



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

DOENÇAS AUTO-IMUNES: VASCULITE DE WEGENER

Trabalho submetido por
Marília Maria Fontelas Simões Esgalhado
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

novembro de 2017



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

DOENÇAS AUTO-IMUNES: VASCULITE DE WEGENER

Trabalho submetido por
Marília Maria Fontelas Simões Esgalhado
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Professor Doutor António Lourenço Cunha Monteiro

novembro de 2017

Dedicatória

Ao meu pai, Joaquim Esgalhado, por todo o apoio e por nunca ter desistido de mim, por ter sido incansável tendo sempre sacrificado a vida dele para me proporcionar o melhor, transformando o meu sonho no seu objetivo.

À minha mãe, Graça Oliveira, minha melhor amiga, que me ensinou das lições mais importantes da vida, e me ter provado que nada é impossível, mesmo quando as probabilidades dizem o contrário.

No fundo, aos meus pais, reis de toda a minha essência. Por todos os sacrifícios a que se sujeitaram, para que eu atingisse o meu objetivo. Por me mostrarem todos os dias o valor da vida; por todo o carinho, amor e apoio incondicional. Mas sobretudo, pelos valores que me transmitiram ao longo da minha vida e me terem ensinado a nunca desistir. Por terem compreendido os meus desabafos e sobretudo nunca terem duvidado que este dia iria chegar, mesmo quando eu duvidei. Foram incansáveis, ficarei para toda a minha vida eternamente grata.

Aos meus irmãos, Mariana Esgalhado e Henrique Esgalhado, que são sem dúvida dos maiores pilares da minha vida, agradeço do fundo do coração a vossa simples existência. Obrigado por todo o carinho, por todos os abraços e me terem sempre dito que iria conseguir dando-me a força que tanto precisava.

Obrigado, são sem dúvida o melhor de mim.

“Cinco nós entrelaçados uns nos outros que estabelecem o equilíbrio juntos, para sempre”

Agradecimentos

Ao João Monteiro, meu namorado e melhor amigo, o meu eterno obrigado. Por todo o apoio incondicional e todas as palavras ditas no momento certo. Por nunca me ter deixado desistir, acreditando sempre tanto ou mais que eu. Por me ter acompanhado ao longo deste percurso e por ter feito dos meus piores momentos os dele, tentando sempre melhorar o meu dia-a-dia.

Ao professor Doutor António Cunha Monteiro, meu orientador, por toda a paciência e dedicação. Por ter sempre as palavras certas a dizer para me acalmar, ajudando a manter-me focada. O meu muito obrigado.

Resumo

A vasculite de Wegener ou granulomatose com poliangeíte, é uma patologia que têm como característica a inflamação e necrotização dos pequenos vasos, como os capilares. A sua etiologia é desconhecida, contudo existem suspeitas de mecanismos envolvidos nesta inflamação, como o carácter genético e imunológico. Esta tem como característica a presença de anticorpos ANCA, que atuam sobre os neutrófilos, e desencadeiam uma resposta inflamatória constante.

A manifestação desta patologia pode advir de fatores internos ou externos, sendo assim classificada como primária ou secundária, respetivamente. Esta pode ser classificada como vasculite primária, quando os fatores que desencadeiam esta patologia são internos e não existe nenhuma razão específica para o aparecimento das manifestações clínicas, e secundária quando existem fatores externos como infeções, que desencadeiam o processo inflamatório.

As manifestações clínicas da vasculite de Wegener, podem manifestar-se através de todo o organismo, devido à presença de pequenos vasos, contudo as mais comuns são no sistema respiratório, principalmente a hemorragia pulmonar.

O diagnóstico é difícil e geralmente pouco precoce e depende não só dos dados laboratoriais e imagiológicos, como do histórico clínico do doente e da familiarização do clínico com esta patologia. O diagnóstico tardio, irá dificultar o prognóstico do doente.

