

# GRANULOMATOSE COM POLIANGIITE (DOENÇA DE WEGENER): ASPECTOS RELEVANTES DE UMA DOENÇA RECÉM-NOMEADA

*Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's disease): Relevant Aspects of a Newly Nominated Disease*

Henrique Fagundes dos Anjos Araújo<sup>1</sup>, Djalma Mariano Vilela<sup>1</sup>, João Vitor Fortuna Laranjeira<sup>1</sup>, Bruno Roberto Coman Fernandes<sup>1</sup>, Otávio Lima dos Reis<sup>1</sup>, Luara Isabela dos Santos<sup>2</sup>

## RESUMO

**Introdução:** A doença de Wegener ou granulomatose com poliangeíte ou ainda, poliangiíte granulomatosa (GP) é um tipo de vasculite autoimune associada a danos sistêmicos. Pacientes com diagnóstico de GP apresentam espectro amplo de gravidade clínica e patológica, desses podemos incluir inflamação do sistema circulatório e danos críticos nos rins e pulmões. **Objetivo:** fornecer uma visão abrangente dos mecanismos imunológicos da poliangiíte granulomatosa e apontar sua relação com a fisiopatologia da doença. **Métodos:** Revisão integrativa baseada nas bases de dados PubMed, Scielo e LILACS, utilizando os termos Granulomatose, Doença de Wegener, Vasculite, ANCA e Autoimune. Os critérios de inclusão foram publicações entre os anos de 2012 a 2019, em português, inglês e espanhol, com seleção de obras apropriadas ao objetivo delineado. **Resultados:** A presença dos anticorpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) e a formação de imunocomplexos têm sido relacionados como um dos principais mecanismos imunológico causadores dos danos observados nos pacientes com GP. A doença apresenta diversidade nas manifestações clínicas, com predomínio de comprometimento dos sistemas urinário, circulatório e respiratório. Os estudos demonstram que o tratamento convencional, que consiste na associação de ciclofosfamida e corticosteroides, tem sido efetivo, apresentando remissão importante dos sintomas. **Conclusão** Foi possível elucidar o acometimento sistêmico da doença e compreender os mecanismos imunológicos até então estabelecidos, que se relacionam com a prática clínica desde o diagnóstico até o tratamento. O prognóstico favorável está diretamente relacionado ao diagnóstico precoce e ao manejo adequado do paciente. Assim, cumpre destacar a demanda por mais estudos para a continuidade da promoção de avanços terapêuticos.

**Palavras-chave:** Granulomatose com poliangiíte; ANCA; Doenças autoimunes; Hipersensibilidade.

## ABSTRACT

**Introduction:** Wegener's disease, or granulomatosis with polyangiitis or granulomatous polyangiitis (GP), is a type of autoimmune vasculitis associated with systemic damage. Patients diagnosed with GP have a broad spectrum of clinical and pathological severity including inflammation of the circulatory system and critical damage to the kidneys and lungs. **Aim:** To provide a comprehensive overview of immunological mechanisms during granulomatosis with polyangeitis and to point out their relationship with the pathophysiology of the disease. **Methods:** Integrative review based on the PubMed, Scielo and LILACS databases, using the terms Granulomatosis, Wegener's Disease, ANCA Vasculitis and Autoimmune. Inclusion criteria were publications from 2012 to 2019, in Portuguese, English and Spanish, with selection of works appropriate to the objective outlined. **Results:** The presence of neutrophil anti-cytoplasmic antibodies (ANCA) and the formation of immunocomplexes have been related as one of the main immunological mechanism causing the damages observed in the GP patients. The disease shows a diversity in clinical manifestations, with a predominance of impairment of the urinary, circulatory and respiratory systems. The studies show that the conventional treatment, which consists of the association of cyclophosphamide and corticosteroids, has been effective, presenting significant remission of symptoms. **Conclusion:** It was possible to elucidate the systemic involvement of the disease and to understand the immunological mechanisms previously established, which are related to the clinical practice from the diagnosis to the patient's treatment. The favourable prognosis is directly related to the early diagnosis and the appropriate management of the patient and so the demand for attention by the scientific and medical community is highlighted, as well as the need for more studies in order to continue promoting therapeutic advances.

**Keywords:** Granulomatosis with polyangeitis; ANCA; Autoimmune diseases; Hypersensitivity.

<sup>1</sup>Acadêmicos do Curso de Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCM-MG), Belo Horizonte, MG - Brasil

<sup>2</sup>Docente da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCM-MG) – Belo Horizonte, MG - Brasil

**Autor para correspondência:** Luara Isabela dos Santos. Alameda Ezequiel Dias, 275, Centro, CEP: 30130-110 – Belo Horizonte, MG- Brasil. E-mail: luara.santos@cienciasmedicasmg.edu.br

## INTRODUÇÃO

O histórico da doença de Wegener inclui dilemas e discussões sociais, culturais e ideológicas. O patologista Friedrich Wegener, médico que descreveu a doença na década de 1930, residia em Berlim, Alemanha. Por um longo período da história da medicina, atribui-se à doença o nome de Doença ou Granulomatose de Wegener, um epônimo em referência ao cientista alemão. Contudo, existe na atualidade a versão de que Wegener teria se envolvido com ideais nazistas no contexto do Holocausto, com relatos de que o patologista teria sido direcionado a um aglomerado de judeus na Polônia como patologista militar e atuado de acordo com as convicções hitleristas.<sup>1</sup> Diante disso, os prêmios, o prestígio e o reconhecimento social e médico de Friedrich Wegener foram colocados em questão e, tem-se, então, uma tendência de nomenclatura distinta para tal enfermidade, com termos como Granulomatose com Poliangiite e Poliangiite Granulomatosa.<sup>2</sup>

