



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
PROGRAMA DE EDUCAÇÃO TUTORIAL (PET-FARMÁCIA)  
Tutora: Profa. Dra. Leônia Maria Batista



**1º Consultoria Acadêmica – Disciplina: Imunologia**  
**Voluntária: Marina Barros de Oliveira Santos – Graduanda do 4º período**  
**Orientada por: Prof. Dr. Renato Antonio dos Santos Oliveira**

## **GRANULOMATOSE COM POLIANGEÍTE**

### **1. JUSTIFICATIVA**

De um modo geral, doenças de caráter autoimune ocorrem quando o organismo falha em discriminar autoantígenos de antígenos estranhos e passa a atacar os tecidos do próprio indivíduo. São doenças complexas, com sintomas variados e, em alguns casos, de difícil diagnóstico, que podem causar grande sofrimento àqueles acometidos por elas. A Granulomatose com Poliangeíte é uma doença autoimune grave e de etiologia desconhecida. De acordo com Reisner (2016), se não tratada adequadamente, a Granulomatose com Poliangeíte pode apresentar uma taxa de mortalidade de aproximadamente 80%. Diante disso, é de suma importância a compreensão das características patológicas da doença para a implementação de um tratamento adequado.

## **2. INTRODUÇÃO**

A Granulomatose com Poliangeíte (GPA) ou, alternativamente, Granulomatose de Wegener é uma doença imunológica rara, definida como uma vasculite necrosante de pequenos e médios vasos e caracterizada principalmente pela formação de granulomas. Ela pode afetar diversas partes do corpo, sendo o trato respiratório superior, os pulmões e os rins, os locais mais comumente acometidos (COMARMOND; CACOUB, 2014; GRECO et. al, 2016).

A GPA foi descrita pela primeira vez em 1931, por Klinger, que retratou-a como uma variante da poliarterite nodosa. Ainda na década de 1930, o patologista alemão Friedrich Wegener descreveu as especificidades GPA e a doença foi então nomeada em sua referência. Em 2011, o Colégio Americano de Reumatologia, a Sociedade Americana de Nefrologia e a Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR) recomendaram a mudança de nomenclatura da doença para Granulomatose com Poliangeíte (COMARMOND; CACOUB, 2014; KUBAISI; SAMRA; FOSTER, 2016).

A GPA possui uma incidência global que pode variar de 2 a 12 casos por ano por milhão de habitantes, afetando ambos os sexos na mesma proporção. Além disso, ela faz parte do grupo de vasculites associadas a anticorpos citoplasmáticos anti-neutrófilos (ANCA). Outras doenças que fazem parte desse grupo são: poliangeíte microscópica (MPA) e granulomatose eosinofílica com poliangiite (EGPA ou Síndrome de Churg–Strauss), as quais podem ser diferenciadas de acordo com suas características clínicas e patológicas (JENNETTE; FALK, 2014; PAGNOUX, 2020).

Embora ainda não haja consenso quanto à definição precisa das formas clínicas, a GPA pode apresentar-se de duas formas. Uma é classificada como localizada ou limitada, majoritariamente se restringe ao trato respiratório superior e inferior; e outra, como sistêmica ou difusa, podendo se manifestar também através do comprometimento renal (COMARMOND; CACOUB, 2014).

## **3. FISIOPATOLOGIA**

O anticorpo anti-citoplasma de neutrófilo (ANCA) é um tipo de IgG que reconhece antígenos em neutrófilos e monócitos. Existem dois padrões principais de

ANCA encontrados na imunofluorescência, o c-ANCA (citoplasmático) e o p-ANCA (perinuclear). O principal antígeno associado ao c-ANCA é a proteinase 3 (PR3). Já o p-ANCA pode reconhecer diferentes antígenos, sendo a mieloperoxidase (MPO) o seu principal alvo (JENNETTE; FALK, 2014; DOMINGUES; MACHADO; SANTOS, 2016).

