/MPA ativa e grave	RTX vs. CICLO	RTX: IV de 375 mg/m ² ASC (1x/semana - 4 semanas) CICLO Oral: 2 mg/kg/dia IV: 15 mg/kg quinzenal x 3 doses Duração: 6, 18 e 48 meses

IV: intravenoso; MPA: poliangeíte microscópica; GPA: granulomatose de Wegener

Tabela 13 - Resultados das revisões sistemáticas com metanálise em rede.

Autor, ano	Tecnologia avaliada vs. comparador	Desfechos	Resultados por braço	Tamanho do efeito (IC 95%)	Direção do efeito
Springer et al., 2021	RTX vs. CICLO	Remissão sustentada em 6 meses sem uso de glicocorticoides	RTX vs. CICLO	OR = 1.55 (0.88, 2.74)	RTX = não inferior a CICLO
		Remissão sustentada em 12 meses sem uso de glicocorticoides	RTX vs. CICLO	OR = 1.43 (0.81, 2.51)	RTX = não inferior a CICLO
		Remissão sustentada em 18 meses sem uso de glicocorticoides	RTX vs. CICLO	OR = 1.34 (0.75, 2.40)	RTX = não inferior a CICLO
		Remissão sustentada em 6 meses em pacientes em recidiva	RTX vs. CICLO	OR = 2.76 (1.23, 6.20)	Superioridade de RTX
		Remissão sustentada em 12 meses em pacientes em recidiva	RTX vs. CICLO	OR = 3.04 (1.30, 7.12)	Superioridade de RTX
		EAs graves	RTX vs. CICLO	OR = 1.21 (0.69, 2.15)	Sem diferenças estatisticamente significantes
Lee et al., 2021	RTX vs. CICLO	Remissão em 6 meses	RTX vs. CICLO	OR = 1.41 (0.84 - 2.42)	Tendência para maior chance de remissão em RTX
		Recidiva em 18 e 48 meses	CICLO vs. RTX	OR = 0.81 (0.42 - 1.50)	CICLO tendeu a ter uma menor taxa de recaída
		EAs graves	RTX vs. CICLO	OR = 0.97 (0.57 - 1.66)	Tendência em favorecer CICLO
		Remissão em 6 meses	RTX	SUCRA = 0.797	RTX tem a probabilidade de ser a melhor terapia relacionada à remissão
			CICLO	SUCRA = 0.166	
		Recidiva em 18 e 48 meses	RTX	SUCRA = 0.421	CICLO tem a maior probabilidade de ser uma terapia melhor em desfecho de recidiva
			CICLO	SUCRA = 0.818	
		EAs graves	RTX	SUCRA = 0.651	RTX foi o tratamento mais provável de ser seguro, com menor incidência de EAs graves
			CICLO	SUCRA = 0.626	

RTX: Rituximabe; CICLO: ciclofosfamida; OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança; EAs: eventos adversos; SUCRA: Surface Under the Cumulative Ranking.

2.3.1 Análise de qualidade de estudo

A avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas será realizada através da ferramenta AMSTAR-2 (Assessment of Multiple Systematic Reviews) (78) e as avaliações dos ensaios clínicos pelas ferramentas Risk of bias of randomized trials (RoB 2.0) e GRADE (79–81).

2.4 Avaliação da qualidade da evidência

2.4.1 RoB 2.0

Dois estudos, referentes ao mesmo ensaio clínico randomizado, apresentaram baixo risco de viés geral (15,75) de acordo com a análise de risco de viés pelo instrumento RoB 2. Um estudo apresentou alguma preocupação geral (14) unicamente pelo domínio relativo a viés na aferição do desfecho, uma vez que não foi descrito cegamento a nível dos investigadores encarregados de aferir e/ou adjudicar os desfechos de interesse. O estudo que mais apresentou preocupações foi o de Specks et al. (2013) (74), com indícios de falhas metodológicas nos domínios relacionados a viés no processo de aleatorização, viés devido a dados faltantes do desfecho, e viés na aferição do desfecho. A figura 2 apresenta o risco de viés de cada estudo, enquanto a figura 3 apresenta a proporção de julgamentos de risco de viés, para cada domínio e geral, dentre os 4 estudos avaliados.

		Risk of bias domains				
		D1	D2	D3	D4	D5
Study	Stone, 2010					
	Jones, 2010					
	Specks, 2013					
	Jones, 2015					
		Overall				

Domains:

D1: Bias arising from the randomization process.

D2: Bias due to deviations from intended intervention.

D3: Bias due to missing outcome data.

D4: Bias in measurement of the outcome.

D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement

High

Some concerns

Low

Figura 2 – Avaliação de risco de viés pela ferramenta RoB 2.0.

A metodologia deste documento está baseada nas Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Pareces Técnico-Científicos de 2021.

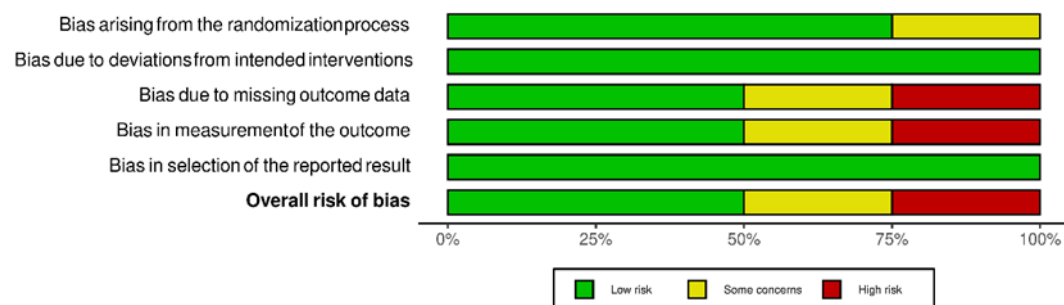


Figura 3 - Proporção de risco de viés dentre os estudos avaliados

2.4.2 GRADE

O Sumário dos achados (Tabela 14) apresenta a avaliação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE. A qualidade da evidência foi julgada como baixa para o desfecho de eficácia clínica, com preocupações em relação ao risco de viés dos estudos primários (especialmente pelo estudo que sugere não-inferioridade ter sido julgado como apresentando alguma preocupação) e imprecisão pelo baixo número de participantes incluídos ao total, gerando amplos intervalos de confiança. Para o desfecho relacionado a segurança (proporção de eventos adversos, graves ou não), a qualidade da evidência foi julgada como moderada, com preocupações apenas em relação ao risco de viés.

Tabela 14 – Avaliação da qualidade da evidência pela ferramenta GRADE

População: pacientes adultos (≥18 anos) com diagnóstico confirmado de VAA (GPA ou MPA) ativa e grave Intervenção: Rituximabe Comparação: Ciclofosfamida Delineamento: ensaios clínicos randomizados					
Desfechos	Nº de participantes (Nº de estudos)	Estudos incluídos	Efeito	Qualidade da evidência (GRADE)	Interpretação

Remissão completa	241 (2)	Stone, 2010 e Specks, 2013 (RAVE) Jones, 2010/2015 (RITUXVAS)	- No estudo RAVE, o tempo de remissão completa (12 meses) não foi diferente entre grupos no estudo de Jones - No estudo RITUXVAS, a proporção de pacientes em remissão completa tendeu a favorecer Rituximabe, sem significância estatística. No entanto, Rituximabe foi estatisticamente não-inferior a Ciclofosfamida.	⊕⊕○○ BAIXA a,b,c,d,e	A evidência não sugere superioridade clara de Rituximabe em comparação a Ciclofosfamida, com tendência a significância estatística em um estudo, e ausência de diferença em outro estudo. A evidência, considerada de baixa qualidade, sugere que Rituximabe pode ser não-inferior a Ciclofosfamida.
Proporção de EAs (qualquer gravidade)			Taxa de eventos adversos, de qualquer gravidade, foram idênticas entre grupos em todos os estudos.	⊕⊕⊕○ MODERADA a,b,d,e	A evidência não sugere diferença clara entre Rituximabe em comparação a Ciclofosfamida. Rituximabe é provavelmente comparável a Ciclofosfamida em termos de segurança.

