



SERVIÇO DE REUMATOLOGIA  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS  
(HUPES)  
UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA (UFBA)



## **MONOGRAFIA**

**Perfil Demográfico, Clínico e Laboratorial de Pacientes com Vasculites  
ANCA-associadas de um Centro Terciário do Nordeste Brasileiro**

**RENATA TRAVASSOS DE OLIVEIRA MEIRELLES**

**Salvador**

**2024**

**RENATA TRAVASSOS DE OLIVEIRA MEIRELLES**

**Perfil Demográfico, Clínico e Laboratorial de Pacientes com Vasculites  
ANCA-associadas de um Centro Terciário do Nordeste Brasileiro**

Trabalho de Conclusão de Curso do serviço  
de Residência Médica em Reumatologia do  
Hospital Universitário Professor Edgard  
Santos (HUPES) – Universidade Federal da  
Bahia (UFBA)

Orientador: Prof. Dr. Mittermayer Barreto  
Santiago

Salvador

2024

## RESUMO

**Introdução:** As vasculites ANCA-associadas (VAAs) são um grupo de doenças autoimunes raras, com poucos dados epidemiológicos, principalmente no Brasil. A maior parte dos dados são europeus, embora se saiba que existe uma ampla variação geográfica. O objetivo desse estudo foi descrever o perfil demográfico, clínico e laboratorial desses pacientes num centro especializado do Nordeste do Brasil.

**Métodos:** Trata-se de um estudo de corte transversal realizado através da coleta de dados demográficos, clínicos, laboratoriais e de imagem de prontuários de pacientes com diagnóstico de VAAs entre 2018-2024.

**Resultados:** Foram incluídos 36 pacientes no total, 20 com granulomatose com poliangiite (GPA), 13 com granulomatose eosinofílica com poliangiite (GEPA) e 3 com poliangiite microscópica (PAM). Na GPA, a média de idade ao diagnóstico foi de 47,15 anos, 75% dos pacientes eram do sexo feminino, 60% eram pardos. A forma mais comum foi a generalizada. Dos pacientes com a forma limitada, todos tinham ANCA positivo. Os sistemas envolvidos incluíram: rins (55%), vias aéreas superiores (VVSS) (65%), vias aéreas inferiores (VVII) (65%), sistema nervoso central (SNC) (15%), sistema nervoso periférico (SNP) (25%), pele (40%) e cardíaco (10%). Na GEPA, a média de idade ao diagnóstico foi de 52,5 anos, 53,8% do sexo feminino e 60% eram pardos. Os sistemas envolvidos incluíram: rins (7,6%), VVSS (46,1%), VVII (100%), SNC (15,3%), SNP (84,6%), pele (76,9%) e cardíaco (7,6%). Os três casos descritos de PAM eram de pacientes mulheres, 2 pardas, média de diagnóstico aos 50 anos. Todas possuíam quadro renal, duas com quadro pulmonar e duas com alteração de SNP.

**Conclusão:** Os achados da presente série são consistentes com a literatura global. Predominaram mulheres (em todas as vasculites) e indivíduos miscigenados (80% não-brancos), dados que divergiram da literatura global, que indica distribuição similar entre sexos e maior prevalência em caucasianos.

**Palavras-chave:** Vasculite Associada a Anticorpo Anticitoplasma de Neutrófilos. Vasculites Associada a ANCA. Vasculite Pauci-Imune. Granulomatose com Poliangiite. Granulomatose Eosinofílica com Poliangiite. Poliangiite Microscópica.

## ABSTRACT

**Introduction:** ANCA-associated vasculitides (AAVs) are a group of rare autoimmune diseases with limited epidemiological data, especially in Brazil. Most data are derived from European studies, although significant geographic variation is known. This study aimed to describe the demographic, clinical, and laboratory profiles of these patients in a specialized center in Northeastern Brazil.

**Methods:** This was a cross-sectional study conducted through collection of demographic, clinical, laboratory, and imaging data from the medical records of patients diagnosed with AAVs between 2018 and 2024.

**Results:** A total of 36 patients were included: 20 with GPA, 13 with EGPA, and 3 with MPA. Among GPA patients, the mean age at diagnosis was 47.15 years old, 75% were female, and 60% were multiethnic. The most common form was generalized GPA. Among those with the limited form, all tested positive for ANCA. Involvement of specific systems included: kidneys (55%), upper airways (65%), lower airways (65%), central nervous system (15%), peripheral nervous system (25%), skin (40%), and heart (10%). In EGPA patients, the mean age at diagnosis was 52.5 years old, 53.8% were female, and 60% were multiethnic. System involvement included: kidneys (7.6%), upper airways (46.1%), lower airways (100%), central nervous system (15.3%), peripheral nervous system (84.6%), skin (76.9%), and heart (7.6%). The three MPA cases were all female patients, two of mixed-race, with a mean diagnosis age of 50 years. All had renal involvement; two had pulmonary involvement, and two showed peripheral nervous system abnormalities.