O tratamento desta patologia, é individualizada e têm como base a administração de glucocorticóides e ciclofosfamida, no entanto, esta poderá ser alterada consoante o doente e a severidade das manifestações.

Palavras-Chave: Vasculite de Wegener, ANCA, Diagnóstico, Tratamento

Abstract

The Wegener vasculitis or Wegener granulomatosis, it is a pathology characterized for the inflammation and necrotization of the small blood vessels, such as the capillaries. Despite the suspects about the mechanisms involved in this inflammation, for example, such as the genetic and immunological, the etiology of this it is unknown. The characteristic of this is the presence of ANCA antibodies, that act on neutrophils, and induces a constant inflammation reaction.

The manifestation of this pathology can be due to internal or external factors, therefore it is classified, respectively, as primary or secondary. It can be classified as primary vasculitis, when the factors that trigger this pathology are internal and there is not an specific reason for the appearance of clinical manifestations, and it is secondary when the factors are external, such as infections that initiate the inflammatory process. The clinical manifestations of Wegener vasculitis can manifest themselves through the whole organism, owing to the presence of small blood vessels, however the most common is in the respiratory system, mainly the pulmonary hemorrhage.

The diagnosis is difficult, adding the fact that usually it is not detected early, and it depends not only on the laboratory and imaging data, but also on the clinical history of the patient and the familiarization of the clinician with this pathology. A late diagnosis will complicate the prognosis of the patient.

The treatment of this pathology is individualized and based on the administration of glucocorticoids and cyclophosphamide, however, this can be altered according to the patient and the severity of the manifestations.

Key Words: Wegener vasculitis, ANCA, Diagnosis, Treatment

Índice Geral

Resumo	1
Abstract	3
Lista de abreviaturas.....	11
Introdução	13
Classificação	15
<i>Nomenclatura do Consenso de Chapel Hill:</i>	15
Fisiopatologia	21
<i>Teoria imunológica</i>	21
<i>Teoria genética</i>	23
<i>Teoria microbiana</i>	24
<i>Teoria farmacológica</i>	25
Manifestações clínicas	27
<i>Ocular</i>	28
<i>Neurológicos</i>	31
<i>Pulmonar</i>	35
<i>Renal</i>	38
Diagnóstico	41
Critérios ARC	44
<i>Hemograma</i>	45
<i>Função renal</i>	45
<i>Função hepática</i>	46
<i>Imunologia</i>	46
<i>Imagiologia</i>	47
Tratamento.....	49
<i>Sistémica precoce e localizada</i>	52
<i>Severa e risco de vida ou perda de órgão vital</i>	53
<i>Generalizada ou órgão afetado</i>	53
<i>Remissão</i>	54
Prognóstico	55
<i>Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)</i>	55

<i>Vasculitis damage index</i>	56
<i>The Five-Factor Score</i>	57
Conclusão	59
Bibliografia	61
Anexos	

Índice de Figuras

Ilustração 1: Queratite Ulcerosa Periférica (Galor & Thorne, 2007).....	28
Ilustração 2: queratite ulcerosa periférica associada a esclerite necrotizante (Johnson & Ohlstein, 2011)	28
Ilustração 3: Esclerite necrotizante (Gan, Ahmad, Alexander, & Samsudin, 2016)	29
Ilustração 4: Esclerite anterior difusa (Haemel et al., 2014)	29
Ilustração 5: Escleromalácia perforante (Kopacz, 2011).....	29
Ilustração 6: Manifestação de hemorragia alveolar em Raio-X (Krause et al., 2012)	35
Ilustração 7: Manifestação de hemorragia alveolar em TAC (Krause et al., 2012)	36
Ilustração 8: Deformação da cartilagem do nariz (Pagnoux, 2016)	37
Ilustração 9: Perfuração do septo nasal (Pagnoux, 2016).....	37
Ilustração 10: Esquema de diagnóstico imunológico da Vasculite de Wegener (Haemel et al., 2014).....	47
Ilustração 11: Algoritmo de tratamento para a vasculite de Wegener adaptado de BSR e BHPR guideline	51
Ilustração 12: Terapêutica com Azatioprina na fase de remissão da vasculite de Wegener adaptada da guideline BSR e BHPR (Ntatsaki et al., 2014).....	54
Ilustração 13: Gráfico de sobrevivência segundo o resultado obtido por FFS adaptado de FRI0272 Five Factor Score (FFS) and its Relationship with Mortality in Granulomatous Polyangiitis (GPA) (Karadag et al., 2015).....	58