A Granulomatose com Poliangiite (GP) refere-se a um tipo de vasculite de caráter autoimune que promove danos sistêmicos nos pacientes acometidos, atingindo, principalmente, os sistemas circulatório, respiratório e urinário. Trata-se de uma enfermidade rara, com epidemiologia relatada de 3:100.000 indivíduos, sem predileção entre os sexos, com idade média de diagnóstico de 41 anos, análoga a um pico de incidência entre a quarta e a quinta décadas de vida.<sup>3</sup> O prognóstico está diretamente associado à intervenção medicamentosa, mas sabe-se que pacientes com acometimento renal e demanda por diálise, possuem prognóstico menos positivo.<sup>4,5</sup> A GP é dividida em duas modalidades na literatura médica: (1) forma clássica, tradicional, com sintomas da tríade patológica de inflamação granulomatosa e necrosante tanto no trato respiratório superior quanto no trato inferior, somada à glomerulonefrite necrosante, evidenciando os danos ao sistema urinário e (2) forma limitada, que se restringe a um acometimento dos tratos respiratórios superior e inferior. Entretanto, pode haver envolvimento de quaisquer órgãos por vasculites e/ou granulomas. Quanto à imunopatogenia, ainda não é bem estabelecido um conhecimento completo, ainda que a vasculite granulomatosa percebida nas vias aéreas aponte para uma resposta imune organizada principalmente por linfócitos T CD4 do tipo 1 (Th1)<sup>6</sup> e o envolvimento de anticorpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA), sendo esse, inclusive, utilizado como um dos parâmetros de diagnóstico da doença.<sup>7</sup>

Pode-se dizer que tal enfermidade teve uma significativa melhora no prognóstico a partir do desenvolvimento de intervenções farmacológicas, tais como o uso de ciclofosfamida. Entretanto, ainda há muitos relatos de complicações relacionadas ao manejo inadequado do tratamento. Um exemplo que demonstra esse perfil complicador da GP pode ser evidenciado no uso do tratamento padrão com corticosteroides e ciclofosfamida. Apesar desse tratamento ter se mostrado eficaz no manejo clínico da GP, observa-se que o uso estendido da ciclofosfamida pode estar relacionado com o aparecimento de cistite hemorrágica, câncer de bexiga, leucemias e linfomas.<sup>8,9</sup>

Esta revisão integrativa tem por objetivo a realização da compilação dos mecanismos imunológicos descritos da poliangiite granulomatosa e o apontamento de sua relação com demais pontos-chave da fisiopatologia da doença. Destaca-se a importância da atualização de dados a respeito dessa doença rara e grave, o que contribuirá para conduta clínica mais adequada. A existência de lacunas em relação a essa enfermidade também precisa ser ressaltada para que novas pesquisas científicas possam ser realizadas e valorizadas, contribuindo para as melhores formas de tratamento da doença.

## METODOLOGIA

As buscas para elaboração deste artigo foram realizadas nas bases de dados PubMed, Scielo e LILACS, utilizando como descritores as palavras Granulomatose, Doença de Wegener, Vasculites, ANCA e Autoimune. Foram utilizadas obras publicadas entre os anos de 2012 e 2019 nos idiomas português, inglês e espanhol, com ênfase em estudos de caso e estudos transversais que correspondiam ao objetivo do trabalho. Artigos anteriores a esse período ou que continham conteúdo defasado sobre a doença foram excluídos.

## RESULTADOS

Os principais dados obtidos nos referenciais teóricos da obra estão expostos na tabela 1 e correspondem a doze artigos entre as trinta obras selecionadas segundo os critérios previamente estabelecidos.

**Tabela 1.** Dados dos principais referenciais teóricos utilizados neste trabalho. Fonte: Dados da pesquisa.

| Autor/ Ano                                                        | Título                                                                                                                                   | Tipo de Estudo     | Objetivos                                                                                                                                     | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SANTANA, Alfredo Nicodemos Cruz <i>et al</i> , 2010 <sup>21</sup> | Trombose em artérias pulmonares pequenas e médias em granulomatose de Wegener: Um estudo com microscopia confocal por varredura a laser* | Estudo Transversal | Quantificar trombos de fibrina em amostras de artérias pulmonares de pequeno/médio calibre (APPMC) de pacientes com Granulomatose de Wegener. | A média da área total do vaso foi similar no grupo GP e no grupo controle (32.604 $\mu\text{m}^2$ vs. 32.970 $\mu\text{m}^2$ , $p = 0,8793$ ). Trombos foram identificados em 22 das 24 APPMC (91,67%) no grupo GP, e em nenhuma do grupo controle ( $p < 0,0001$ ; OR = 297 (IC95%: 13,34-6.612). A média da área trombótica foi maior no grupo GP do que no grupo controle (10.068 $\mu\text{m}^2$ vs. 0.000 $\mu\text{m}^2$ , $p < 0,0001$ ). Em contraste, a média da área livre do lúmen foi menor no grupo GP que no grupo controle (6.116 $\mu\text{m}^2$ vs. 24.707 $\mu\text{m}^2$ , $p < 0,0001$ ). |