**Conclusion:** These findings align with global literature. However, women and mixed-race individuals (80% non-white) predominated, differing from global data that report similar sex distribution and a higher prevalence among caucasians.

**Keywords:** Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. ANCA-Associated Vasculitides. Pauci-Immune Vasculitis. Granulomatosis with Polyangiitis. Microscopic Polyangiitis. Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis.

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

VAAs	Vasculites ANCA-associadas
GEPA	Granulomatose Eosinofílica com Poliangiite
GPA	Granulomatose com Poliangiite
PAM	Poliangiite Microscópica
ENMG	Eletroneuromiografia
TC	Tomografia Computadorizada
VVSS	Vias aéreas superiores
VVII	Vias aéreas inferiores
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Periférico

## ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO .....	7
2. JUSTIFICATIVA .....	9
3. REFERENCIAL TEÓRICO .....	10
4. OBJETIVOS .....	15
5. MÉTODOS .....	16
6. RESULTADOS .....	17
7. DISCUSSÃO .....	21
8. CONCLUSÃO .....	24
9. REFERÊNCIAS.....	25

## 1. INTRODUÇÃO

As vasculites ANCA-associadas (VAAs) são um grupo de doenças autoimunes caracterizadas por inflamação de pequenos vasos, podendo também acometer médios vasos em menor proporção (1). Os três tipos são a granulomatose com poliangiite (GPA), granulomatose eosinofílica com poliangiite (GEPA) e poliangiite microscópica (PAM) (2). Todas possuem características clínicas comuns e são fortemente associadas à presença do anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) (3).

A etiopatogenia das VAAs é complexa e ainda não tão bem elucidada, no entanto, os elementos chaves envolvidos na GPA e PAM são a ativação de neutrófilos por citocinas, ação direta do ANCA nesses neutrófilos e ativação de cascata de complemento. Na GEPA, os eosinófilos apresentam um papel mais proeminente (4). As três entidades, contudo, possuem como ponto comum a escassez de depósitos imunes na histopatologia, além de diversas semelhanças clínicas (3).

Em relação à epidemiologia, os estudos vêm demonstrando um aumento da prevalência pelas melhores condições de sobrevivência, sendo descrita como 300 a 421 pessoas acometidas por milhão. Como se trata de uma doença rara, os estudos epidemiológicos são escassos e a maioria se concentra na Europa. Mesmo assim, é possível observar uma variação geográfica importante. A GPA afeta principalmente a população de origem europeia, sobretudo o norte europeu, por vezes sendo observada na região leste da Ásia. Dessa forma, é observada uma predominância em populações caucasianas. Já a PAM possui predominância na China e Japão (2,3). A incidência global de GPA vem sido descrita como 9.11 casos/milhão/ano, de forma bem similar à PAM, com incidência de 9.2 casos/milhão/ano (3). Em relação à GEPA, a incidência varia entre 0.5 a 4.2 casos/milhão/ano (5).

Quanto à perspectiva de gênero, existe uma predominância levemente superior nos homens em relação às mulheres em todas as três entidades. A idade de pico de início da doença vem mudando nos últimos anos, com idades mais avançadas, sobretudo por conta de maiores números diagnósticos em pessoas idosas pelo crescente conhecimento acerca da doença (3). Na GPA, gira em torno de 45-65 anos; na PAM, 55-75 anos e, na GEPA, 38-54 anos (2).

Os dados do Brasil são escassos e existem apenas três grandes estudos no Brasil documentando a demografia da GPA. *De Souza et al.* (2010) demonstraram que a idade média de diagnóstico foi de 43,4 anos e a maioria era de mulheres caucasianas (6). *Azevedo et al.* (2018) observaram uma idade média de 45,8 anos ao diagnóstico, sendo a maioria mulheres e apenas 28% caucasianas (7). *Belem et al.* (2020) documentaram os dados de diferentes vasculites em 9 centros de 6 diferentes estados brasileiros, incluindo estados nordestinos como Bahia e Recife (8). A GPA foi a terceira vasculite mais comum no Sudeste e a GEPA foi a terceira mais comum no nordeste. No Sudeste, as VAAs tiveram maior prevalência no sexo feminino, com idade média de diagnóstico aos  $41,9 \pm 14,9$  anos para GPA;  $49,0 \pm 13,5$  para GEPA e  $47,6 \pm 15,5$  para PAM (8).



## **2. JUSTIFICATIVA**

As VAAs são consideradas doenças autoimunes raras e, portanto, há uma escassez de estudos caracterizando sua epidemiologia ao redor do mundo. Nos últimos 30 anos, os artigos sugerem um aumento da incidência e prevalência, provavelmente por conta da maior incidência propriamente dita, à evolução dos critérios classificatórios, à maior disponibilidade do exame do ANCA e também à maior consciência médica acerca do tema (3). No entanto, mesmo assim, a maioria dos estudos se concentra na Europa, sobretudo no norte europeu, sendo exíguos os estudos na América do Sul e Brasil.