Índice de Tabelas

Tabela 1: Nomes e definições de vasculites dos grandes vasos, adotado pela conferência de Chapel Hill em 1994 (J. Jennette et al., 1994).....	16
Tabela 2: Nomes e definições de vasculites dos médios vasos, adotado pela conferência de Chapel Hill em 1994 (J. Jennette et al., 1994).....	16
Tabela 3: Nomes e definições de vasculites dos pequenos vasos, adotado pela conferência de Chapel Hill em 1994 (J. Jennette et al., 1994).....	17
Tabela 4: Nomes e definições de vasculites dos grandes vasos adotados pela conferência de Chapel Hill em 2011	18
Tabela 5: Nomes e definições de vasculites dos vasos médios adotados pela conferência de Chapel Hill em 2011	19
Tabela 6: Nomes e definições de vasculites dos pequenos vasos adotados pela conferência de Chapel Hill em 2011	20
Tabela 7: Nomes e definições de vasculites variáveis e que afetam vários vasos adotados pela conferência de Chapel Hill em 2011	20
Tabela 8: Manifestações clínicas de GPA e respectivas percentagens adaptado de Updates in ANCA-associated vasculites (Pagnoux, 2016).....	27
Tabela 9: Análises e exames a realizar para o diagnóstico de GPA adaptado de (Lutalo & D’Cruz, 2014).....	43
Tabela 10: Critérios para o diagnóstico de GPA adaptado da American College of Rheumatology (Pagnoux, 2016)	44
Tabela 11: Definições dos estadios da doença adaptados da Guideline BSR e BHPR (Ntatsaki et al., 2014)	50
Tabela 12: Titulação da dose de prednisolona na terapêutica para a vasculite de Wegener adaptada da guideline de BSR e BHPR (Ntatsaki et al., 2014)	52
Tabela 13: Titulação da dose de ciclofosfamida oral e IV na terapêutica da vasculite de Wegener adaptada da guideline de BSR e BHPR (Ntatsaki et al., 2014)	52
Tabela 14: Esquema terapêutico para a categoria sistêmica precoce/localizada adaptado da guideline BSR e BHPR (Ntatsaki et al., 2014)	53
Tabela 15: Pontuação de manifestações clínicas na Vasculite de Wegener adaptado de The Five-Factor Score (L Guillevin et al., 1996)	57

Lista de abreviaturas

ANCA: anticorpo anti-neutrófilo

ANTI-GBM: Doença Anti-glomerular da membrana basal

ARC: American College of Rheumatology

BHPR: British Health Professionals in Rheumatology

BSR: British Society for Rheumatology

BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score

C1: Esterase

C3: Convertase

CV: Vasculite crioglobulinêmica

EGPA: Síndrome de Churg-Strauss

FFS: The Five –Factor Score

GPA: Granulomatose com poliangeíte

GPA: Granulomatose com Wegener

IF: imunofluorescência

IgAV: Vasculite IgA (Henoch-Schönlein)