Abreviações: VAA: vasculites associadas a anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos; GPA: granulomatose com poliangite; MPA: poliangite microscópica; EAs: eventos adversos.

Abordagem GRADE para avaliar a qualidade da evidência

^a Graduado para baixo em 1 nível por risco de viés, uma vez que o principal estudo sugerindo resultados favoráveis (estudo RAVE) apresenta alguma preocupação em relação ao risco de viés em sua publicação original (Stone 2010), e alto risco de viés em sua publicação de análise a longo prazo (Specks 2013)

^b Heterogeneidade não foi um problema pois os resultados dos estudos são consistentes entre si: os estudos não sugerem relação de superioridade clara entre os tratamentos

^c Imprecisão foi um problema pelo pequeno número de pacientes analisados (241 participantes), evidenciado por amplos intervalos de confiança nos resultados principais, que não são capazes de estatisticamente excluir ou confirmar efeitos modestos, mas potencialmente clinicamente relevantes

^d Evidência indireta não foi considerado um problema, visto que os estudos utilizam as escalas de interesse para determinar eficácia terapêutica

^e Viés de publicação não foi considerado um problema, visto que não há evidência de viés de publicação e a busca pela literatura foi completa

2.4.3 AMSTAR 2

Tabela 15 – Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas e metanálise

Questões	Lee et al., 2021	Springer et al., 2021
1. As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO?	Sim	Sim
2. O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da condução da revisão e justificou qualquer alteração significativa do protocolo?	Não	Não
3. Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	Sim	Sim
4. Os autores da revisão utilizaram uma estratégia abrangente da literatura?	Sim	Sim

A metodologia deste documento está baseada nas Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Pareces Técnico-Científicos de 2021.

5. Os autores da revisão realizaram a seleção dos estudos em duplicata?	Não	Sim
6. Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	Não	Sim
7. Os autores da revisão forneceram uma lista dos estudos excluídos e justificaram as exclusões?	Não	Sim
8. Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes adequados?	Sim Parcial	Sim
9. Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) nos estudos individuais que foram incluídos na revisão?	Sim Parcial	Sim
10. Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	Sim	Sim
11. Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação de resultados?	Sim	Sim
12. Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés dos estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências?	Não	Sim
13. Os autores da revisão levaram em conta o risco de viés dos estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão?	Não	Sim
14. Os autores da revisão forneceram na discussão uma explicação satisfatória para qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Sim	Sim
15. Se realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma adequada investigação do viés de publicação (viés de pequeno estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	Não	Sim
16. Os autores da revisão relataram qualquer potencial fonte de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que eles receberam para condução da revisão?	Sim	Sim
Qualidade da Evidência da Revisão	Baixa	Alta

2.5 Discussão dos achados

Há uma necessidade importante não atendida de terapias mais seguras e eficazes em pacientes com VAA, especialmente para aqueles com maior risco de toxicidade do tratamento e morte, como pacientes idosos e aqueles com disfunção renal grave. Nesta RSL foi investigado a eficácia e segurança de um regime baseado em RTX versus um regime convencional de ciclofosfamida como terapia de indução de remissão para VAA.

A ciclofosfamida é um agente imunossupressor recomendado na terapia de indução para VAA com manifestações graves. No entanto, seu uso tem o potencial para complicações que incluem infecções, cistite hemorrágica, mielotoxicidade, falência gonadal, câncer e infertilidade. A ciclofosfamida foi inicialmente utilizada para tratamento de GPA e MPA em sua apresentação oral, geralmente por um ano, após o diagnóstico. Para minimizar a toxicidade da ciclofosfamida, os regimes de tratamento alternativos foram avaliados, incluindo a sua substituição por um medicamento com menor toxicidade para manutenção da remissão ou com a mudança da administração por via oral para o uso de ciclofosfamida na forma de pulsoterapia intravenosa. Ambas as abordagens reduzem a exposição à ciclofosfamida. Nesse contexto, o RTX é uma alternativa à ciclofosfamida, considerada vantajosa para pacientes com manifestações graves, que oferece a oportunidade de reduzir a exposição à altas doses cumulativas e prevenir toxicidade (60,61).

Além disso, as VAA são doenças recidivantes, a despeito da terapia de indução com os dois regimes de ciclofosfamida associado a altas doses de glicocorticoides, como também entre os pacientes em uso de RTX. As respostas sustentadas em pacientes com RTX foram provavelmente atribuídas a um efeito de longa duração do tratamento precoce dessa medicação (15). É importante salientar que terapias de indução com ciclofosfamida em diferentes recidivas da doença, elevam o risco de toxicidade de forma substancial.

Esta RSL oferece dados que indicam que o uso de RTX é a melhor alternativa em comparação a ciclofosfamida para indução da remissão de VS- ANCA. O uso de RTX pode fornecer benefícios sobre o regime de ciclofosfamida em termos de eficácia e segurança, além de preservação da fertilidade em pacientes mais jovens e, possivelmente, menor risco de malignidade em populações idosas.

Os resultados promissores desta RSL sugerem que RTX associado ao uso de glicocorticoides fornecem resultados semelhantes à ciclofosfamida associada aos glicocorticoides para indução da remissão em pacientes com VAA e manifestações graves de doença. Os efeitos do tratamento foram consistentes em todas as medidas de eficácia clínica. Além disso, em uma análise de subgrupo, os pacientes que apresentaram recidiva da doença e que receberam RTX apresentaram resposta substancialmente melhor em relação àqueles com recidiva que receberam terapia de indução com ciclofosfamida.

3. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

3.1 Pergunta

A Tabela 16 mostra o resumo da pergunta de pesquisa da avaliação econômica de rituximabe para tratamento de pacientes adultos (≥ 18 anos) com vasculites associadas a anticorpos citoplasmáticos anti-neutrófilos - VS-ANCA ativa e grave com diagnóstico confirmado de granulomatose com poliangiite (GPA - Granulomatose de Wegener [WG]) e poliangiite microscópica (PAM) que falharam a primeira terapia com ciclofosfamida. O desenvolvimento da análise seguiu as orientações da Diretriz para Elaboração de Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias do Ministério da Saúde no Brasil (82).

Tabela 16 - Pergunta de pesquisa da avaliação econômica.

Questão Específica	
Qual a razão de custo-utilidade do uso de rituximabe para indução da remissão VS-ANCA ativa com diagnóstico confirmado de GPA e MPA?	
Construção da Questão	
População em estudo	Pacientes adultos (≥ 18 anos) com VS-ANCA ativa e grave com diagnóstico confirmado de GPA (Granulomatose de Wegener [WG]) e MPA que falharam a primeira terapia com ciclofosfamida.
Intervenção	Rituximabe
Comparação	<u>Ciclofosfamida (terapia de indução)</u>
Desfecho	QALY
Perspectiva	SUS em âmbito federal (Ministério da Saúde)
Horizonte temporal	1 ano
Estrutura	Árvore de decisão

3.2 Comparador

Fase de indução

As principais medicações usadas na fase de indução são ciclofosfamida, metotrexato, plasmaférese, pulso de metilprednisolona e/ou rituximabe.