Sabe-se que existe ampla variação geográfica na incidência das VAAs, provavelmente por conta das diferenças metodológicas, porém padrões específicos também podem ser observados (2). Estudos epidemiológicos nas VAAs são importantes para melhor compreensão dos mecanismos etiológicos e também para facilitar planejamento em saúde (3).

Se tratando de uma doença com mortalidade 2-3 vezes maior do que a população geral, com grande impacto em mortalidade prematura, qualidade de vida e custos socioeconômicos, conhecer a população afetada é fundamental (2, 9).

### 3. REFERENCIAL TEÓRICO

As vasculites ANCA-associadas são doenças autoimunes raras que cursam com inflamação de pequenos e médios vasos (1). As três entidades são capazes de envolver múltiplos órgãos e sistemas, porém em frequências diferentes na GPA, GEPA e PAM.

#### 3.1. Quadro clínico das VAAs

##### 3.1.1. Granulomatose com poliangiite

O primeiro caso foi descrito em 1931 por Heinz Klinger e, posteriormente, Friedrich Wegener descreveu 3 casos como uma forma distinta de vasculite. O epônimo da doença foi substituído pelo termo granulomatose com poliangiite (GPA) posteriormente (10).

A doença classicamente envolve vias aéreas superiores (VVSS), com rinossinusite piossanguinolenta, otite média, perda auditiva condutiva, neurossensorial e mista, mastoidite e até perfuração do septo nasal, evoluindo com o “nariz em sela”. O acometimento de via aérea inferior é caracterizado por dispneia, tosse e até hemoptise (hemorragia alveolar). Mais comumente, são encontrados nódulos pulmonares com cavitações. Mais de 50% dos pacientes podem apresentar acometimento ocular, sendo esclerite e conjuntivite as principais formas, porém também podem ocorrer ceratite ulcerativa periférica, uveíte e massa retrorbital (pseudotumor). Envolvimento renal é comum sob forma de glomerulonefrite, podendo ser rapidamente progressiva. Cinquenta a 60% dos pacientes apresentam lesões cutâneas (principalmente púrpura palpável). Acometimento de sistema nervoso, principalmente periférico, ocorre sob forma de neuropatias por vasculite de *vasa nervorum*, sendo a principal mononeurite múltipla. O sistema nervoso central também pode ser afetado sob forma de neuropatia craniana e paquimeningite. Até 70% dos pacientes apresentam artralgia e mialgia. Acometimento cardíaco é menos comum (2,10)

Existem diferentes classificações para a GPA conforme o acometimento sistêmico. A *European Vasculitis Society*, por exemplo, considera a doença “localizada” quando não há doença sistêmica fora do ouvido, nariz e trato respiratório, nenhuma ameaça de função de órgão vital e concentrações séricas de creatinina inferiores a 1,36mg/dL (11). A doença “generalizada” é

caracterizada por presença de doença sistêmica fora do ouvido, nariz e trato respiratório, com ameaça à função de órgãos vitais e concentrações de creatinina inferiores a 5,65 mg/dL. Já o *Vasculitis Clinical Research Consortium* e o *Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial* consideram a doença “limitada” quando houver doença sistêmica fora do ouvido, nariz e trato respiratório, mas não é necessário para classificação, não há ameaça de função de órgão vital e concentração de creatinina sérica menor ou igual a 1,4 mg/dL (hematúria permitida e cilindros hemáticos não detectável). Doença “severa” é definida como doença sistêmica fora do ouvido, nariz e trato respiratório, com quaisquer concentrações séricas de creatinina (12).

### **3.1.2. Granulomatose eosinofílica com poliangiite**

A GEPA foi primeiramente descrita em 1951 por Churg e Strauss, porém seu epônimo não mais é utilizado. A doença classicamente envolve VVSS e VVII, cursando rinosinusite, polipose nasal em 50% dos casos, asma de início tardio (95-100%) e infiltrados inflamatórios transitórios. Sintomas otorrinolaringológicos como otite média, perda neurossensorial progressiva e paralisia facial unilateral também podem ocorrer. Além disso, outras características comuns são o acometimento de sistema nervoso periférico (50-75%), lesões cutâneas (principalmente púrpura palpável) e eosinofilia periférica sustentada. O acometimento cardíaco, sobretudo miocardite, está envolvido na principal causa de mortalidade. O sistema gastrointestinal pode estar envolvido em 20-50% dos pacientes. Acometimento renal é menos comum do que na GPA e PAM, podendo ocorrer em 25-30% dos pacientes (13, 14).

Classicamente são descritas três fases: (1) período prodrômico, em que predominam os sintomas de rinosinusite e asma por anos; (2) eosinofilia, sendo esta sérica e de tecidos; (3) vasculite sistêmica, normalmente quando é feito diagnóstico com surgimento de múltiplas disfunções orgânicas (14).