KD: Doença de Kawasaki

MPA: Poliangeíte Microscópica

PAN: Poliartrite Nodosa

TLR: Toll-like receptors

Introdução

A vasculite é uma patologia sistémica caracterizada pela presença da inflamação na parede dos vasos sanguíneos e a sua necrose. Esta pode afetar quaisquer vasos do sistema circulatório sanguíneo, desde as artérias até aos pequenos vasos como os capilares, como consequência deste processo, existe uma ampla diversidade de sintomas e manifestações clínicas. As manifestações clínicas são bastante diversas, dependendo do tipo de vasos que sofre o processo inflamatório, contudo, estas não diferem só de vasculite para vasculite como de doente para doente, tornando-se difícil um bom prognóstico. O prognóstico varia de paciente para paciente e depende das manifestações clínicas, que podem restringir-se a um único órgão ou como podem afetar todo o organismo. (Fallis, 2015; Langford, 2010)

A vasculite pode ser considerada primária ou secundária. Na vasculite primária as manifestações clínicas advêm da própria patologia, enquanto que na secundária a vasculite é uma consequência de fatores externos, como por exemplo as infeções.(Fallis, 2015; Langford, 2010)

Devido ao facto de a vasculite ser uma patologia muito ampla e poder afetar todo o tipo de vasos envolvidos na circulação sanguínea, não é possível desenvolver um sistema de classificação propriamente dito, mas sim um sistema de nomenclatura que caracteriza cada tipo de vasculite segundo os vasos afetados por esta. Segundo o sistema de nomenclatura existe três grandes grupos de vasculite: a vasculite dos grandes vasos, a dos médios vasos e as dos pequenos vasos. Nas vasculites dos grandes vasos estão compreendidas as vasculites que afetam sobretudo as artérias, as veias são consideradas os médios vasos e por fim os capilares os pequenos vasos. (Fallis, 2015; J. C. Jennette et al., 2012; Langford, 2010)

O diagnóstico de uma vasculite sistémica é bastante complicado, principalmente numa fase inicial, devido á presença de manifestações clínicas pouco específicas desta patologia. O procedimento de diagnóstico, é geralmente efetuado através de exames imagiológicos, hemograma e análises específicas imunológicas. (Suresh, 2006)

A vasculite de Wegener é também conhecida por vasculite com poliangeíte ou granulomatose de Wegener, e está incluída segundo a nomenclatura nas vasculites dos pequenos vasos. Uma patologia autoimune caracteriza-se pela formação de anticorpos contra o próprio organismo, é o caso da vasculite de Wegener que têm como característica principal a presença de anticorpos ANCA. Estes anticorpos irão interferir ativar os

mediadores pró-inflamatórios do organismo e desencadear uma inflamação crónica que irá levar à necrotização e à presença de granulomas nos pequenos vasos. As suas manifestações são bastante variadas, mas geralmente os órgãos mais afetados são o sistema respiratório e o sistema renal. (Kubaisi, Samra, & Foster, 2016)

Classificação

Nomenclatura do Consenso de Chapel Hill:

Em 1994, existiu a necessidade de padronizar, definir e classificar as vasculites, com o intuito de ajudar a comunidade médica. O objetivo principal foi a atribuição de nomes para as formas de vasculites mais comuns. (J. C. Jennette et al., 2012) Como tal, elaborou-se um consenso entre reumatologistas, nefrologistas, imunologistas e medicina interna, onde foi desenvolvida uma nomenclatura. Os objetivos desta conferência foi chegar a um consenso dos nomes para as formas mais comuns de vasculite e construção das respectivas definições (tabela 1, 2 e 3).(J. Jennette et al., 1994)

Sendo assim, caracterizou-se as vasculites segundo o tamanho dos vasos afetados. Estabelecendo-se três grandes categorias: grandes vasos, médios vasos e pequenos vasos. Sendo que os grandes vasos são considerados a aorta e os seus ramos principais, os médios vasos referem-se às principais artérias viscerais como por exemplo a artérias renais e hepáticas e por fim, consideraram os pequenos vasos, as arteríolas e capilares. (J. Jennette et al., 1994)