## Continuação

| Autor/ Ano                                                           | Título                                                                                                        | Tipo de Estudo       | Objetivos                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| RODRIGUES, Ascedio Jose <i>et al</i> , 2012 <sup>18</sup>            | Comprometimento da árvore respiratória na granulomatose de Wegener                                            | Estudo Retrospectivo | Descrever as alterações endoscópicas encontradas na mucosa das vias aéreas de um grupo de pacientes com GP submetido à broncoscopia no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) e relatar as intervenções terapêuticas broncoscópicas utilizadas em alguns casos. | Dos 15 pacientes avaliados, 11 eram mulheres (73,33%) com idade média de $34 \pm 11,5$ anos. Foram encontradas alterações das vias aéreas em 80% dos pacientes, e o achado endoscópico mais frequente foi estenose subglótica ( $n = 6$ ). Realizou-se broncoscopia terapêutica em três pacientes com estenose subglótica e em outros três com estenose brônquica, todos apresentando bons resultados.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| PAOLINI, María Virginia <i>et al</i> , 2013 <sup>17</sup>            | VASCULITIS ASOCIADAS A ANTICUERPOS ANTICITOPLASMA DE NEUTRÓFILOS<br><br>CLÍNICA Y TRATAMIENTO                 | Estudo Transversal   | Analisar as características epidemiológicas e clínicas em uma série de 47 pacientes, 23 (49%) com granulomatose de Wegener, 15 (32%) com poliangiite microscópica (MPA) e nove (19%) com vasculite renal limitada (RLV).                                                                                        | A manifestação clínica mais frequente foi envolvimento renal em 41 (87%), seguida de manifestações pulmonares em 26 (55%) e envolvimento otorrinolaringológico em 17 (36%). Em 26 (55%) havia quadro pulmonar simultâneo e envolvimento renal. A categoria clínica mais frequente foi a forma generalizada em 23 (49%), seguida da forma grave em 18 (38%). Oitenta e nove por cento dos pacientes tiveram teste ANCA positivo. Quatro (8%) não receberam imunossuppressores, sendo tratados apenas com diálise (portadores de insuficiência renal crônica terminal. Dos 43 pacientes que foram tratados, 29 (67%) alcançaram remissão completa com duração média de remissão de 35,3 meses. Onze (26%) tiveram uma recaída, dez (91%) tiveram uma recidiva importante e um teve uma recaída menor. Doze (28%) pacientes morreram, sete morreram precocemente e cinco durante o curso da doença. Quinze (31%) evoluíram para insuficiência renal crônica. Todos os 26 pacientes em acompanhamento tiveram resposta ao tratamento imunossupressor e 20 (77%) estavam em remissão no final do estudo. |
| GUSMÃO, Reinaldo Jordão <i>et al</i> , 2014 <sup>30</sup>            | Achados otorrinolaringológicos em um grupo de pacientes com doenças reumatológicas                            | Estudo Clínico       | Identificar as manifestações otorrinolaringológicas em pacientes com doenças reumáticas em um hospital de alta complexidade, no que se refere a facilitar diagnóstico e tratamento precoces.                                                                                                                    | No grupo estudado, pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) apresentaram predominantemente manifestações laringeas, enquanto pacientes com síndrome de Sjögren apresentaram predomínio das manifestações otológicas (100% dos casos). As alterações de exames audiométricos são encontradas em 53% dos pacientes portadores de GP, 80% de Policodrite Recidivante (PR), 33% de LES e 50% de Síndrome de Churg-Strauss (SCS). Quanto às alterações nasais, estas foram encontradas de forma prevalente em todas as doenças, principalmente a síndrome de Churg-Strauss.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| DA COSTA, Carla Fabiane, POLANSKI, José Fernando, 2015 <sup>22</sup> | Wegener Granulomatosis: Otologic Manifestation as First Symptom                                               | Relato de caso       | Descrever um caso de doença de Wegener com manifestação atípica.                                                                                                                                                                                                                                                | Com o início do uso de esteroide (prednisona 60 mg/d), os sintomas do paciente melhoraram e os limiares auditivos recuperaram-se significativamente após 1 semana de tratamento. Atualmente, o paciente usa ciclofosfamida mensalmente e corticosteroides diariamente com bom controle clínico e laboratorial.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| CUESTAS, Giselle <i>et al</i> , 2015 <sup>26</sup>                   | Estenosis subglótica como manifestación inicial de granulomatosis de Wegener en una adolescente: Caso clínico | Relato de caso       | Orientar o tratamento apropriado de indução em pacientes com vasculite associada a anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (VAA) ativa.                                                                                                                                                                        | Após 6 meses de tratamento endoscópico (microcirurgia laringea e dilatação com tubo endotraqueal), a paciente encontra-se assintomática, sem recorrência da lesão laringea. Nenhum comprometimento ocular foi verificado ou qualquer outra extensão clínica relacionada a GP. Continua em acompanhamento nos serviços de endoscopia e reumatologia.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