### **3.1.3. Poliangiite microscópica**

A PAM inicialmente foi descrita em 1923 como uma forma de poliarterite nodosa. Só mais tarde, em 1994, foi proposto o termo “poliangiite microscópica” na Conferência do Consenso Chapel Hill (1). Hoje está claro que se trata de uma entidade separada de vasculite de pequenos vasos caracterizada pela ausência

de depósitos imunes na imunofluorescência e presença de capilarite pulmonar e glomerulonefrite, sendo causa primária da síndrome pulmão-rim. Além dessa manifestação clássica, também podem haver manifestações cutâneas em 30-60% dos pacientes, sendo púrpura palpável a principal. Dor abdominal é um sintoma que pode indicar envolvimento gastrointestinal, porém sangramento é menos comum. Cerca de 37-72% dos pacientes podem cursar com sintomas neurológicos, mais comumente de sistema nervoso periférico, como a mononeurite múltipla. Nesse grupo, as manifestações de vias áreas superiores são menos comuns, porém raramente sinusite e alterações de ouvido interno são descritas em coortes (15).

### **3.2. Síndromes clínicas relacionadas ao ANCA**

O avanço da testagem do ANCA culminou num maior diagnóstico de VAAs e também melhor compreensão da etiopatogenia da doença. Este pode ser citoplasmático (c-ANCA) ou perinuclear (p-ANCA) a depender do antígeno direcionado. Os dois mais comuns do ANCA são a proteinase-3 (PR3) e mieloperoxidase (MPO), que aparecem em frequências distintas em cada doença e também se traduzem em fenótipos diferentes (16).

Na GPA, o ANCA costuma estar positivo em até 90% dos casos, que está fortemente associada com a presença do anti-PR3 em cerca de 80% dos casos, porém 15% podem apresentar anti-MPO. A PAM tem ANCA positivo em 60-80% e está fortemente associada com a presença do anti-MPO (70%), porém também podem haver indivíduos anti-PR3 (20%). A GEPA é a que menos possui positividade do ANCA, presente em apenas 30-40% dos casos. Quando positivo, a maior associação é com anti-MPO, presente em 35% dos indivíduos com a doença (16).

A presença do anticorpo é, inclusive, mais importante para diferenciar as síndromes clínicas do que a própria doença em si. Isso também se aplica para o prognóstico e tratamento, uma vez que já foi demonstrada maior resposta ao rituximabe em pacientes ANCA-PR3. Os pacientes ANCA-PR3 também possuem maior risco de recidivas. Ainda em relação ao anti-PR3, sua presença tem associação importante com a presença de nódulos cavitados. Pacientes com anti-MPO têm mais relação com doença pulmonar intersticial. Também já

foi observado que pacientes com GPA limitada podem comumente ter ANCA negativo. Pacientes com GEPA ANCA-MPO possuem maior envolvimento renal e sistema nervoso periférico. Já os pacientes com ANCA negativo apresentam mais cardiomiopatia e infiltrados pulmonares. Outro dado já demonstrado é que as vasculites com positividade de ANCA têm mais associado com estado de hipercoagulabilidade e surgimento de trombozes (2,4).

### **3.3. Diagnóstico**

O diagnóstico envolve a suspeita clínica juntamente com achados de imagem, achados laboratoriais e histopatológicos. As características anatomopatológicas vão diferir de acordo com o sítio de biópsia, que será guiado de acordo com as características clínicas do paciente. Biópsias das vias aéreas superiores não costumam ser específicas, enquanto que a biópsia pulmonar é capaz de encontrar características de vasculite e granuloma no caso da GPA e GEPA. A biópsia de nervo sural em indivíduos afetados tem boa sensibilidade para revelar vasculite necrosante. A biópsia renal não costuma encontrar granulomas, mas sim uma glomerulonefrite pauci-imune na imunofluorescência (4). Idealmente a busca pelo diagnóstico histopatológico deve ser feita para o diagnóstico das VAAs.

Existem critérios classificatórios do *American College of Rheumatology* (ACR) de 1990 para GPA e GEPA (17, 18). Mais recentemente, em 2022, o ACR e a *European League Against Rheumatism* (EULAR), publicaram novos critérios que objetivam diferenciar as VAAs em GPA, GEPA ou PAM (19, 20, 21). Estes também são de caráter classificatório.

### **3.4. Tratamento**

O tratamento das VAAs se baseia na imunossupressão. Idealmente, o tratamento é dividido entre as fases de indução e manutenção. Uma vez atingida a remissão em 3 meses, pode-se proceder com a remissão. O último *guideline* da EULAR publicado em 2023 utiliza os estudos mais importantes envolvidos na terapia das VAAs (22).