O mecanismo pelo qual o ANCA passa de natural para patogênico ainda não foi elucidado, mas acredita-se que múltiplos fatores genéticos e ambientais estejam envolvidos nesse processo. Estudos apontam que pacientes que desenvolvem GPA podem ter desenvolvido a partir de uma condição precedente, por exemplo, uma infecção pelo *Staphylococcus aureus* no trato respiratório superior (JENNETTE; FALK, 2014).

Acredita-se que o mecanismo da resposta inflamatória que origina vasculite associada à ANCA esteja associado a uma infecção ou lesão tecidual inicial, que induz a liberação de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, como o Fator de Necrose Tumoral Alfa e a Interleucina-1. Como consequência à presença desses mediadores inflamatórios, a expressão de moléculas de adesão endotelial (como a família de selectinas) é aumentada e provoca o *priming* (preparação) do neutrófilo, o que, por sua vez, leva tanto a migração de proteínas dos grânulos citoplasmáticos para a superfície dessa célula, quanto o aumento na regulação da expressão de moléculas de adesão do neutrófilo (REISNER, 2016).

Algumas das proteínas translocadas (PR3 e MPO) são antígenos específicos dos ANCAs e a ligação entre antígeno e anticorpo, através da interação do antígeno com o fragmento  $F(ab')_2$  do ANCA, possibilita a ativação dos neutrófilos ativados. Concomitantemente, a ligação entre a porção Fc do ANCA associado ao seu antígeno e o receptor de Fc em outro neutrófilo, causa a ativação de novos neutrófilos (REISNER, 2016).

Com isso, moléculas de adesão neutrofílica mudam de conformação, aderindo os neutrófilos ao endotélio. Após os processos de rolamento e diapedese, os neutrófilos migram para o local da inflamação. Paralelamente, a ativação dos neutrófilos também induz a liberação de espécies reativas de oxigênio, degranulação e liberação de enzimas proteolíticas, “armadilhas extracelulares neutrofílicas” (NETs), que causam danos à parede vascular e uma eventual vasculite (JENNETTE; FALK, 2014; REISNER, 2016).

Dentro de alguns dias, é provável que a quantidade de neutrófilos presentes na inflamação aguda inicial passe a diminuir e haja uma mudança no perfil celular com acréscimo do número de monócitos, macrófagos e, possivelmente, linfócitos nessa área. Dessa forma, mais adiante, pode se desenvolver uma inflamação crônica, com formação de granulomas (JENNETTE; FALK, 2014).

#### 4. SINAIS E SINTOMAS

Pacientes acometidos por Granulomatose com Poliangeíte podem apresentar sintomas comuns a outras comorbidades, como tosse, febre, mal-estar, perda de peso, hemoptise, artralgia e mialgia. Entre 70% e 100% dos casos, são observados sintomas otorrinolaringológicos, como rinossinusite, otite média, perda auditiva irreversível, estenose subglótica, ulceração nasal e deformações da estrutura nasal que podem gerar inclusive a depressão do dorso nasal e formação do “nariz em sela” (figura 1). Há também comprometimento ocular, como o aparecimento episclerite nodular necrosante e esclerite (COMARMOND; CACOUB, 2014; KUBAISI; SAMRA; FOSTER, 2016).

**Figura 1 - “Nariz em sela”, uma deformação causada pela depressão do dorso nasal em decorrência da Granulomatose com Poliangeíte.**