## Continuação

| Autor/ Ano                                                               | Título                                                                                                                                                               | Tipo de Estudo                         | Objetivos                                                                                                                                                                                                                                     | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| FRANCO, Cybelle<br>Moreno Luize <i>et al</i> ,<br>2015 <sup>5</sup>      | Esclerite nodular e poliangiite granulomatosa (Wegener) mimetizando tuberculose                                                                                      | Relato de caso                         | Relatar um caso atípico de uma paciente com esclerite nodular como manifestação inicial da poliangiite granulomatosa (Wegener), mimetizando um quadro de tuberculose.                                                                         | Após a finalização do tratamento com ciclofosfamida, houve recidiva da lesão escleral quando a paciente estava usando azatioprina e regredindo a dose de corticoide oral. Assim, a azatioprina foi substituída por micofenolato de sódio. A partir desse momento, houve estabilidade da lesão escleral, controle da doença de base, sugerindo o diagnóstico de GP. O esquema terapêutico de manutenção foi micofenolato de sódio 1,44 g ao dia e prednisona 20 mg ao dia. Em relação à fundoscopia, a paciente permaneceu com descolamento de retina inferior em olho direito, com acuidade visual final de movimento de mãos e permaneceu com a mesma visão em olho esquerdo (20/20).         |
| DE LIMA, Alexandre<br>Moretti <i>et al</i> , 2015 <sup>4</sup>           | Granulomatosis with polyangiitis, a new nomenclature for Wegener's Granulomatosis - Case report                                                                      | Relato de caso                         | Ilustrar um caso de doença rara multissistêmica.                                                                                                                                                                                              | Paciente demonstrou melhora do envolvimento renal, com diminuição da anasarca, creatinina sérica, uréia e sintomas respiratórios superiores, bem como cicatrização acelerada das úlceras cutâneas.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| LAGOS, Antonia <i>et al</i> ,<br>2016 <sup>12</sup>                      | Estenosis subglótica em pacientes com granulomatosis con poliangeítis                                                                                                | Estudo descritivo retrospectivo        | Descrever a apresentação clínica e o tratamento da estenose subglótica em pacientes com Granulomatose com poliangiite.                                                                                                                        | Dez pacientes (90% mulheres) com média de idade ao diagnóstico de 44,6 anos. Os sintomas foram: dispneia (9/10), disfonia (6/10) e estridor (5/10). Em 80%, a estenose subglótica foi a apresentação inicial da GP. 90% dos pacientes apresentaram GP localizado e 10% GP sistêmico. 60% apresentaram ANCA negativo. Todos os pacientes receberam glicocorticoides sistêmicos, associados a imunossupressores e / ou anticorpos monoclonais. Um paciente necessitou de uma traqueostomia e dois pacientes necessitaram de dilatação por balão endoscópico associada à injeção local de metilprednisolona.                                                                                      |
| GARCIA-LUNA, Alfonso <i>et al</i> , 2017 <sup>20</sup>                   | Granulomatosis con poliangeitis                                                                                                                                      | Relato de caso                         | Relatar e discutir um caso de granulomatose com poliangiite                                                                                                                                                                                   | Manifestações de granulomatose com poliangiite podem ocorrer de maneira fulminante; 50% dos exames de imagem de tórax mostram nódulos cavitados, que, juntamente com crescente glomerulonefrite necrosante e a presença de c-ANCA (sensibilidade de 96-98%), apoiam o diagnóstico, que é confirmado por biópsia. O tratamento atual com rituximabe, corticosteroides e troca de plasma para induzir a remissão aumenta a sobrevida de cinco anos em 75% dos pacientes.                                                                                                                                                                                                                         |
| SANTOS, Laryssa<br>Passos Sarmiento <i>et al</i> ,<br>2017 <sup>10</sup> | Distúrbios de condução cardíaca e taquicardia ventricular como complicação da granulomatose com poliangiite em uma paciente. Relato de caso e revisão da literatura. | Relato de caso e Revisão de Literatura | Relatar o caso de uma paciente com diagnóstico prévio de granulomatose com poliangiite, admitida à unidade de terapia intensiva com quadro de crises convulsivas e instabilidade hemodinâmica em razão de bloqueio atrioventricular completo. | Após 6 meses de terapia imunobiológica com anticorpo monoclonal (rituximabe), foi observado normalização de todos os marcadores de atividade da doença, e o marca-passo foi desligado, uma vez que se mantinha um ritmo sinusal assintomático. A paciente continuou em seguimento pela Reumatologia e pela Cardiologia, enquanto aguardava para remover o marca-passo permanente.                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| NAVARRO, David;<br>PUSEY, Charles, 2018 <sup>16</sup>                    | Prostate involvement in granulomatosis with polyangiitis: response to rituximab treatment                                                                            | Relato de caso                         | Apresentar dois casos de granulomatose com poliangiite com envolvimento prostático e manifestações clínicas distintas.                                                                                                                        | Paciente 1: Os sintomas do paciente rapidamente melhoraram, com apenas hematúria ocasional e resolução dos sintomas do trato urinário inferior (STUI). O paciente segue com acompanhamento clínico, sob terapia de manutenção com rituximabe e não houveram sinais de recidiva da doença.<br><br>Paciente 2: Os sintomas do paciente melhoraram rapidamente com o uso de prednisolona e o rituximabe foi administrado, dado seu histórico de resposta favorável. A terapia de manutenção consistiu em prednisolona, que foi progressivamente reduzida e interrompida em meados de 2015. O paciente desde então tem sido assintomático, e permanece sob acompanhamento na clínica de vasculite. |