Metilprednisolona: A dose desse medicamento é de 7 a 15 mg/kg/dia (máximo de 1 g), por três dias. Após o terceiro dia, deve-se continuar com prednisona, 1 mg/kg/ dia (máximo de 80 mg/dia, no primeiro mês) por quatro a oito semanas (até remissão), com redução gradual da dose.

Ciclofosfamida: 1 mg/kg/dia por 4 a 6 semanas, seguida de retirada lenta (2,5 mg por semana ou a cada quinze dias), contemplando-se a retirada em 6 meses, associada à ciclofosfamida na dose de 2-3 mg/kg/dia, ajustando-se a dose de acordo com a contagem de linfócitos (mantido ao redor de 1.000 células/mm³). A ciclofosfamida deverá ser retirada um ano após a remissão da doença.

O tratamento após falhas terapêuticas consiste em repetir o protocolo inicial, utilizando-se ciclofosfamida e metilprednisolona, seguido de prednisona via oral.

3.3 Tecnologia

O rituximabe é um anticorpo monoclonal anti-CD20 (linfócito B) quimérico, ou seja, determina a eliminação dos linfócitos B CD20+, com o potencial efeito de controle de inflamação da VAA (15). A dose recomendada de rituximabe para indução da remissão de GPA e PAM é de 375 mg/m² de superfície corpórea, administrada como infusão intravenosa, uma vez por semana, por quatro semanas.

3.4 Tipo de análise econômica

Com base na superioridade do rituximabe frente seu comparador, foi realizada uma análise de custo-utilidade, e os resultados são apresentados na forma de custo incremental por QALY - *Quality-adjusted life year* (traduzido do inglês - ano de vida ajustado pela qualidade – AVAQ).

3.5 Estrutura do Modelo

O modelo de custo-utilidade foi desenvolvido no Microsoft Excel® 2021 usando uma estrutura de modelo de árvore de decisão por se tratar apenas do período de indução da remissão (Figura 4).

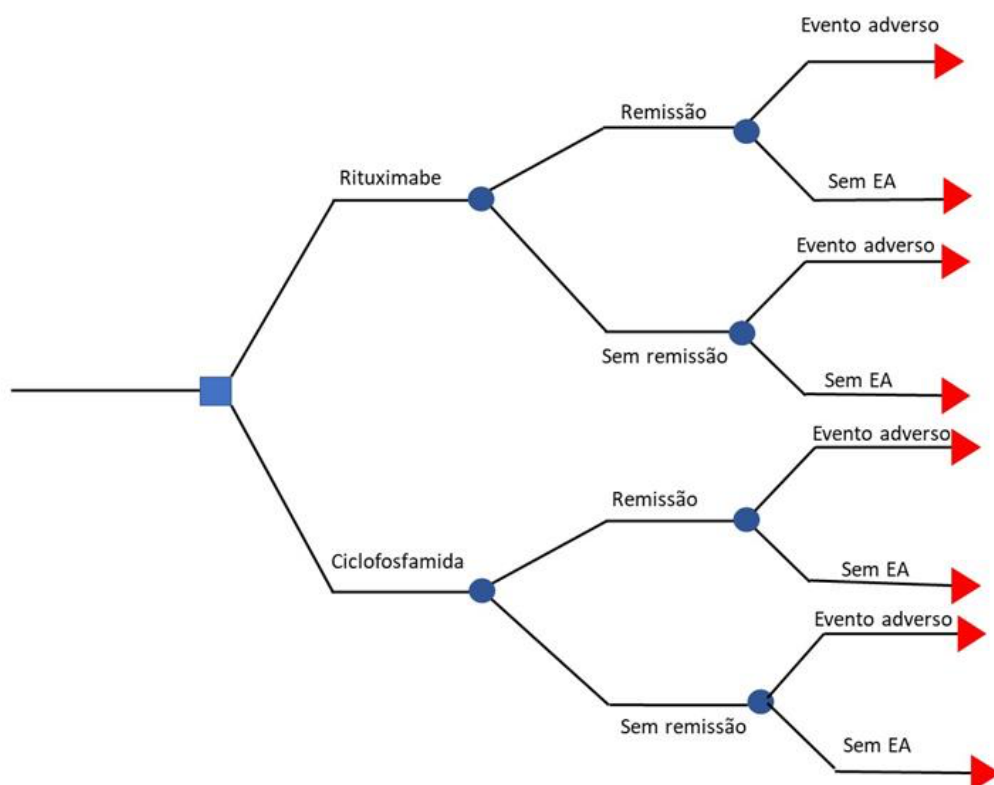


Figura 4 -Estrutura do modelo econômico.

3.6 Tempo de Horizonte

O tempo horizonte escolhido foi de um ano, tempo suficiente para estimar se as terapias proporcionaram remissão ou não.

3.7 Desfechos considerados

O desfecho de saúde considerado foi:

- QALY – anos de vida ajustados por qualidade (do inglês: *quality-adjusted life year* – QALY).

Os desfechos econômicos contemplados foram custos médicos diretos, considerando os custos com recursos médicos utilizados diretamente no tratamento do paciente, incluindo custos com medicamentos, monitoramento e manejo de eventos adversos (EAs).

3.8 Dados clínicos

Os dados de indução de remissão foram retirados do estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego RAVE, onde pacientes com doença recém-diagnosticada ou recidivante foram elegíveis para inscrição. Neste estudo os pacientes com doença recidivante no início, o rituximabe foi mais eficaz do que a ciclofosfamida (67%) em comparação com apenas 42%, no grupo controle ($P = 0,01$) (Tabela 16) (15).

Tabela 17. Probabilidades de remissão por linha terapêutica

CFA/AZA			RTX		
Linha de terapia	Valor	Fonte	Linha de terapia	Valor	Fonte
CFA/AZA 1	0,6458	RAVE. CFA/AZA subgrupo recém-diagnosticado (15)	CFA 1	0,6458	RAVE. CFA/AZA subgrupo recém-diagnosticado (15)
CFA/AZA 2	0,42	RAVE. CFA subgrupo recorrente (15)	RTX 1	0,6667	RAVE. RTX subgrupo recorrente (15)

3.9 Segurança

Os EAs mais significativos de grau 3 ou 4 foram considerados. A probabilidade de ocorrência dos EAs foi retirada do estudo pivotal que avaliou o tratamento em pauta.

As probabilidades para cada tratamento estão descritas abaixo:

Tabela 18 - Probabilidade de ocorrência do evento adverso

Evento adverso (%)	CFA/AZA	Rituximabe
Anemia	0,035	0,035
Leucopenia	0,035	0,023
Trombose venosa profunda	0,012	0,000
Dispneia	0,012	0,000
Pneumonia	0,024	0,023

3.10 Utilidade

Devido à ausência de dados brasileiros de utilidade, foram utilizados dados do estudo RAVE que coletou usando o SF-36 em EQ-5D (15). Os valores variam de 0 representando a morte a 1 como estado de saúde perfeito. A Tabela 18 mostra os dados de utilidade considerados no modelo.

Tabela 19 - Dados de utilidade utilizados na análise de custo-utilidade.

A metodologia deste documento está baseada nas Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos de 2021.