As drogas envolvidas na indução da GPA e PAM ameaçadoras de vida são glicocorticoides, rituximabe ou ciclofosfamida. Prefere-se o rituximabe na doença recidivante. Na doença não ameaçadora de vida, são utilizados glicocorticoides e rituximabe, podendo este último ser substituído por micofenolato de mofetil ou metotrexate se necessário. Na indução da GEPA ameaçadora de vida, são utilizados glicocorticoides e ciclofosfamida, sendo o rituximabe uma alternativa. Na doença não ameaçadora de vida, o glicocorticoide pode ser utilizado em monoterapia. Em casos de doença recidivante, o mepolizumabe é uma alternativa.

A droga recomendada na manutenção da GPA e PAM é o rituximabe, porém a azatioprina e o metotrexate podem ser alternativas. Essas medicações devem ser utilizadas por pelo menos 2 anos, se doença quiescente. Já na manutenção da GEPA, as drogas usadas são o rituximabe, metotrexate, azatioprina, mepolizumabe.

Nos pacientes em uso de imunossupressão importante (rituximabe, ciclofosfamida, prednisona >30mg por >4 semanas), é recomendado o uso do sulfametoxazol + primetoprima para diminuir risco de infecção, sobretudo por *Pneumocystis jirovecii*.

#### **4. OBJETIVOS**

Descrever o perfil demográfico, clínico e laboratorial em pacientes com VAAs de um centro terciário do nordeste brasileiro

## **5. MÉTODOS**

### **5.1 Desenho do estudo**

Trata-se de um estudo de corte transversal com base em dados obtidos a partir de prontuários de pacientes acompanhados no serviço de reumatologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES), na cidade de Salvador, Bahia, Brasil.

### **5.2. Seleção da população, critérios de inclusão e exclusão**

Foram incluídos todos os pacientes com CID de vasculites ANCA-associadas: GPA, GEPA e PAM

Foram excluídos os pacientes com sobreposição de doenças.

### **5.3. Coleta de dados e variáveis**

Foram avaliados prontuários eletrônicos de 2018 até 2024.

As variáveis de interesse foram:

- Sexo;
- Data do diagnóstico;
- Idade do diagnóstico;
- Raça autodeclarada;
- Acometimento clínico (sim ou não):
  - Renal;
  - Vias aéreas superiores;
  - Vias aéreas inferiores;
  - Sistema nervoso central (SNC)
  - Sistema nervoso periférico (SNP);
  - Pele;
  - Coração;
  - Outros;
- Biópsia (sítio e resultado);
- Presença do c-ANCA/p-ANCA (e titulação);
- Presença de anti-PR3 ou anti-MPO (e titulação)
- Tratamento estabelecido



- Se preenchia critério ACR 1990 (e pontuação)
- Se diagnóstico de GPA: limitada ou localizada (sim ou não)

#### **5.4. Análise estatística**

Os dados coletados foram armazenados em planilhas eletrônicas utilizando-se o Microsoft Office Excel.

A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa *Statistical Package for the Social Science* (SPSS Chicago – IL, versão 21). Os resultados foram expressos em média  $\pm$  desvio padrão.

#### **5.5. Aspectos éticos**

Nesse projeto inicial, apenas os dados de prontuários foram obtidos e assim não houve nenhuma entrevista e nem intervenção com os pacientes. Porém, um outro projeto já foi encaminhado ao CEP do HUPES, em que os pacientes serão entrevistados, examinados e uma amostra de sangue será colhida para pesquisa de anticorpos. Tal projeto aguarda parecer do CEP para ser iniciado.

### **6. RESULTADOS**

Foram selecionados trinta e seis (36) pacientes com diagnóstico de VAAs entre 2018-2024. Dentre eles, 20 com diagnóstico de GPA; 13 com diagnóstico de GEPA; 3 com diagnóstico de PAM.

Aplicando-se os critérios ACR 1990 para GPA, 17 pacientes fecham critérios. Aplicando-se os critérios ACR 1990 para GEPA, 7 pacientes fecham critérios. A PAM não apresenta critérios ACR 1990.

#### **6.1. Granulomatose com poliangiite**

Considerando os 20 pacientes com diagnóstico presumido de GPA, a idade média de diagnóstico foi de 47,15 anos (DP  $\pm$ 16,35), sendo a mediana de 45,5. A maioria dos pacientes (75%) são do sexo feminino. Sessenta por cento (60%) se autodeclaram pardos. Apenas 25% se autodeclaram caucasianos.

Quanto aos achados clínicos, se distribuíram da seguinte forma:

- Acometimento renal: 11 (55%);

- Acometimento de VVSS: 13 (65%);
- Acometimento de VVII: 17 (85%);
- Acometimento de SNC: 3 (15%), sendo 2 pacientes com perineurite óptica e 1 com paquimeningite
- Acometimento de SNP: 5 (25%)
- Acometimento de pele: 8 (40%)
- Acometimento de coração: 2 (10%)

Os pacientes descritos como GPA limitada eram 6 (30%), sendo que houve uma predominância no sexo feminino (83,3%), com idade média de diagnóstico de 53,5 anos, maioria autodeclaradamente parda (66,6%). Todos os pacientes possuíam ANCA positivo, sendo 4 c-ANCA e 2 p-ANCA, 1 com anti-PR3 positivo e 2 com anti-MPO positivo.