## DISCUSSÃO

### Doença e diagnóstico

A Granulomatose com Poliangiite (GP) consiste numa enfermidade associada a um distúrbio inflamatório sistêmico de etiologia ainda não completamente esclarecida. A doença tende a evoluir com a presença de vasculite de pequenas e médias artérias, arteríolas e capilares, acompanhada de lesões granulomatosas necrotizantes. Os mecanismos imunológicos que explicam esses achados patológicos estão parcialmente associados aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilo.<sup>10,11</sup> Os anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA) são caracterizados por serem específicos contra constituintes de neutrófilos, que são as primeiras células a serem recrutadas em condições inflamatórias. Com a adesão e ativação desses fagócitos no endotélio, ocorre a degranulação, que consiste na liberação de seus produtos celulares a fim de causar a destruição do antígeno que originou a ativação da resposta imune. Os ANCA ligam-se aos compostos celulares liberados pelos neutrófilos formando imunocomplexos que são depositados nos endotélios, causando as vasculites. A liberação de radicais livres e de enzimas líticas, ocorrida também pela degranulação dos neutrófilos, causa a apoptose das células ao redor e ainda a necrose do tecido, explicando parte das lesões necrotizantes. A liberação de quimiocinas e mediadores quimiotáticos pelos neutrófilos, recruta mais desses fagócitos para a região provocando retroalimentação positiva do processo. O ANCA segue duas denominações distintas: c-ANCA, ligado ao padrão do citoplasma e com o antígeno principal associado antiproteínase 3 (Anti-PR3); e o p-ANCA, ligado ao padrão perinuclear e à antimieloperoxidase (Anti-MPO), como principal antígeno associado. Os pacientes com GP apresentam, em sua maioria, c-ANCA e anti-PR3, enquanto a presença de p-ANCA e anti-MPO é menos significativa. Quanto à sensibilidade da sorologia, o ANCA tem sensibilidade diagnóstica de 60% para a GP com caráter limitado versus 90% para a doença sistêmica. Diante disso, existe uma forte evidência que a ausência de ANCA positivo não elimina o diagnóstico, uma vez que existem formas de apresentação da doença leve e/ou localizada.<sup>12</sup>

O diagnóstico da doença deve ser baseado em critérios clínicos, radiológicos, sorológicos e anatomopatológicos, abordando em grande parte os acometimentos circulatório, respiratório e urinário. Um dos principais pontos é a biópsia do tecido que contenha evidências de vasculite, demonstrada por inflamação granulomatosa que pode estar associada a necrose. Ademais, deve-se notar se há inflamação oral ou nasal, decorrente do acometimento do sistema respiratório, se há presença de nódulos, infiltrados fixos ou cavitações na radiografia simples de tórax e se a hematuria microscópica está presente, indicando o acometimento do sistema urinário. Pacientes com dois desses quadros podem ter um diagnóstico com 88,2% de sensibilidade e 92% de especificidade para GP em relação a outras vasculites semelhantes.<sup>6,7</sup> Esse diagnóstico acompanha a recomendação da Academia Americana de Reumatologia (AAR), sendo baseado em recomendações publicadas em 1990.<sup>9</sup>

No contexto mais recente, podemos citar o avanço sorológico, destacando-se o ANCA, que mesmo não possuindo aspectos completamente estabelecidos poderá auxiliar no diagnóstico. O c-ANCA pode ser detectado por meio de imunofluorescência indireta e ELISA. A presença do anticorpo é relatada em parcela significativa dos portadores, com relação descrita entre os níveis séricos do anticorpo e as manifestações da doença.<sup>13</sup> O ANCA pode

mostrar-se positivo em um paciente que não apresenta a doença, seja devido a outras situações como linfoma de Hodgkin, infecção pelo vírus HIV ou perfuração do septo nasal.<sup>9</sup> Além disso, um paciente em remissão e já sem sintomas pode apresentar o ANCA positivo, e isso deve ser tratado como sinal de alerta e motivo para acompanhamento mais cuidadoso, mesmo existindo a possibilidade de idiopatia. Cabe mencionar que pacientes com vasculites diferentes podem preencher os fatores de diagnóstico clínico, radiológico e anatomopatológico, ao passo que outros - com quadro muito sugestivo para GP e ANCA positivo - podem não conseguir demonstrar esses critérios. Existe ainda um grupo de pacientes com GP que apresentam a doença com manifestação extensa e aguda, podendo apresentar hemorragia alveolar, acometimento nervoso central e glomerulonefrite rapidamente progressiva, de modo que esses critérios também poderão ser considerados.<sup>9,14</sup>

### Sintomatologia e manifestações clínicas

A GP apresenta-se no cenário da saúde como doença de alcance sistêmico, demandando atenção e cuidado com os possíveis danos aos sistemas circulatório, urinário, cardíaco, respiratório, otológico, visual e nervoso. O acometimento de número significativo de órgãos indica um prognóstico potencialmente negativo, elevando os níveis de mortalidade percebidos.<sup>5</sup>

O dano circulatório relaciona-se com uma reação de hipersensibilidade, a qual pode ser relacionada com a presença de imunocomplexo, como também pode decorrer da ligação dos anticorpos com antígenos presentes na superfície dos neutrófilos.<sup>3</sup> Nesse contexto, a resposta imune humoral, com a ativação do sistema do complemento, culmina na secreção de anafilatoxinas e de produtos inflamatórios. Esses fatores contribuem para a progressão da vasculite de pequenas e médias artérias e veias, muitas vezes estão associados a necrose.<sup>5</sup>