Nas vasculites dos grandes vasos incluíram a artrite temporal e a artrite de Takayasu. Nas vasculites dos médios vasos, ficou estabelecido que destas fazem parte, a doença de Kawasaki e a poliartrite nodosa e por fim nas vasculites dos pequenos vasos encontra-se o síndrome de Churg-Strauss, granulomatose de Wegener, poliangeíte microscópica, síndrome púrpura de Henoch-Schönlein, vasculite crioglobulinémica essencial e por fim, vasculite leucocitoclástica cutânea.(J. Jennette et al., 1994)

	Nome	Definição
Vasculite dos grandes vasos	Artrite Temporal	Artrite granulomatosa da aorta e ramos principais, com preferência para os ramos da artéria da carótida. Normalmente ocorre em pacientes com mais de 50 anos. Raramente está associada com polimialgia reumática.

	Artrite de Takayasu	Inflamação granulomatosa da aorta e dos seus ramos principais. Normalmente ocorre em doentes com idade inferior a 50 anos.
--	---------------------	--

Tabela 1: Nomes e definições de vasculites dos grandes vasos, adotado pela conferência de Chapel Hill em 1994 (J. Jennette et al., 1994)

Vasculite dos médios vasos	Doença de Kawasaki	Artrite que envolve as grandes, médias e pequenas artérias associada a nódulos mucocutâneos linfáticos. As artérias coronárias geralmente estão envolvidas e ocorre normalmente em crianças.
	Poliartrite Nodosa	Inflamação necrotizante das médias e pequenas artérias, sem a presença de glomerulonefrite ou vasculites nas arteríolas e capilares

Tabela 2: Nomes e definições de vasculites dos médios vasos, adotado pela conferência de Chapel Hill em 1994 (J. Jennette et al., 1994)

Vasculite dos pequenos vasos	Síndrome de Churg-Strauss	Inflamação eosinófila e granulomatosa, que envolve o trato respiratório, existindo a necrotização dos pequenos e médios vasos. É bastante comum a presença de asma e eosinofilia
	Poliangeíte microscópica	Vasculite necrotizante, com ausência ou presença quase nula de anticorpos, afetando os pequenos vasos.
	Síndrome Purpura de Henoch-Schönlein	Vasculite com presença predominante de anticorpos IgA, afetando os pequenos vasos. Geralmente envolve

		a pele e muitas das vezes esta, está associada à presença de artralguas ou artrites
	Vasculite Essencial Crioglobulinêmica	Vasculite com presença de anticorpos crioglobulinêmica, afetando os pequenos vasos.
	Granulomatose de Wegener	Inflamação granulomatosa, que envolve o sistema respiratório e a necrotização dos vasos, afetando os pequenos e médios vasos. Nesta vasculite é muito comum a presença de glomerulonefrite necrotizante
	Vasculite Leucocitoclástica Cutânea	Presença isolada de inflamação cutânea leucocitoclástica. Não envolvendo glomerulonefrites ou vasculite sistêmica

Tabela 3: Nomes e definições de vasculites dos pequenos vasos, adotado pela conferência de Chapel Hill em 1994 (J. Jennette et al., 1994)

Contudo, com o desenvolvimento dos métodos de diagnóstico, e avanço científico existiu uma necessidade de atualizar e revisar esta nomenclatura. Como tal, em 2011 realizou-se outra conferência onde o intuito principal foi o melhoramento da nomenclatura anterior.

Ao contrário da conferência anterior, onde ficou estipulado as várias categorias de vasculite apenas segundo o tamanho dos vasos, nesta conferência optou-se por categorizar as vasculites não apenas pelo tamanho dos vasos afetados como também pela etiologia, patogenicidade, tipo de inflamação, órgão afetado, manifestações clínicas e por fim, a predisposição genética. No entanto, apesar de se ter em consideração a etiologia, nem todas as vasculites foram categorizadas, pois, a maior parte das vasculites têm uma etiologia desconhecida. (J. C. Jennette et al., 2012)

Nesta conferência, foi também levado em consideração as vasculites causadas por infecção (onde, por consequência, existe uma inflamação dos vasos) das vasculites que

não são causadas por infecção. São consideradas vasculites causadas por infecção a vasculite de Rickettsial, vasculite da aorta derivada da sífilis e por fim artrite causada por *Aspergilos*.