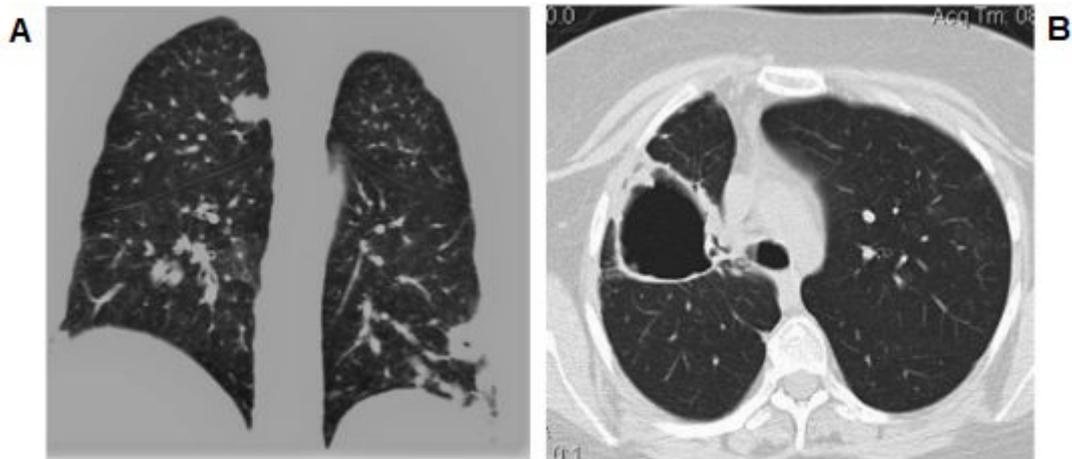


Fonte: PAGNOUX (2020)

Os pulmões são frequentemente afetados. Achados radiológicos podem demonstrar formação de infiltrados, nódulos no parênquima pulmonar (figura 2) e cavitações. Histologicamente, com frequência é identificada a presença de necroses parenquimatosas, em especial, necroses geográficas com debris celulares, vasculite

granulomatosa e microabscessos neutrofilicos. Além disso, indivíduos com GPA podem exibir um quadro de hemorragia alveolar de gravidade variável. (ANTUNES; BARBAS, 2005; COMARMOND; CACOUB, 2014 ).

**Figura 2 - Tomografia Computadorizada do tórax de pacientes com GPA**



**A.** Vista coronal do pulmão mostrando a presença de múltiplos nódulos bilaterais. **B.** Vista axial do pulmão mostrando cavitação no pulmão esquerdo.

Fonte: PAGNOUX (2020)

No sistema renal, pode se desenvolver desde glomerulonefrite segmentar e focal, até glomerulonefrite proliferativa rapidamente progressiva pauci-imune, que pode evoluir a insuficiência renal e ao óbito. Também são identificados fatores como proteinúria não-nefrótica, hematúria, presença de cilindros hemáticos e altos níveis séricos de creatinina e ureia (COMARMOND; CACOUB, 2014; DOMINGUES; MACHADO; SANTOS, 2016; KUBAISI; SAMRA; FOSTER, 2016).

Lesões cutâneas, como púrpuras palpáveis em membros inferiores (figura 3) e ulcerações, aparecem em aproximadamente 50% dos casos. Cerca de 30% dos casos apresentam manifestações clínicas no sistema neurológico, sendo a neuropatia periférica a mais comum. Raramente o coração é acometido (ANTUNES; BARBAS, 2005; COMARMOND; CACOUB, 2014; KUBAISI; SAMRA; FOSTER, 2016).

**Figura 2 - Lesões purpúricas nos membros inferiores de paciente com GPA**



Fonte: PAGNOUX (2020)