A sintomatologia do envolvimento renal é relatada com fatores como hematuria, proteinúria e taxas elevadas de creatinina, prevendo-se que até 85% dos pacientes com GP apresentam danos nos rins. Diante disso, o diagnóstico e as intervenções precoces são de grande relevância no manejo desse quadro, a fim de mitigar evoluções para insuficiências renais com possíveis agravamentos dos sintomas iniciais. Entre as doenças renais envolvidas, a glomerulonefrite necrosante e a glomerulonefrite proliferativa apresentam maior incidência. Danos em artérias interlobulares, veias e capilares peritubulares, relatados em pacientes com GP traduzem o pior prognóstico da doença.<sup>15</sup> Na literatura, encontram-se relatos de algumas manifestações urogenitais, tais como orquite, estenose ureteral e ulceração peniana; ainda assim, o comprometimento urológico é relativamente raro e sua detecção é difícil. Sobre o envolvimento prostático, há relatos acerca de pacientes com episódios de prostatite, com manifestações como dor, hematuria e hematospermia.<sup>16</sup>

Quanto ao envolvimento cardíaco, tem-se um espectro amplo de possíveis manifestações, com relatos de distúrbios de condução, pericardite, arterite coronária, miocardite e lesões valvares. Tal envolvimento é decorrente de vasculite necrotizante com infiltrados granulomatosos. Dentre as manifestações cardíacas mais comuns, destacam-se, em ordem crescente de frequência: valvopatias, doença arterial coronariana, miocardiopatia e pericardite. Como complicação incomum, a literatura médica indica casos de bloqueio atrioventricular concomitante à GP.<sup>10,17</sup>

O acometimento do sistema respiratório ocorre com a estenose subglótica, sendo a manifestação laringotraqueobronquial mais frequente, oscilando entre 8% e 50% das populações estudadas. Outros achados na sintomatologia foram dispnéia, disfonia e tosse.<sup>12</sup> Diante disso, a endoscopia respiratória ou broncoscopia apresenta-se como opção plausível para detecção e monitoramento de possíveis complicações e lesões de vias aéreas associadas à GP.<sup>18</sup> A presença de hemorragias alveolares e nódulos pulmonares cavitados, caracterizados por parede grossa e irregular, tem sido relatada como complicação respiratória. Os nódulos pulmonares na GP tendem a apresentar um centro necrótico e é possível que ocorra infecção bacteriana secundária, ocasionando potenciais gangrenas úmidas.<sup>19,20</sup> A detecção de granulomas necrotizantes com sinais de vasculite também constitui apoio ao diagnóstico de GP.<sup>15</sup> Estudos apontam ainda casos de trombose na microcirculação pulmonar em pacientes com GP, abrindo espaço para novas questões no que diz respeito ao papel dessas obstruções vasculares na fisiopatologia da doença.<sup>21</sup>

São relatados ainda, casos de manifestações otológicas, como a otite média como o sintoma mais comum nesse contexto. Logo, deficiências auditivas, com ou sem a perda auditiva completa, merecem investigação da GP como possível etiologia, principalmente em casos em que os medicamentos habitualmente adotados não apresentam resultados animadores; a propósito, cabe ressaltar a importância de intervenções e participação de profissionais da otorrinolaringologia em casos dessa doença.<sup>22</sup> O envolvimento ocular também pode estar associado a manifestações iniciais da enfermidade, ainda que não seja frequente. Nesse contexto, tem-se a inflamação da órbita, muitas vezes iniciada nos seios maxilares ou etmoidais e análoga disseminação para os músculos extraoculares, com presença de dor, de característica unilateral ou bilateral, proptose e diplopia. Nos casos mais graves, pode haver a compressão de componentes da via óptica, gerando cegueira. Quanto aos aspectos histopatológicos do envolvimento orbital, é válido citar granulomas focais, depósito de colágeno, infiltrado inflamatório e necrose.<sup>23</sup>

A GP apresenta impactos neurológicos relevantes em seus portadores, com consequências para o indivíduo, familiares e cuidadores envolvidos, sendo que cerca de 50% desses pacientes podem apresentar complicações neurológicas devido às lesões granulomatosas necrotizantes de pequenos vasos. Entre as manifestações comumente causadas pelos granulomas, destacam-se; meningite basilar, disfunção do lobo temporal e obstrução de seios venosos, bem como danos nas funções dos nervos óptico, abducente e facial, sendo esses sinais relacionados ao sistema nervoso central. Quanto ao sistema nervoso periférico, mononeurite múltipla e polineuropatia sensitivo-motora simétrica com progressão relativamente rápida, embora raras, são manifestações citadas em estudos relacionados.<sup>24,25</sup> Vale destacar que mesmo com as intervenções farmacológicas, os danos ao sistema nervoso são usualmente graves, o que ressalta a necessidade de identificação rápida da doença, bem como de tratamento em tempo e forma adequados, a fim de mitigar sequelas crônicas.

### Tratamento

O efetivo tratamento de GP deve incluir uma abordagem multidisciplinar da equipe médica e de especialistas dos sistemas acometidos no indivíduo. Vale destacar a importância do diagnóstico oportuno e a implementação de tratamento imunossupressor

precoces, a fim de reduzir a morbimortalidade decorrente dessa enfermidade.<sup>21,26</sup> O tratamento da GP pode ser dividido em dois estágios: o primeiro é baseado na indução da remissão da doença e o segundo tem como fundamento a manutenção da remissão da doença. Os medicamentos utilizados para o tratamento incluem na maioria das vezes glicocorticoides como prednisona; anticorpo monoclonal, como o rituximabe; quimioterápicos, como ciclofosfamida e metotrexato e imunossupressores, como azatioprina e mofetil micofenolato.<sup>13,27</sup>