Caracterizaram ainda as vasculites de origem não infecciosa através da etiologia, patogenicidade e manifestações clínicas. No que respeita à etiologia, esta foi baseada no tipo de vasos mais predominantes que estão envolvidos na vasculite, sendo atribuído três categorias: Grandes vasos, vasos médios e pequenos vasos. Enquanto que na primeira conferência, para esta caracterização apenas foi levada em conta o tamanho dos vasos, nesta conferência levou-se em conta não só o tamanho, como a sua estrutura e a sua função. A estrutura dos vasos e a sua função foi levada em conta, pois, existem determinados tipos de vasos, que apesar de terem o mesmo tamanho, diferem na sua função consoante cada órgão, assim como a sua estrutura também difere ao longo do seu trajeto. Foi importante levar estes aspetos em consideração, pois essas características influenciam a suscetibilidade e especificidade dos tipos de vasculites. (J. C. Jennette et al., 2012) Sendo assim, foram adotados nomes de vasculites segundo as características referidas anteriormente (tabela 4).

Categoria	Nome
Vasculite dos grandes vasos	Artrite de Takayasu
	Artrite de células gigantes

Tabela 4: Nomes e definições de vasculites dos grandes vasos adotados pela conferência de Chapel Hill em 2011

Categoria	Nome
Vasculite dos Vasos médios	Poliartrite Nodosa (PAN)
	Doença de Kawasaki (KD)

Tabela 5: Nomes e definições de vasculites dos vasos médios adotados pela conferência de Chapel Hill em 2011

Categoria	Subcategoria	Nome
Vasculite dos pequenos vasos	Anticorpo anti citoplasma de neutrófilos (ANCA)	Poliangeíte microscópica (MPA)
		Granulomatose com Wegener (GPA)
		Síndrome de Churg-Strauss (EGPA)
	Associada a Imunocomplexos	Doença Anti glomerular da membrana basal (anti-GBM)
		Vasculite crioglobulinémica (CV)
		Vasculite IgA (Henoch-Schönlein) (IgAV)

		Vasculite Urticariforme
--	--	-------------------------

Tabela 6: Nomes e definições de vasculites dos pequenos vasos adotados pela conferência de Chapel Hill em 2011

Categoria	Nome
Variável	Behçet
	Cogan

Tabela 7: Nomes e definições de vasculites variáveis e que afetam vários vasos adotados pela conferência de Chapel Hill em 2011

Sendo assim, a vasculite de Wegener ou vasculite com poliangeíte, é classificada como uma vasculite que afeta os pequenos vasos e está associada à expressão de um anticorpo anti citoplasma de neutrófilos, mais conhecido como ANCA.

Fisiopatologia

A origem da vasculite com poliangeíte é desconhecida, existindo assim várias teorias para a possibilidade da sua origem, contudo todas necessitam de estudos mais aprofundados sobre os mecanismos envolvidos. As teorias mais desenvolvidas até à data são a teoria imunológica, a genética, farmacológica e a teoria microbiana. A teoria imunológica que afirma que existe um mau funcionamento do sistema imunitário, e que devido a isso à a criação de anticorpos específicos que afetam a parede dos vasos. A teoria genética implica a descendência da doença, e que, portanto, têm de existir genes anómalos que causam a criação dos anticorpos. A teoria farmacológica, que se baseia em fatores extrínsecos ao organismo, mais propriamente fármacos que despoletam o aparecimento dos anticorpos. E por fim, a teoria microbiana, que se baseia nas bactérias presentes na flora do indivíduo com vasculite para justificar a criação destes anticorpos. Neste capítulo irá aprofundar-se cada uma das teorias, referidas em supra.