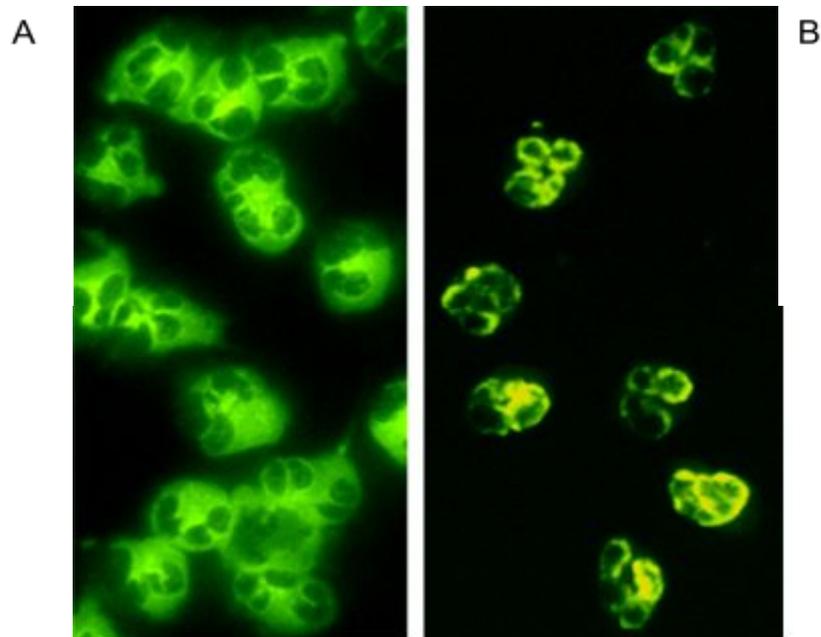
## 5. DIAGNÓSTICO

Como a GPA possui uma variedade de manifestações clínicas que se assemelham às de outras vasculites associadas a ANCA, seu diagnóstico é feito com base na combinação entre o quadro clínico compatível, achados histológicos de vasculite granulomatosa necrosante e resultados laboratoriais e radiológicos também compatíveis (ALBA; JENNETTE; FALK, 2020).

Segundo o Colégio Americano de Reumatologia, o teste diagnóstico da GPA pode ser feito baseando-se na presença de dois ou mais dos seguintes critérios: inflamação nasal ou oral; radiografia abdominal com anormalidade, demonstrando presença de nódulos, infiltrados fixos ou cavitações; Hematúria; Biópsia dos vasos indicando a presença de granulomas (KUBAISI; SAMRA; FOSTER, 2016).

A avaliação sorológica da ANCA também é amplamente empregada para auxílio do diagnóstico. No caso da GPA, podem ser encontrados tanto C-ANCA, quanto P-ANCA positivo ou ANCA negativo, contudo o C-ANCA positivo é o quadro mais comum, e o fenótipo ANCA-negativo, raramente encontrado. Os métodos padrão para a detecção de ANCAs são microscopia de fluorescência indireta (Figura 3) e ensaios de imunoabsorção enzimática (ELISA) (ALBA; JENNETTE; FALK, 2020; KUBAISI; SAMRA; FOSTER, 2016).

**Figura 3 - Microscopia de fluorescência indireta com neutrófilos fixados em etanol.**



**A.** Imagem de imunofluorescência demonstrando a presença de C-ANCA. **B.** Imagem de imunofluorescência demonstrando a presença P-ANCA.

Fonte: ALBA; JENNETTE; FALK (2020)

## **6. TRATAMENTO**

O tratamento de vasculites associadas à ANCA, como o GPA, é estruturado em duas fases: a inicial consiste em uma fase de indução da remissão da doença, e a segunda, na manutenção dessa remissão. A maioria dos pacientes obtém êxito na remissão dos sintomas, no entanto, em cerca de um terço deles, os sintomas reaparecem após 18 meses, por isso se faz necessário as duas fases do tratamento (WALLACE; MILOSLAVSKY, 2020).

A primeira fase, que pode durar entre 3 e 6 meses, é baseada na administração de altas doses de glicocorticóides sistêmicos, como a prednisona ou equivalente (0,5 - 1mg/kg/dia), associados a imunossupressores, como Ciclofosfamida, Rituximabe, Azatioprina ou Metotrexato (ALBA; JENNETTE; FALK, 2020; ANTUNES; BARBAS, 2005).

A Ciclofosfamida é um composto nitrogênico do grupo das oxazoforinas, que atua como agente quimioterápico e causa imunossupressão, levando a depleção de linfócitos B. A dose usual é de 2 - 3 mg/kg/dia e ele deve ser retirado em até um ano após a remissão. Embora esse seja o medicamento mais utilizado no tratamento da

GPA, ele oferece um alto risco de toxicidade, então sua dose deve ser ajustada ao longo do tratamento de acordo com a contagem de linfócitos (ANTUNES; BARBAS, 2005; WALLACE; MILOSLAVSKY, 2020).