O caráter agressivo do tratamento, tendo em vista os potenciais efeitos adversos de alguns fármacos, traz certa complexidade ao manejo do paciente com GP. A Granulomatose por Poliangiite não possui cura, porém resultados diagnósticos precoces geram tratamentos mais efetivos e redução dos sintomas, melhorando a qualidade e a expectativa de vida. Nesse aspecto, tem-se a utilização já estabelecida de glicocorticoides e da ciclofosfamida.<sup>27</sup> No entanto, a ciclofosfamida é um exemplo de medicamento utilizado no tratamento da enfermidade que pode trazer riscos associados à toxicidade, bem como cistite hemorrágica, infecções e câncer de bexiga.<sup>8,9</sup> Diante disso, é válida a busca por terapias diversificadas, como o uso da fisioterapia respiratória como opção de intervenção para amenizar o acometimento do sistema respiratório. Nesse âmbito, exercícios fisioterapêuticos têm papel relevante na qualidade de vida de pacientes com quadros de GP por meio de técnicas cinesioterapêuticas, técnicas de higiene brônquica e reexpansão pulmonares, além do fortalecimento da musculatura inspiratória e a melhora na oferta de oxigênio.<sup>28</sup>

Dentre todos os fármacos preconizados, há indícios de que o rituximabe apresenta maior segurança e eficácia como recurso terapêutico da GP. Após décadas de estudos clínicos farmacológicos, o rituximabe foi estabelecido como importante avanço. Atualmente, a toxicidade das drogas é manejada com maior cuidado em pacientes de longo prazo, sendo que alguns pacientes ficam aptos a terem vidas normais por cerca de 20 anos durante o tratamento.<sup>29</sup>

Pesquisas com novos medicamentos, opções de tratamento e causas de GP estão sendo conduzidas em centros de saúde especializados pelo mundo. É evidente que ainda há muito a ser estudado para auxiliar na obtenção de diagnósticos rápidos e seguros, bem como de tratamentos com menores efeitos colaterais. Quanto ao acompanhamento do curso da doença, é válido dizer que os títulos de ANCA podem ser utilizados nesse âmbito, já que sua redução está comumente associada à remissão clínica, enquanto títulos negativos ou em redução após tratamento apresentam menores chances de recidiva.<sup>14</sup>

## CONCLUSÃO

A Granulomatose com Poliangiite é, portanto, uma enfermidade que demanda atenção integrada por parte da comunidade médica, tendo em vista seus danos sistêmicos e sua fisiopatologia ampla. Dessa maneira, é importante que o profissional de saúde esteja atualizado sobre os avanços no entendimento e, principalmente, no tratamento dessa doença. Ainda existe certa escassez de informações sobre alguns pontos relevantes dessa doença inflamatória, como a etiologia ainda não completamente elucidada, o que evidencia necessidade de mais estudos aprofundados e pesquisas visando o conhecimento mais concreto do tema.

Por fim, a investigação multidisciplinar dessa doença apresenta-se como iniciativa promissora no que tange ao alcance de uma medicina que ofereça à população um serviço de saúde cada vez mais completo. Destaca-se o potencial de um esforço conjunto entre patologistas, imunologistas e demais profissionais envolvidos, no intuito de trazer à literatura mais conteúdos.

## AGRADECIMENTOS

À Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais pelo apoio e recursos para a execução deste artigo de revisão.