Parâmetro	Utilidade	Fontes e notas
Utilidades do estado de saúde (iguais para todos os tratamentos)		
Remissão	0,84	Análise post-hoc de dados RAVE, transformando SF-36 em EQ-5D.
Não remissão	0,75	
Doença não controlada	0,67	Suponha que a diferença entre “não-remissão” e “doença não controlada” seja a mesma que a diferença entre “remissão” e “não-remissão”.
Utilidades de eventos adversos		
Anemia	0,63	Borg et al. 2008 (83)
Leucopenia	0,70	Wang et al. 2008 assumido como igual à utilidade para neutropenia (84)
Trombose venosa profunda	0,69	Mathias et al. 1999 (85)
Dispneia	0,82	Van den Boom et al. 2001 (86)
Pneumonia	0,21	Sisk et al. 2003 (87)

3.11 Mensuração de custos

Os recursos considerados foram: aquisição do medicamento, exames laboratoriais e de imagem, procedimentos, entre outros. Os recursos necessários para o tratamento do VS-ANCA ativa e grave foram buscados na literatura e quando não disponíveis um médico com experiência no SUS foi consultado.

Os custos dos tratamentos de manejo da doença e de eventos adversos foram retirados da Tabela do SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (88) e os custos dos medicamentos foram retirados do Banco de Preços em saúde (BPS) considerando o valor da média ponderada (Tabela 19).

Tabela 20 - Custo dos tratamentos

Recurso	Mg por Apresentação	Custo por frasco/comprimido	Posologia	Custo anual	Referência
Rituximabe	100,00	R\$ 264,99	375 mg/m ²	R\$ 7.419,72	BPS: data da compra - 19/08/2021 pelo DEPARTAMENTO DE LOGÍSTICA EM SAÚDE
Metilprednisolona	500	R\$ 18,64	1000 mg	R\$ 111,82	Média ponderada BPS/Siasg
Prednisona	70	R\$ 0,72	1 mg/kg/dia	R\$ 118,80	Média ponderada BPS/Siasg
Total				R\$ 7.650,34	
Ciclofosfamida	50	R\$ 0,70	3 mg/kg	R\$ 1.275,86	Média ponderada BPS/Siasg
Prednisona	70	R\$ 0,72	1 mg/kg/dia	R\$ 172,80	Média ponderada BPS/Siasg
Total				R\$ 1.448,66	
Azatioprina	50	R\$ 0,51	3 mg/kg/dia	R\$ 456,30	Média ponderada BPS/Siasg

A metodologia deste documento está baseada nas Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos de 2021.

3.12 Custos dos Eventos Adversos

Foi realizado o custeio dos principais EAs. Os recursos levaram em consideração hemogramas completos, consulta em atenção médica especializada, testes e internação para tratamento de doenças do sangue (Tabela 20).

Tabela 21 - Custo dos eventos adversos

Evento adverso	Quantidade	Valor unitário	Total	Fonte
Leucopenia				
Consulta médica	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	03.01.01.007-2 - CONSULTA MÉDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Hemograma	2	R\$ 4,11	R\$ 8,22	02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO
Leucograma	2	R\$ 2,73	R\$ 5,46	02.02.02.039-8 - LEUCOGRAMA
VHS	2	R\$ 2,73	R\$ 5,46	02.02.02.015-0 - DETERMINAÇÃO DE VELOCIDADE DE HEMOSSEDIMENTAÇÃO (VHS)
Proteína C reativa	2	R\$ 2,83	R\$ 5,66	02.02.03.020-2 - DOSAGEM DE PROTEÍNA C REATIVA
Hemocultura	2	R\$ 11,49	R\$ 22,98	02.02.08.015-3 - HEMOCULTURA
Radiografia de tórax	2	R\$ 14,32	R\$ 28,64	02.04.03.013-7 - RADIOGRAFIA DE TÓRAX (PA + INSPIRAÇÃO + EXPIRAÇÃO + LATERAL)
TC de tórax	1	R\$ 136,41	R\$ 136,41	02.06.02.003-1 - TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TORAX
Eletrocardiograma	1	R\$ 5,15	R\$ 5,15	02.11.02.003-6 - ELETROCARDIOGRAMA
Cultura de urina	1	R\$ 10,25	R\$ 10,25	02.02.08.012-9 - CULTURA PARA BACTÉRIAS ANAERÓBICAS
CUSTO TOTAL			R\$ 258,23	
Dispneia				
Consulta médica	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	03.01.01.007-2 - CONSULTA MÉDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Espirometria	2	R\$ 6,36	R\$ 12,72	02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO
Fisioterapia	10	R\$ 4,67	R\$ 46,70	02.02.02.039-8 - LEUCOGRAMA
CUSTO TOTAL			R\$ 89,42	
Anemia	1	R\$ 413,41	R\$ 413,41	03.03.02.003-2 - TRATAMENTO DE ANEMIA APLÁSTICA E OUTRAS ANEMIAS
Trombose venosa profunda	1	R\$ 322,48	R\$ 322,48	03.03.06.029-8 - TRATAMENTO DE TROMBOSE VENOSA PROFUNDA
Pneumonia	1	R\$ 582,42	R\$ 582,42	03.03.14.015-1 - TRATAMENTO DE PNEUMONIAS OU INFLUENZA (GRIPE)

3.13 Análise de sensibilidade determinística e probabilística

Uma análise de sensibilidade probabilística foi desenvolvida para avaliar o resultado de custo-utilidade. Os mesmos parâmetros da análise de sensibilidade determinística foram variados nesta análise. A avaliação foi feita com 1000 simulações.

3.14 Resultado da análise de custo-utilidade

A metodologia deste documento está baseada nas Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos de 2021.

Os resultados dos custos totais por estado de saúde no horizonte temporal são mostrados na Tabela a. A razão de custo-utilidade incremental (RCUI) foi de R\$ 5.085,49/QALY (Tabela 21). O rituximabe apresentou maior custo, no entanto uma maior efetividade.

Tabela 22 - Resultado da avaliação de custo-utilidade

	Custos	QALYs	Custo incremental	Efetividade incremental	RCUI
CFA+AZA	R\$ 3.086,19	5,04			
Rituximabe	R\$ 4.341,11	5,29	R\$ 1.254,91	0,25	R\$ 5.085,49

3.15 Resultado da Análise de Sensibilidade Determinística: Custo-Utilidade

A análise de sensibilidade determinística da avaliação de custo-utilidade mostrou que os parâmetros mais sensíveis foram a utilidade da remissão e a probabilidade de leucopenia por CFA. A Figura 5 ilustra os resultados da análise.

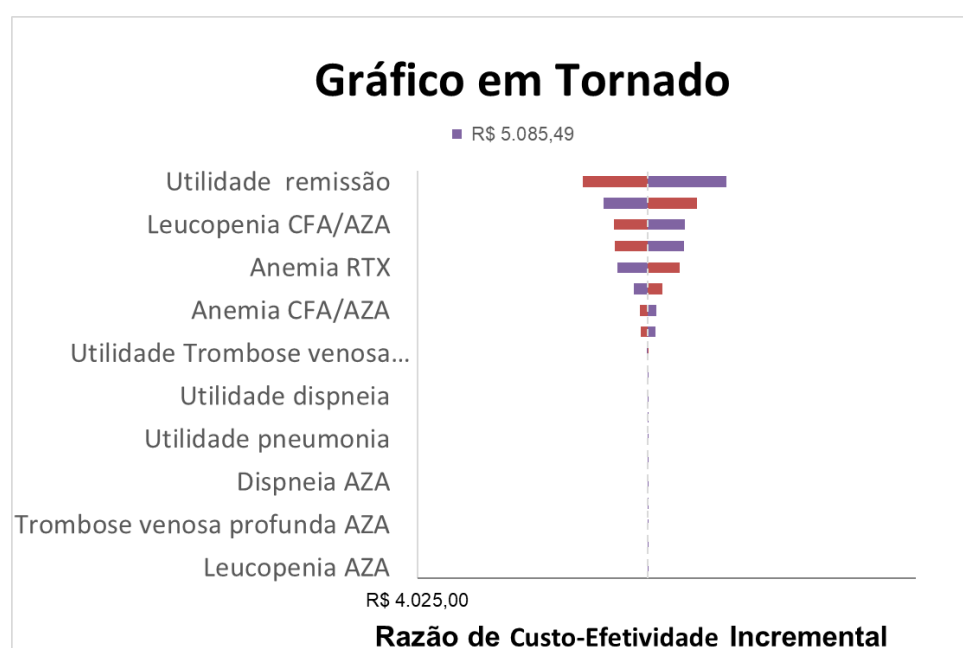


Figura 5 - Gráfico de tornado da análise de sensibilidade determinística.