Laboratorialmente, 89% dos pacientes com GPA (17/20) tinham ANCA positivo. Apenas um não testou e três eram negativos. Desses, 70% eram c-ANCA e 30% p-ANCA. Seis pacientes tinham registro de anti-PR3 positivo e 2 de anti-MPO.

## **6.2. Granulomatose eosinofílica com poliangiite**

Considerando os 13 pacientes com diagnóstico presumido de GEPA, a idade média de diagnóstico foi de 52,5 anos (DP  $\pm$ 12,94), sendo a mediana de 56 anos. A maioria dos pacientes (53,8%) são do sexo feminino. Sessenta por cento (60%) se autodeclararam pardos. Apenas 25% se autodeclararam caucasianos.

Quanto aos achados clínicos, se distribuíram da seguinte forma:

- Acometimento renal: 1 (7,6%);
- Acometimento de VVSS: 13 (46,1%);
- Acometimento de VVII: 13 (100%), sendo asma o principal;
- Acometimento de SNC: 2 (15,3%), sendo os 2 pacientes com vasculite de SNC
- Acometimento de SNP: 11 (84,6%), sendo a maioria mononeurite múltipla
- Acometimento de pele: 10 (76,9%)

- Acometimento de coração: 1 (7,6%)

Dos que testaram, 50% dos pacientes com GEPA (5/10) tinham ANCA positivo. Desses, 60% eram c-ANCA e 40% p-ANCA. Apenas dois pacientes tinham registro de anti-MPO positivo, nenhum com anti-PR3.

### **6.3. Poliangiite microscópica**

Foram encontrados apenas três pacientes com esse diagnóstico. Todas mulheres, duas pardas e uma negra. Uma teve diagnóstico aos 35 anos, outra aos 53 e outra aos 62 anos. Apenas uma apresentou a clássica síndrome pulmão-rim, com hemorragia alveolar e glomerulonefrite rapidamente progressiva pauci-imune na biópsia. Além disso, possuía ANCA e anti-PR3 positivos. A segunda apresentou quadro de glomerulonefrite proliferativa vista em biópsia, sinusopatia e desmielinização vista na eletroneuromiografia (ENMG). Possuía ANCA e anti-MPO positivos. Por fim, a terceira apresentou quadro renal, opacidades nodulares à TC de tórax e mononeurite múltipla à ENMG, com ANCA e anti-MPO positivos.

### **6.4. Perfil dos pacientes anti-PR3 positivos**

No total, 7 pacientes dos 36 obtiveram anti-PR3 positivos. Desses, 6 tinham diagnóstico de GPA. Quanto aos achados clínicos, se distribuíram da seguinte forma:

- Acometimento renal: 4 (57,1%);
- Acometimento de VVSS: 4 (57,1%);
- Acometimento de VVII: 7 (100%), sendo a presença de nódulos pulmonares o principal achado
- Acometimento de SNC: 2 (28,5%), sendo os 2 pacientes com perineurite óptica
- Acometimento de SNP: 3 (41,8%), sendo a maioria mononeurite múltipla
- Acometimento de pele: 3 (41,8%), sendo um livedo reticular, uma úlcera periférica e um quadro petequial
- Acometimento de coração: 1 (14,2%)

### **6.5. Perfil dos pacientes anti-MPO positivos**

No total, 6 pacientes dos 36 obtiveram anti-MPO positivos. Desses, 2 tinham diagnóstico de GPA, 2 tinham diagnóstico de GEPA e 2 tinham diagnóstico de PAM. Quanto aos achados clínicos, se distribuíram da seguinte forma:

- Acometimento renal: 2 (33,3%), todos com diagnóstico de PAM
- Acometimento de VVSS: 4 (66,6%);
- Acometimento de VVII: 4 (66,6%), sendo a presença de nódulos pulmonares o principal achado;
- Acometimento de SNC: 1 (16,6%);
- Acometimento de SNP: 4 (66,6%), sendo 75% mononeurite múltipla
- Acometimento de pele: 2 (33,3%)
- Acometimento de coração: 0 (0%)

## 7. DISCUSSÃO

Esse estudo é o primeiro do Brasil a desenhar um perfil epidemiológico, clínico e laboratorial das 3 VAAs. Outros dois estudos brasileiros descrevem esse perfil apenas para a GPA.

A amostra total de pacientes com CID de VAAs (GPA, GEPA, PAM) na busca ativa foi de 36. Para fins classificatórios, os critérios ACR 1990 foram empregados nos pacientes com GPA e GEPA, o que se traduziu em 17 pacientes com GPA e 7 pacientes com GEPA. Com relação à PAM, apenas em 1994 esta foi separada clinicamente da Poliarterite Nodosa na Conferência do Consenso Chapel Hill, portanto não contava com critérios classificatórios ACR de 1990.