## REFERÊNCIAS

- Scheinberg, MA. Nazi past and changes in disease names: The Wegener's disease case. *Revista Brasileira de Reumatologia*. [S.l.: s.n.], mar. 2012.
- Sargin, G; Senturk, T. *Revista brasileira de reumatologia Scientific people named in the classification of vasculitis*. 2017.
- Buçard AM; Kaac BK; Morais TS; Fernandes K; Natividade NB; Craide FH; Pieroni FA. Granulomatose de Wegener. *Rev Bras Med*, v. 70, n. esp, 2, 2013.
- Lima AM; Torracca PF; da Rocha SP; Santiago CM; Ferraz, FH. Granulomatosis with polyangiitis, a new nomenclature for Wegener's Granulomatosis - Case report. *An. Bras. Dermatol.*, Rio de Janeiro, v. 90, n. 3, supl. 1, p. 101-103, junho 2015.
- Franco, CML; De Oliveira GMP; Fidelix TSA; Vieira LA; Trevisani VFM. Nodular scleritis and granulomatous polyangiitis (Wegener) mimicking tuberculosis. *Revista Brasileira de Oftalmologia*, v. 74, n. 2, p. 106-109, 2015.
- Dos Santos SKJ; Raupp AS; De Carvalho AAP; Bottega TS; Rogelin M; Pietro DD. Granulomatose de Wegener: importância do diagnóstico precoce. *Relato de caso. Rev Bras Clin Med*, v. 7, p. 427-433, 2009.
- Diogo, CJ; Formigo A; Florova E; Rodrigues S; Vieira MJM; Mendes R; Rodrigues J. Granulomatose de Wegener. *Relato de casos. Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, v. 9, n. 6, p. 437-40, 2011.
- Santana ANC; Woronik, V; Halpern, ASR; Barbas CSV. Atualização do tratamento das vasculites associadas a anticorpo anticitoplasma de neutrófilos. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. [S.l.: s.n.], nov. 2011
- Antunes T; Barbas CSV. Granulomatose de Wegener. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 31, n. SUPPL. 1, 2005.
- Santos, LPS; Bomfim VG; Bezerra CF; Costa NV; De Carvalho RB; De Carvalho RS; Passos RH; Boaventura OCB; Nunes AL. Heart conduction system defects and sustained ventricular tachycardia complications in a patient with granulomatosis with polyangiitis. A case report and literature review. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. [S.l.: Associação de Medicina Intensiva Brasileira - AMIB.], 1 jul. 2017.
- Wagner A; De Souza S; Calich AL; Mariz HA; Lima M; Ochtrup G; Bacchiega ABS; Ferreira GA; Rêgo J; Perez MO; Maria R; Pereira R; Roger WMBGE; Levy A. *Revista brasileira de reumatologia Artigo de Revisão Recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia para a terapia de indução para vasculite associada a ANCA*. 2017.
- Lagos A; Heider C; Araya M; San Martín J. Estenosis subglótica en pacientes con granulomatosis con poliangeitis Subglottic stenosis in patients with granulomatosis with polyangiitis. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello*. [S.l.: s.n.], 2016.
- Uribe SH; Sierra EB; Arias LF; García, ALV. Granulomatosis con poliangeitis, doble positividad de anticuerpos contra el citoplasma de neutrófilos y granuloma renal. v. 21, n. 3, p. 160-164, 2014.
- Ribeiro C; Neto MSC; Silva GMC; Santos AA; Penido MGMG. Granulomatose de Wegener: Apresentação Clínica e Tratamento Management. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v. J Bras Nef, n. 28, p. 114-117, 2006.
- León-Ortiz AG; Guáman-Crespo JO; Sánchez-Zúñiga MJ; Carrillo-Esper R. Granulomatosis con poliangeitis, granulomatosis de Wegener Correspondencia. *Med Int Méx*. 2017 mayo. [S.l.: s.n.], 2017.
- Navarro D; Pusey C. Prostate involvement in granulomatosis with polyangiitis: response to rituximab treatment. *Port J Nephrol Hypert*. [S.l.: s.n.], 2018.
- Paolini MV; Ruffino JP; Fernández R; Diego S. Vasculitis asociadas a anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos: Clínica y tratamiento. *Medicina* (B.Aires), p. 119-126, 2013.
- Rodrigues AJ; Jacomelli M; Baldow RX; Barbas CV; Figueiredo VR. Comprometimento da árvore respiratória na granulomatose de Wegener. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 52, n. 2, p. 231-235, abr. 2012.
- Erlj OD; Michalland HS; Neira QO; Wolff CV; Jara BV; Meneses CM. Diagnóstico diferencial de nódulos pulmonares cavitados: a propósito de un caso clínico. *Revista chilena de enfermedades respiratorias*, v. 29, n. 1, p. 39-42, mar. 2013.
- García-Luna A; Nez-Esquivel VH; López-Baca F; Mora-Constantino J. Granulomatosis con poliangeitis. [S.l.: s.n.], 2017. Disponível em: <www.medigraphic.org.mx>. Acesso em: 19 out. 2019.
- Santana, ANC; Absaber AM; Teodoro WR; Capelozzi VL; Barbas, CSV. Thrombosis in small and medium-sized pulmonary arteries in Wegener's granulomatosis: A confocal laser scanning microscopy study. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 36, n. 6, p. 724-730, 2010.
- Da Costa CF; Polanski, JF. Wegener granulomatosis: Otolitic manifestation as first symptom. *International Archives of Otorhinolaryngology*, v. 19, n. 3, p. 266-268, 28 jul. 2014.
- Mete A; Kimyon S; Saygili O; Can P; Güngör K. Bilateral acute angle-closure glaucoma as a first presentation of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, v. 79, n. 5, p. 336-338, 2016.
- Bougea A; Anagnostou E; Spandideas N; Triantafyllou N; Kararizou E. An update of neurological manifestations of vasculitides and connective tissue diseases: a literature review. *Einstein (São Paulo, Brazil)*. [S.l.: s.n.], 1 out. 2015
- Lopes LO. Cranial nerve impairment in granulomatosis with polyangeitis (GPA) C-ANCA negative. *Revista Brasileira de Oftalmologia*, v. 77, n. 4, 2018.
- Cuestas G; Rodríguez V; Doormann F; Pringe A; Munzón PB; Munzón B; Ortega C; Álavrez R. Estenosis subglótica como manifestación inicial de granulomatosis de Wegener en una adolescente: Caso clínico. *Arch. argent. pediatr*, p. e120-e125, 2017.
- Stone JH; Merkel PA; Spiera R; Seo P; Langford CA; Hoffman GS; Kallenberg CGM; Clair EW; Turkiewicz, A; Tchao NK; Webber L; Ding L; Sejsimundo LP; Mieras K; Weitzkamp, D; Ikke D; Seyfert-Margolis V; Mueller M; Brunetta P; Allen NB; Fervenza FC; Geetha D; Keogh KA; Kissin EY; Monach PA; Peikert T; Stegeman C; Ytterberg SR; Specks U. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *New England Journal of Medicine*, v. 363, n. 3, p. 221-232, 15 jul. 2010.
- Bastos LC; Ferreira LAS; Pereira FC; Tomazini GGG. Tratamento Fisioterapêutico na Granulomatose de Wegener: Revisão de Literatura. *Revista Científica da FEPI-Revista Científica@ Universitat*, 2015.
- Langford CA. Cyclophosphamide as induction therapy for Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Clinical and experimental immunology*, v. 164 Suppl 1, p. 31-4, maio 2011.
- Gusmão RJ; Fernandes FL; Guimarães AC; Scaramussa L; Sachetto Z; Pauna HF; De Carvalho GM. Achados otorrinolaringológicos em um grupo de pacientes com doenças reumatológicas. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 54, n. 3, p. 172-178, maio 2014.