Já o Rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico anti-CD20, semelhantemente antineoplásico e imunossupressor, mas que oferece um menor risco de toxicidade. A dose usual para a GPA é de 75 mg / m<sup>2</sup> via infusão intravenosa durante 4 semanas, uma vez por semana. Em estudos recentes, ele tem sido empregado em pacientes refratários ou que não possam utilizar a ciclofosfamida, representando uma boa alternativa terapêutica. Outras opções terapêuticas para a substituição da Ciclofosfamida, são o Metotrexato (0,3 mg/kg/semana) e a Azatioprina (2 mg/kg/dia) (ALMOUHAWIS, et al, 2013; ANTUNES; BARBAS, 2005; WALLACE; MILOSLAVSKY, 2020).

A segunda fase possui duração incerta e a abordagem varia de acordo com as especificidades do quadro de cada paciente, visando sempre evitar ou amenizar os problemas causados pelo uso prolongado de imunossupressores. Assim, nesta fase geralmente são utilizadas baixas doses de glicocorticóides em combinação com rituximabe, azatioprina ou metotrexato (WALLACE; MILOSLAVSKY, 2020).

## 7. REFERÊNCIAS

ALBA, M. A.; JENNETTE, J. C.; FALK, R. J. Necrotizing Arteritis and Small-Vessel Vasculitis. *In*: ROSE, N. R.; MACKAY, I. R. (ed.). **The Autoimmune Diseases**. 6. ed. [S. l.: s. n.], 2020. cap. 65.

ALMOUHAWIS, H. A. et al. Wegener's granulomatosis: a review of clinical features and an update in diagnosis and treatment. **Journal of Oral Pathology and Medicine**. [s. l.]: Blackwell Publishing Ltd, 2013.

ANTUNES, T.; BARBAS, C. S. V. Granulomatose de Wegener. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. [s. l.], 2005.

COMARMOND, C.; CACOUB, P. Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener): Clinical Aspects and Treatment. **Autoimmunity Reviews**, v. 13. p. 1121 - 1125. [s. l.], 2014. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S156899721400161X?via%3Dihub>>. Acesso em: 31 maio 2020.

DOMINGUES, V. M. S.; MACHADO, B.; SANTOS, J. Vasculite ANCA positiva: implicações clínicas dos tipos e dos títulos de ANCA. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 62. 5 ed. São Paulo, 2016. Disponível em: <[https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-42302016000500434&lang=pt](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302016000500434&lang=pt)>. Acesso em: 3 jun. 2020.

GRECO, A. *et al.* Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. **International Journal of Immunopathology and Pharmacology**, v. 29. 2 ed. [s.l.], 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5806708/>>. Acesso em: 2 jun. 2020.

JENNETTE, J. C.; FALK, R. J. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 10. p. 463–473. [s. l.], 2014.

KUBAISI, B.; SAMRA, K. A.; FOSTER, C. S. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's disease): An updated review of ocular disease manifestations. **Intractable and Rare Diseases Research**, v. 5. 2 ed. [s. l.], 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4869584/>>. Acesso em: 2 jun. 2020

PAGNOUX, C. Granulomatosis with Polyangiitis. *In*: SÍNICO, R. A.; GUILLEVIN, L. **Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA) Associated Vasculitis**. p. 97-130. [S. l.]: Springer Nature Switzerland AG, 2020.

REISNER, H. M. **Patologia**: uma abordagem por estudos de casos. Porto Alegre: AMGH, 2016.

WALLACE, Z. S.; MILOSLAVSKY, E. M. Management of ANCA associated vasculitis. **BMJ**. [s. l.], 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32188597/>>. Acesso em: 3 jun. 2020.