3.16 Resultado da Análise de Sensibilidade Probabilística

A análise de sensibilidade mostrou que rituximabe se manteve custo-efetivo considerando um limiar hipotético de R\$ 20.000 em toda a simulação. A Figura 6 mostra o plano de custo por QALY e a Figura 7 a curva de aceitabilidade. A curva de aceitabilidade mostrou que o rituximabe passa a ser custo-efetivo a partir de um limiar de R\$ 5.000.

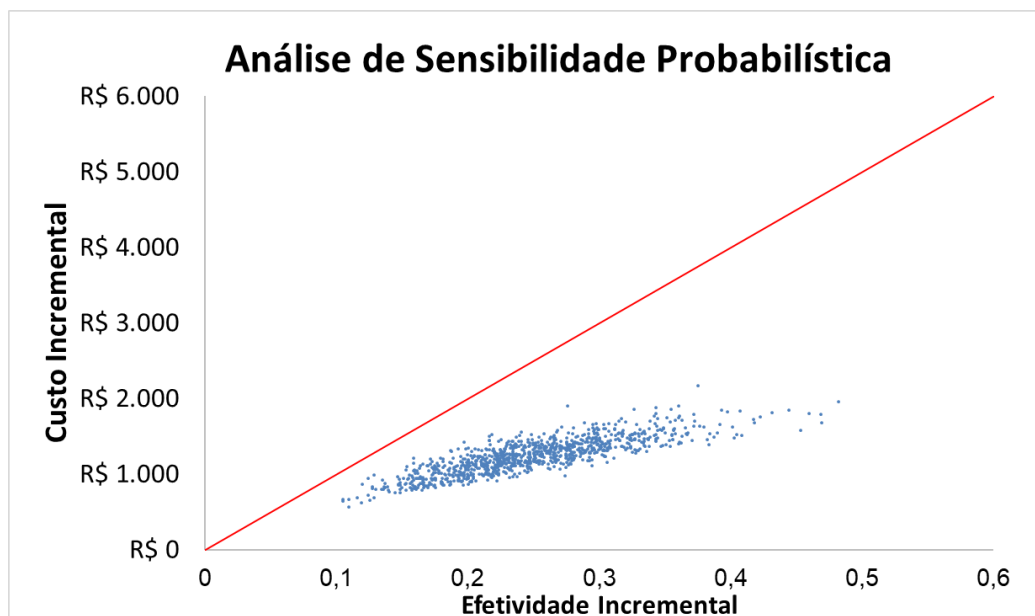


Figura 6 - Plano de custo-efetividade incremental.



Figura 7 - Curva de aceitabilidade da disposição a pagar.

4. Análise de Impacto orçamentário (AIO)

4.1 Visão Geral

4.1.1 Objetivo do estudo

O objetivo desta análise foi estimar o impacto orçamentário da incorporação do rituximabe no SUS para tratamento de pacientes adultos (≥ 18 anos) com VS-ANCA ativa e grave com diagnóstico confirmado de GPA (Granulomatose de Wegener [WG]) e MPA que falharam a primeira terapia com ciclofosfamida.

4.1.2 Perspectiva da análise

Neste projeto foi adotada a perspectiva do SUS como fonte pagadora dos serviços em saúde, assim foram considerados todos os custos diretos.

4.1.3 Horizonte temporal

A análise de impacto orçamentário assumiu um horizonte temporal de 5 anos sem adotar taxa de desconto, segundo a orientação das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (89).

4.2 População elegível

4.2.1 Estimativa populacional

A população elegível foi estimada por dados epidemiológicos de incidência de vasculite associada à autoanticorpos (VAA) citoplasmáticos anti-neutrófilos (ANCA) da argentina devido à ausência de dados brasileiros (27).

A partir dos dados de projeção da população brasileira para os anos de 2022 a 2026 reportado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) foi estimado o total de pacientes anuais e aplicado a taxa de falha da primeira terapia com CFA. A população elegível está descrita na tabela abaixo:

Tabela 23 - População elegível ao tratamento

Parâmetros	2022	2023	2024	2025	2026
População inicial	216.284.269	217.684.462	219.029.093	220.316.530	221.688.942
Incidência da Vasculite associada a ANCA	0,0009%				
População com Vasculite associada a ANCA	1.947	1.959	1.971	1.983	1.995
Proporção de falha na 1ª linha	0,354				
População acumulada elegível ao rituximabe por ano	685	689	694	698	702

4.3 Custos

Os custos da aquisição da medicação, infusão, exames, consultas e outros foram os mesmos estimados e apresentados na análise de custo-efetividade.

4.4 Cenários Avaliados

4.4.1 Cenário Base

O cenário base incluiu o tratamento atualmente disponível no SUS (Tabela 23).

Tabela 24 -Cenário base de impacto orçamentário

Terapia	2022	2023	2024	2025	2026
Ciclofosfamida (terapia de indução) Azatioprina (terapia de manutenção)	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Rituximabe	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Soma	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

4.4.2 Cenário Proposto

Devido a eficácia superior do rituximabe em pacientes que falharam inicialmente à CFA, comparado a um segundo ciclo com a mesma droga, foi proposto um *market share* de 100% já no primeiro ano. O *market share* dos cenários está disposto abaixo:

Tabela 25 -Cenário proposto 1 de impacto orçamentário

Terapia	2022	2023	2024	2025	2026
Ciclofosfamida (terapia de indução) Azatioprina (terapia de manutenção)	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Rituximabe	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Soma	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

4.5 Resultados da análise de impacto orçamentário

As estimativas do cenário atual e do cenário proposto estão apresentadas na Tabela 25. Considerando a estimativa epidemiológica, a análise de impacto orçamentário apresentou um incremento ao longo dos anos com a incorporação do rituximabe no SUS de R\$ 3,9 milhões no primeiro ano a R\$ 4 milhões no quinto ano.

Tabela 26 -Impacto Orçamentário Ano a Ano– Cenário proposto e incremental

	Cenário Referência	Cenário Proposto	Impacto Orçamentário
2022	R\$ 1.304.572,84	R\$ 5.239.188,16	R\$ 3.934.615,31
2023	R\$ 1.313.412,94	R\$ 5.274.690,13	R\$ 3.961.277,20
2024	R\$ 1.321.915,78	R\$ 5.308.837,71	R\$ 3.986.921,93
2025	R\$ 1.330.081,22	R\$ 5.341.630,26	R\$ 4.011.549,04
2026	R\$ 1.337.899,34	R\$ 5.373.027,97	R\$ 4.035.128,63
TOTAL	R\$ 6.607.882,13	R\$ 26.537.374,24	R\$ 19.929.492,11

4.6 Discussão

A VS-ANCA é um grupo de três condições raras que afetam predominantemente pequenos vasos, sendo os principais tipos a granulomatose com poliangiite (GPA), a poliangiite microscópica (MPA) e a granulomatose eosinofílica com poliangiite (EGPA). A doença apresenta envolvimento de múltiplos órgãos secundários à inflamação e necrose de pequenos vasos sanguíneos e pode resultar em aumento da morbidade e mortalidade (27,29,90).