Os critérios ACR/EULAR 2022 objetivam separar as entidades GPA, GEPA e PAM uma vez obtido diagnóstico de vasculite de pequenos e médios vasos. Poucos pacientes da amostra foram submetidos à biópsia ou ainda obtiveram diagnóstico histopatológico de vasculite. Dessa forma, considerando tais critérios, apenas 7 pacientes dos 36 seriam elegíveis, todos com diagnóstico de GPA.

A idade média de diagnóstico das VAAs foi similar aos estudos pré-existentes, sem, no entanto, seguir a tendência de idades mais avançadas ao diagnóstico notada por *Mohammad et al* (3).

Boa parte dos estudos mostram uma proporção de homens por mulheres afetados de 1:1, com uma leve predominância masculina na maioria das coortes. Mais recentemente vem sendo vista uma predominância feminina com diagnóstico de PAM em algumas populações (3). Nesta amostra, no entanto, a predominância feminina foi vista na GPA, GEPA e PAM. Na GPA, relação mulheres:homens foi de 3:1 (75% mulheres); na GEPA foi de 1,16:1 e, na PAM, as três pacientes eram mulheres. Dados similares foram vistos em uma coorte argentina em GPA por *Pierini et al*, com mulheres representando 73,7% da amostra (23). No Chile, a coorte de *Cisternas et al* também evidenciou uma prevalência feminina com relação feminina/masculina de 1,25:1 (24). No Brasil, uma coorte em GPA em um centro de São Paulo por *de Souza et al*, com predominância de mulheres em 52,2% (6). Uma coorte em GPA de Fortaleza por *de Azevedo et al*, com predominância de mulheres em 84% (7). A hipótese de que latitudes menores se associam com maior prevalência feminina foi reforçado na nossa amostra.

A incidência da GPA na Europa segue um gradiente norte-sul, com maiores incidências relatadas na Noruega, por exemplo (25). A incidência diminui em direção a linha do Equador, portanto existe uma predominância de populações caucasianas portadoras da doença, sobretudo na Europa (26). No Brasil, os dados de *de Souza et al* seguiram essa tendência, com 84,3% dos pacientes com GPA sendo brancos (6). Outras coortes estudos também destacaram essa predominância na PAM. Embora as VAAs sejam mais comuns em caucasianos, pode ser observada em todos os grupos étnicos e raciais. De maneira diferente, na nossa amostra, foi observado uma predominância de pardos em todas as três entidades, sendo a prevalência de brancos de 25% na GPA e também na GEPA. Nenhum paciente com PAM se autodeclarava caucasiano. Dados similares foram vistos na coorte de *de Azevedo et al*, também no nordeste brasileiro, em que apenas 28% dos pacientes com GPA eram brancos (7).

As manifestações clínicas dos pacientes elencados seguiram a tendência das outras coortes internacionais em todas as VAAs. Por exemplo, 100% dos pacientes com anti-PR3 positivo tinham achados tomográficos de parênquima pulmonar, sendo a maioria portadora de nódulos pulmonares. Essa relação já havia sido destacada por (27), em que dos 13 pacientes com nódulos pulmonares, 13 (100%) possuíam anti-PR3 positivo. Exceção se fez para a baixa prevalência de pacientes com GEPA e acometimento cardíaco (apenas um, correspondendo a 7,6%). Em outras coortes é vista uma prevalência de 8-20%, chegando a 60% nos pacientes com ANCA negativo. Esse paciente, no entanto, tinha ANCA positivo.

A maioria dos nossos pacientes com GPA tinham manifestação generalizada. Em relação aos pacientes com diagnóstico de GPA limitada, todos os seis indivíduos possuíam ANCA positivo, embora esse perfil de paciente muitas vezes possua ANCA negativo (4). No entanto, isso pode se dever ao fato de que a maioria dos pacientes não realizaram biópsia e o diagnóstico foi feito sobretudo pelas características clínicas e achados do ANCA.

O estudo tem uma série de limitações, como o fato de ser baseado em dados de prontuário, caráter retrospectivo, baixo número de pacientes biopsiados e de resultados de anti-PR3 e anti-MPO. Ainda assim, tratando-se de uma doença rara, dados de populações de grandes centros podem colaborar cada vez mais para a melhor caracterização da doença em termos de fisiopatogenia e prognóstico.

## 8. CONCLUSÃO

Na amostra estudada, foram descritos 36 pacientes com diagnóstico de vasculites ANCA-associadas, sendo a maioria portadora de GPA, predominantemente da forma generalizada. A média de idade de diagnóstico foi por volta da 5ª década de vida para a GPA e 6ª década de vida para GEPA, dados condizentes com a literatura internacional. A maioria dos pacientes eram do sexo feminino, em todas as três vasculites. A população estudada tinha caráter miscigenado, sendo cerca de 80% declaradamente não-brancos. Esses dois últimos dados destoaram do restante da literatura, que evidencia uma prevalência similar entre homens e mulheres, sendo a maioria dos pacientes caucasianos. Por fim, os dados clínicos e laboratoriais foram, em geral, condizentes com os achados da literatura global.