O rituximabe apresentou benefício superior na indução da remissão em pacientes que falharam a terapia com o primeiro curso de ciclofosfamida. Na análise se custo-utilidade o medicamento mostrou um maior ganho de QALY a um custo/ano um pouco superior ao da CFA. Apesar do rituximabe ter um custo de tratamento superior à ciclofosfamida, ele apresenta custos bem menores no manejo de eventos adversos, o que mostra sua boa relação de custo utilidade incremental de cerca de R\$ 5.000 por QALY ganho.

Até o momento, a prevalência e incidência de vasculites sistêmicas não são conhecidas no Brasil, o que torna difícil uma análise de impacto orçamentário fidedigna. Assim, é possível que a população esteja superestimada devido ao uso de dados não brasileiros e epidemiológicos. Com base no estudo de Monteiro et al., 2020 foram encontrados 1.233 pacientes na região sudeste com vasculites sistêmicas e apenas 23,9% eram vasculites associada a ANCA (29).

5. CONCLUSÃO

Em conclusão, nossos dados sugerem que o tratamento com RTX e glicocorticoides é não inferior ao esquema padrão de indução da remissão em pacientes com VS- ANCA grave e ativa. Além disso, o regime de RTX se mostrou superior ao regime padrão de ciclofosfamida e glicocorticoides para indução de remissão em VAA grave em pacientes que apresentavam recidiva da doença. Foi identificado que pacientes com VAA em uso de RTX tiveram um tratamento mais eficaz acompanhado de uma menor incidência de eventos adversos graves. Maior frequência de remissão completa, juntamente com um perfil de segurança mais desejável, indica que o tratamento com RTX é uma escolha adequada para pacientes com VAA em recidiva de doença.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nataraja A, Mukhtyar C, Hellmich B, Langford C, Luqmani R. Outpatient assessment of systemic vasculitis. Vol. 21, Best Practice and Research: Clinical Rheumatology. 2007. p. 713–32.
2. Watts RA, Scott DGI. Recent developments in the classification and assessment of vasculitis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2009 Jun;23(3):429–43.
3. 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 Jan;65(1):1–11.
4. Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB. Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: Possible arbovirus aetiology? Br Med J. 1982;285(6342):606.
5. Van Der Woude FJ, Lobatto S, Permin H, Van Der Giessen M, Rasmussen N, Wiik A, et al. AUTOANTIBODIES AGAINST NEUTROPHILS AND MONOCYTES: TOOL FOR DIAGNOSIS AND MARKER OF DISEASE ACTIVITY IN WEGENER'S GRANULOMATOSIS. Lancet. 1985;325(8426):425–9.
6. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. NOMENCLATURE OF SYSTEMIC VASCULITIDES Proposal of an International Consensus Conference [Internet]. Vol. 37, ARTHRITIS & RHEUMATISM. 1994. Available from: file:///C:/Users/hugob/AppData/Local/Mendeley Ltd./Mendeley Desktop/Downloaded/Jennette et al. - 1994 - NOMENCLATURE OF SYSTEMIC VASCULITIDES Proposal of an International Consensus Conference.pdf
7. Muratore F, Pazzola G, Soriano A, Pipitone N, Croci S, Bonacini M, et al. Unmet Needs in the Pathogenesis and Treatment of Vasculitides. Vol. 54, Clinical Reviews in Allergy and Immunology. 2018. p. 244–60.
8. Hunter RW, Welsh N, Farrah TE, Gallacher PJ, Dhaun N. ANCA associated vasculitis. BMJ. 2020 Apr;369:m1070–m1070.
9. Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis. Arthritis Rheumatol. 2021;73(8):1–18.
10. 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 Sep;75(9):1583–94.
11. Tan JA, Dehghan N, Chen W, Xie H, Esdaile JM, Avina-Zubieta JA. Mortality in ANCA-associated vasculitis: A meta-analysis of observational studies. Ann Rheum Dis. 2017;76(9):1566–74.
12. Basu N, McClean A, Harper L, Amft EN, Dhaun N, Luqmani RA, et al. The characterisation and determinants of quality of life in ANCA associated vasculitis. Ann Rheum Dis. 2014;73(1):207–11.
13. Raimundo K, Farr AM, Kim G, Duna G. Clinical and economic burden of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in the United States. J Rheumatol. 2015;42(12):2383–91.
14. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med. 2010 Jul;363(3):221–32.
15. Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. N Engl J Med. 2010 Jul;363(3):211–20.
16. Watts RA, Mahr A, Mohammad AJ, Gatenby P, Basu N, Flores-Suárez LF. Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. 2015 Apr;30 Suppl 1:i14–22.

17. Berti A, Cornec D, Crowson CS, Specks U, Matteson EL. The Epidemiology of Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody–Associated Vasculitis in Olmsted County, Minnesota: A Twenty-Year US Population–Based Study. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(12):2338–50.
18. Mohammad AJ, Jacobsson LTH, Mahr AD, Sturfelt G, Segelmark M. Prevalence of Wegener’s granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome within a defined population in southern Sweden. *Rheumatology.* 2007;46(8):1329–37.
19. Kitching AR, Anders HJ, Basu N, Brouwer E, Gordon J, Jayne DR, et al. ANCA-associated vasculitis. Vol. 6, *Nature Reviews Disease Primers.* Nature Research; 2020. p. 71.
20. Watts RA, Scott DGI, Jayne DRW, Ito-Ihara T, Muso E, Fujimoto S, et al. Renal vasculitis in Japan and the UK - Are there differences in epidemiology and clinical phenotype? *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(12):3928–31.
21. Liu LJ, Chen M, Yu F, Zhao MH, Wang HY. Evaluation of a new algorithm in classification of systemic vasculitis. *Rheumatology.* 2008;47(5):708–12.
22. Watts RA, Gonzalez-Gay MA, Lane SE, Garcia-Porrúa C, Benthams G, Scott DGI. Geoepidemiology of systemic vasculitis: Comparison of the incidence in two regions of Europe. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(2):170.
23. O’Donnell JL, Stevanovic VR, Frampton C, Stamp LK, Chapman PT. Wegener’s granulomatosis in New Zealand: Evidence for a latitude-dependent incidence gradient. *Intern Med J.* 2007;37(4):242–6.
24. Cao Y, Schmitz JL, Yang J, Hogan SL, Bunch D, Hu Y, et al. DRB1*15 allele is a risk factor for PR3-ANCA disease in African Americans. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(6):1161–7.
25. Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Aymé S. Prevalences of Polyarteritis Nodosa, Microscopic Polyangiitis, Wegener’s Granulomatosis, and Churg-Strauss Syndrome in a French Urban Multiethnic Population in 2000: A Capture-Recapture Estimate. *Arthritis Care Res.* 2004;51(1):92–9.
26. Pearce FA, Lanyon PC, Grainge MJ, Shaunak R, Mahr A, Hubbard RB, et al. Incidence of ANCA-associated vasculitis in a UK mixed ethnicity population. *Rheumatol (United Kingdom).* 2016;55(9):1656–63.
27. Watts RA, Hatemi G, Burns JC, Mohammad AJ. Global epidemiology of vasculitis. Vol. 18, *Nature Reviews Rheumatology.* 2022. p. 22–34.
28. Pimentel-Quiroz VR, Sattui SE, Ugarte-Gil MF, Alarcón GS. ANCA-Associated Vasculitis in Latin America. *JCR J Clin Rheumatol.* 2022 Jan;28(1):44–51.
29. Belem JMFM, Pereira RMR, Perez MO, do Prado LL, Calich AL, Sachetto Z, et al. Epidemiologic Features of Systemic Vasculitides in the Southeast Region of Brazil: Hospital-Based Survey. *J Clin Rheumatol Pract reports Rheum Musculoskelet Dis.* 2020 Oct;26(7S Suppl 2):S106–10.
30. Portal São Francisco. História da População Brasileira [Internet]. Available from: <http://www.portalsaofrancisco.com.br/historia-do-brasil/historia-dapopulacaobrasileira>.
31. Nakazawa D, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis. Vol. 15, *Nature Reviews Rheumatology.* 2019. p. 91–101.
32. Córdova-Sánchez BM, Mejía-Vilet JM, Morales-Buenrostro LE, Loyola-Rodríguez G, Uribe-Uribe NO, Correa-Rotter R. Clinical presentation and outcome prediction of clinical, serological, and histopathological classification schemes in ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *Clin Rheumatol.* 2016;35(7):1805–16.
33. Almaani S, Fussner LA, Brodsky S, Meara AS, Jayne D. Anca-associated vasculitis: An update. Vol. 10, *Journal of Clinical Medicine.* 2021. p. 1446.
34. Trimarchi M, Sinico RA, Teggi R, Bussi M, Specks U, Meroni PL. Otorhinolaryngological

manifestations in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). Vol. 12, Autoimmunity Reviews. 2013. p. 501–5.

35. Greco A, Marinelli C, Fusconi M, Macri GF, Gallo A, De Virgilio A, et al. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. Vol. 29, International Journal of Immunopathology and Pharmacology. 2016. p. 151–9.
36. Sfiniadaki E, Tsiara I, Theodossiadis P, Chatziralli I. Ocular Manifestations of Granulomatosis with Polyangiitis: A Review of the Literature. Vol. 8, Ophthalmology and Therapy. 2019. p. 227–34.
37. Martinez F, Chung JH, Digumarthy SR, Kanne JP, Abbott GF, Shepard JAO, et al. Common and uncommon manifestations of Wegener granulomatosis at chest CT: Radiologic-pathologic correlation. Radiographics. 2012;32(1):51–69.
38. Zhang S, Yuan D, Tan G. Neurological involvement in primary systemic vasculitis. Front Neurol. 2019;10(APR):430.
39. Greco A, De Virgilio A, Rizzo MI, Gallo A, Magliulo G, Fusconi M, et al. Microscopic polyangiitis: Advances in diagnostic and therapeutic approaches. Vol. 14, Autoimmunity Reviews. 2015. p. 837–44.
40. Chung SA, Seo P. Microscopic polyangiitis. Rheum Dis Clin North Am. 2010 Aug;36(3):545–58.
41. 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 Mar;116(6):488–98.
42. Travis WD, Hoffman GS, Leavitt RY, Pass HI, Fauci AS. Surgical pathology of the lung in Wegener's granulomatosis. Review of 87 open lung biopsies from 67 patients. Am J Surg Pathol. 1991 Apr;15(4):315–33.
43. Aasarød K, Bostad L, Hammerstrøm J, Jørstad S, Iversen BM. Renal histopathology and clinical course in 94 patients with Wegener's granulomatosis. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. 2001 May;16(5):953–60.
44. Jennings CR, Jones NS, Dugar J, Powell RJ, Lowe J. Wegener's granulomatosis—a review of diagnosis and treatment in 53 subjects. Rhinology. 1998 Dec;36(4):188–91.
45. Devaney KO, Travis WD, Hoffman G, Leavitt R, Lebovics R, Fauci AS. Interpretation of head and neck biopsies in Wegener's granulomatosis. A pathologic study of 126 biopsies in 70 patients. Am J Surg Pathol. 1990 Jun;14(6):555–64.
46. Langford C. Clinical features and diagnosis of small-vessel vasculitis. Cleve Clin J Med. 2012;79(SUPPL.3):S3–7.
47. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, Joh K, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. Vol. 21, Journal of the American Society of Nephrology. 2010. p. 1628–36.
48. Csernok E, Moosig F. Current and emerging techniques for ANCA detection in vasculitis. Vol. 10, Nature Reviews Rheumatology. 2014. p. 494–501.
49. Savage J, Gillis D, Benson E, Davies D, Esnault V, Falk RJ, et al. International consensus statement on testing and reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). Am J Clin Pathol. 1999;111(4):507–13.
50. de Souza S, Wagner A. Autoantibodies in systemic vasculitis. Front Immunol. 2015;6:184.
51. Tomasson G, Grayson PC, Mahr AD, LaValley M, Merkel PA. Value of ANCA measurements during remission to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis-a meta-analysis. Rheumatology. 2012;51(1):100–9.
52. Souza AWS de, Calich AL, Mariz H de A, Ochrop MLG, Bacchiega ABS, Ferreira GA, et al.

Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the induction therapy of ANCA-associated vasculitis. *Rev Bras Reumatol* (English Ed. 2017;57:484–96.

53. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, De Groot K, Gross W, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(3):310–7.
54. Aniceto L, Bacchiega ABS, Ochrop MLG. Abordagem terapêutica das vasculites pulmonares. *Pulmão RJ*. 2014;23(2):27–31.
55. Stone JH, Hoffman GS, Merkel PA, Min YI, Uhlfelder ML, Hellmann DB, et al. A disease-specific activity index for Wegener's granulomatosis: modification of the Birmingham Vasculitis Activity Score. International Network for the Study of the Systemic Vasculitides (INSSYS). *Arthritis Rheum* [Internet]. 2001 Apr;44(4):912–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11318006>
56. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, Kitas GD, Gordon C, Savage COS, et al. Development and initial validation of the vasculitis damage index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum*. 1997;40(2):371–80.
57. Walsh M, Merkel PA, Peh C-A, Szpirt WM, Puéchal X, Fujimoto S, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2020;382(7):622–31.
58. Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, et al. Efficacy of Remission-Induction Regimens for ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2013;369(5):417–27.
59. Harper L, Morgan MD, Walsh M, Hoglund P, Westman K, Flossmann O, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: Long-term follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(6):955–60.
60. de Groot K, Harper L, Jayne DRW, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009 May;150(10):670–80.
61. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JWC, Dadoniené J, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med*. 2003 Jul;349(1):36–44.
62. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa J-J, Ruivard M, Ducroix J-P, et al. Azathioprine or Methotrexate Maintenance for ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2008;359(26):2790–803.
63. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaître O, Cohen P, et al. Rituximab versus Azathioprine for Maintenance in ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2014;371(19):1771–80.
64. Charles P, Terrier B, Perrodeau É, Cohen P, Faguer S, Huart A, et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: Results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis*. 2018;77(8):1144–50.
65. Karras A, Pagnoux C, Haubitz M, De Groot K, Puechal X, Tervaert JWC, et al. Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(10):1662–8.
66. Charles P, Perrodeau É, Samson M, Bonnotte B, Néel A, Agard C, et al. Long-Term rituximab use to maintain remission of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2020;173(3):179–88.
67. Flossmann O, Berden A, De Groot K, Hagen C, Harper L, Heijl C, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):179–87.
68. Steinberg AW, Wechsler ME, Fernández Pérez ER. Trends in antineutrophil cytoplasmic