## 9. REFERÊNCIAS

1. JENNETTE, J. C. et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis & Rheumatism*, v. 65, n. 1, p. 1–11, 27 dez. 2012.
2. KITCHING, A. R. et al. ANCA-associated vasculitis. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 6, n. 1, 27 ago. 2020.
3. MOHAMMAD, A. J. An update on the epidemiology of ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology*, v. 59, n. Supplement\_3, p. iii42–iii50, 29 abr. 2020.
4. KRONBICHLER, A. et al. Diagnosis and management of ANCA-associated vasculitis. *The Lancet*, v. 403, n. 10427, p. 683–698, 1 fev. 2024.
5. WHITE, J.; DUBEY, S. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A review. *Autoimmunity Reviews*, v. 22, n. 1, p. 103219, jan. 2023.
6. DE SOUZA, F. H. C. et al. Wegener's granulomatosis: experience from a Brazilian tertiary center. *Clinical Rheumatology*, v. 29, n. 8, p. 855–860, 1 mar. 2010.
7. DE AZEVEDO, F. V. A. et al. Granulomatosis with polyangiitis in Northeastern Brazil: study of 25 cases and review of the literature. *Advances in Rheumatology*, v. 58, n. 1, 28 jun. 2018.
8. BELEM, J. M. F. M. et al. Epidemiologic Features of Systemic Vasculitides in the Southeast Region of Brazil: Hospital-Based Survey. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*, v. 26, n. 7S Suppl 2, p. S106–S110, out. 2020.
9. WALLACE, Z. S. et al. All-cause and cause-specific mortality in ANCA-associated vasculitis: overall and according to ANCA type. *Rheumatology*, v. 59, n. 9, p. 2308–2315, 17 dez. 2019.
10. GARLAPATI, P.; QURIE, A. Granulomatosis with Polyangiitis. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557827/>>.
11. HELLMICH, B. et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm

antibody-associated vasculitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 66, n. 5, p. 605–617, 1 maio 2007.

12. Design of the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET). *Controlled Clinical Trials*, v. 23, n. 4, p. 450–468, ago. 2002.

13. WHITE, J.; DUBEY, S. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A review. *Autoimmunity Reviews*, v. 22, n. 1, p. 103219, jan. 2023.

14. BERTI, A. et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: the multifaceted spectrum of clinical manifestations at different stages of the disease. *Expert Review of Clinical Immunology*, v. 16, n. 1, p. 51–61, 2 jan. 2020.

15. GRECO, A. et al. Microscopic polyangiitis: Advances in diagnostic and therapeutic approaches. *Autoimmunity Reviews*, v. 14, n. 9, p. 837–844, 1 set. 2015.

16. AGATA WALULIK et al. The Role of Neutrophils in ANCA-Associated Vasculitis: The Pathogenic Role and Diagnostic Utility of Autoantibodies. *International journal of molecular sciences*, v. 24, n. 24, p. 17217–17217, 7 dez. 2023.

17. LEAVITT, R. Y. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of wegener's granulomatosis. *Arthritis & Rheumatism*, v. 33, n. 8, p. 1101–1107, 17 ago. 2010.

18. MASI, A. T. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of churg-strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis & Rheumatism*, v. 33, n. 8, p. 1094–1100, 17 ago. 2010.

19. ROBSON, J. C. et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 81, n. 3, p. 315–320, 2 fev. 2022.

20. GRAYSON, P. C. et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 81, n. 3, p. 309–314, 2 fev. 2022.

21. SUPPIAH, R. et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 81, n. 3, p. 321–326, 2 fev. 2022.
22. HELLMICH, B. et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 16 mar. 2023.
23. PIERINI, F. S. et al. Incidence and prevalence of granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis in health management organization in Argentina: a 15-year study. *Clinical Rheumatology*, v. 38, n. 7, p. 1935–1940, 11 fev. 2019.
24. MARCELA ROMO M et al. Manifestaciones clínicas de la granulomatosis de Wegener y la poliangeítis microscópica en Santiago-Chile, 1990-2001. v. 133, n. 3, 1 mar. 2005.
25. CARMONA, F. D.; MARTÍN, J.; GONZÁLEZ-GAY, M. A. Genetics of vasculitis. *Current Opinion in Rheumatology*, v. 27, n. 1, p. 10–17, jan. 2015.
26. WATTS, R. A.; ROBSON, J. Introduction, epidemiology and classification of vasculitis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, v. 32, n. 1, p. 3–20, fev. 2018.
27. MOHAMMAD, A. J. et al. Pulmonary Involvement in Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA)-associated Vasculitis: The Influence of ANCA Subtype. *The Journal of Rheumatology*, v. 44, n. 10, p. 1458–1467, 1 ago. 2017.