- autoantibody- associated vasculitis-related mortality in the United States, 1999 to 2017. Vol. 172, *Annals of Internal Medicine*. 2020. p. 160–3.
69. Scherlinger M, Mertz P, Sagez F, Meyer A, Felten R, Chatelus E, et al. Worldwide trends in all-cause mortality of auto-immune systemic diseases between 2001 and 2014. Vol. 19, *Autoimmunity Reviews*. 2020. p. 102531.
70. Rhee RL, Hogan SL, Poulton CJ, McGregor JAG, Richard Landis J, Falk RJ, et al. Trends in Long-Term Outcomes Among Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis With Renal Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(7):1711–20.
71. Santos C, Pimenta C, Nobre M. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev Lat Am Enfermagem* [Internet]. 2007;15:508–11. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692007000300023&nrm=iso
72. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ* [Internet]. 2021 Mar 29;372:n160. Available from: <http://www.bmj.com/content/372/bmj.n160.abstract>
73. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 2016;5(1):210. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
74. Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, et al. Efficacy of Remission-Induction Regimens for ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2013;369(5):417–27.
75. Jones RB, Furuta S, Tervaert JWC, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomised trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1178–82.
76. Springer JM, Kalot MA, Husainat NM, Byram KW, Dua AB, James KE, et al. Granulomatosis With Polyangiitis and Microscopic Polyangiitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Benefits and Harms of Common Treatments. *ACR Open Rheumatol*. 2021;3(3):196–205.
77. Lee YH, Song GG. Comparative efficacy and safety of rituximab, mycophenolate, and cyclophosphamide in active antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2021;59(10):645–53.
78. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* [Internet]. 2017/09/21. 2017;358:j4008. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28935701>
79. Atkins D, Eccles M, Flottorp S, Guyatt GH, Henry D, Hill S, et al. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. *BMC Health Serv Res*. 2004;4(1):1–7.
80. Dijkers M. Introducing GRADE: a systematic approach to rating evidence in systematic reviews and to guideline development [Internet]. 2013. Available from: https://ktdrr.org/products/update/v1n5/dijkers_grade_ktupdatev1n5.pdf
81. Schünemann H, Guyatt G, Oxman A, Brożek J. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Available from Guidel. 2013;
82. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Ciência T e IED de C e T. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Ministério da Saúde Brasília; 2014.
83. Borg S, Glenngård AH, Österborg A, Persson U. The cost-effectiveness of treatment with

erythropoietin compared to red blood cell transfusions for patients with chemotherapy induced anaemia: a Markov model. *Acta Oncol (Madr)*. 2008;47(6):1009–17.

84. Wang SJ, Fuller CD, Choi M, Thomas Jr CR. A cost-effectiveness analysis of adjuvant chemoradiotherapy for resected gastric cancer. *Gastrointest cancer Res GCR*. 2008;2(2):57.
85. Mathias SD, Prebil LA, Putterman CG, Chmiel JJ, Throm RC, Comerota AJ. A health-related quality of life measure in patients with deep vein thrombosis: a validation study. *Drug Inf J DIJ/Drug Inf Assoc*. 1999;33(4):1173–87.
86. van den Boom G, Rutten-van Mölken MP, Molema J, Tirimanna PR, van Weel C, van Schayck CP. The cost effectiveness of early treatment with fluticasone propionate 250 microg twice a day in subjects with obstructive airway disease. Results of the DIMCA program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Dec;164(11):2057–66.
87. Sisk JE, Whang W, Butler JC, Sneller V-P, Whitney CG. Cost-effectiveness of vaccination against invasive pneumococcal disease among people 50 through 64 years of age: role of comorbid conditions and race. *Ann Intern Med*. 2003;138(12):960–8.
88. Saúde. M da. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). Acesso em: 09 de janeiro de 2020. 2020.
89. Ministério da Saúde do Brasil. Diretrizes Metodológicas - Análise de Impacto Orçamentário. Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. 2014;
90. Chaudhry R, Bilal A, Austin A, Mehta S, Salman L, Foulke L, et al. ANCA associated vasculitis: experience of a tertiary care referral center. *Brazilian J Nephrol*. 2018;41:55–64.

ANEXO A

Tabela 27 - Estudos excluídos e razões de exclusão

Autores	Ano	Título do Estudo	Razão de Exclusão
Geetha, D and Fervenza, FC	2012	The efficacy of rituximab versus cyclophosphamide for treatment of renal disease in ANCA-associated vasculitis: the RAVE Trial	Resumo de congresso
Hellmich, B	2014	Remission induction in ANCA-associated vasculitis: follow-up data of the RAVE study	Resumos dos ensaios clínicos em alemão
Ito-Ihara, T, Furuta, S, Komagata, Y, Muso, E, Endo, T, Uchida, S, Kono, H, Hamano, Y, Tsukamoto, T, Endo, S and et al.	2017	Two international multiregional investigator initiated clinical trials on vasculitis: collaboration with EUVAS, VCRC and nationwide vasculitis study groups of Japan	Resumo de congresso
Jayne, D	2005	An international, randomised open label trial comparing a rituximab based regime with a standard cyclophosphamide/azathioprine regimen in the treatment of active 'generalised' ANCA-associated vasculitis	Não foi publicado em uma revista científica
Jones, R, Tervaert, JW, Hauser, T, Luqmani, R, Peh, CA and Savage, C	2009	A randomised trial of rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated renal vasculitis: RITUXVAS	Resumo de congresso
Jones, R, Walsh, M and Jayne, D	2008	Randomised trial of rituximab versus cyclophosphamide for ANCA associated renal vasculitis: RITUXVAS	Resumo de congresso
Jones, RBT	2010	Two year follow-up results from a randomised trial of rituximab versus cyclophosphamide for generalized' ANCA-associated vasculitis: rituxvas	Apresentam os mesmos dados de Jones et al., 2015
Miloslavsky, E, Specks, U, Merkel, P, Seo, P, Spiera, R, Langford, C, Hoffman, G, Kallenberg, C, St Clair, W, Tchao, N and et al.	2013	Retreatment with rituximab in the RAVE trial	Resumo de congresso
Miloslavsky, E, Specks, U, Merkel, PA, Seo, P, Spiera, RF, Langford, CA, Hoffman, GS, Kallenberg, CGM, St Clair, EW, Tchao, N and et al.	2013	Safety of remission induction with rituximab versus cyclophosphamide in patients 65 and older with severe ANCA-associated vasculitis	Resumo de congresso
Miloslavsky, EM, Specks, U, Merkel, PA, Seo, P, Spiera, R, Langford, CA, Hoffman, GS, Kallenberg, CG, St Clair, EW, Tchao, NK and et al.	2014	Rituximab for the treatment of relapses in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis	Comparação entre cursos de administração de RTX
Stone, JH, Merkel, PA, Seo, P, Spiera, R, Langford, CA, Hoffman, GS and Kallenberg, CGM	2011	Extended follow-up of treatment with rituximab versus cyclophosphamide for remission-induction of anca-associated vasculitis: which subsets are at greatest risk for flare?	Resumo de congresso
Stone, JHM	2009	Rituximab versus cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: a randomized controlled trial (RAVE)	Resumo de congresso
Samman KN, Ross C, Pagnoux C, Makhzoum JP.	2021	Update in the Management of ANCA-Associated Vasculitis: Recent Developments and Future Perspectives.	Revisão

A metodologia deste documento está baseada nas Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos de 2021.