Teoria imunológica

O sistema imunitário, têm como função combater agentes estranhos ao nosso organismo, como microrganismo patogénicos e regula o equilíbrio de respostas defensivas no nosso organismo.(Haemel, Fox, & Connolly, 2014)

O nosso sistema imunitário é responsável por criar anticorpos e mediadores inflamatórios para adquirirmos defesas, mediadores esses que advêm dos leucócitos, mais especificamente dos neutrófilos. Para existir uma resposta biológica, existe a necessidade de uma ativação deste sistema, e tal pode ser por três vias diferentes, sendo pela via clássica, pela via da lectina e pela via alternativa. Para existir a ativação de uma destas vias, é necessárias duas enzimas principais, a enzima esterase (C5) e a convertase (C3). (Haemel et al., 2014)

Na vasculite com poliangeíte, os pequenos vasos sofrem uma inflamação excessiva, levando à sua rutura. Esta inflamação necrotizante é derivada das infiltrações perivasculares que resultam da excessiva permeabilidade dos neutrófilos, podendo esta levar a uma hemorragia e á libertação de fatores de coagulação, que se irão agregar na parede vascular. Após a libertação dos fatores de coagulação, estes irão levar á formação de fibrina nos locais da lesão e conseqüentemente levam á necrose do local.(Haemel et al., 2014)

Os neutrófilos são células sanguíneas responsáveis pela regulação do processo inflamatório e desempenham um papel fundamental no sistema imunitário. Estes são os principais detetores de agentes estranhos no nosso organismo, e os primeiros a desencadear uma resposta imunológica. Para existir um reconhecimento, por parte dos neutrófilos, de agentes estranhos e se desencadear uma resposta, primeiro estes têm de sofrer uma estimulação. Esta estimulação é desencadeada pelas citocinas TNF- α , IL-1 e IL-18. Os neutrófilos libertam fatores (C3 e C5) anti-inflamatórios e citocinas, e têm no seu citoplasma a presença de proteínas que serão utilizadas como antigénios na ligação com os ANCA. Estes antigénios é a proteinase (PR3), e serão uma estrutura crucial para que haja a manifestação da vasculite. (Haemel et al., 2014; Kettritz, 2012; Xiao, Schreiber, Heeringa, Falk, & Jennette, 2007) Os neutrófilos têm um curto período de vida, contudo em um processo inflamatório o seu tempo de vida aumenta, sendo assim na presença de vasculite, estes têm um tempo de vida muito superior ao dos indivíduos saudáveis. Quando existe a morte celular de um neutrófilo dá-se o nome de apoptose, que irá provocar mudanças na membrana celular e conseqüentemente expõem os constituintes intracelulares dos neutrófilos. (Kallenberg, 2010)

Na vasculite com poliangeíte, existe a presença de anticorpos anti neutrófilos (ANCA), estes são anticorpos específicos que irão combater proteínas, presentes no citoplasma neutrófilos e monócitos. Existe dois tipos de proteínas que são afetadas pela presença dos ANCA, a PR3 ou a MPO, contudo na vasculite de Wegener a ligação anticorpo-antigénio é realizada através das PR3. (Haemel et al., 2014; Textbook, Feist, & Burmester, 2013) Conseqüentemente irão ativar a enzima esterase e a enzima convertase, que irão desencadear uma resposta anti-inflamatória excessiva. Para existir uma resposta dos neutrófilos aos ANCA, estes devem estar suscetíveis à ativação induzida pelos anticorpos em questão, para tal terá de existir uma translocação e produção excessiva dos antigénios dos neutrófilos, para existir uma ligação antigénio-anticorpo. (Al-hussain, Hussein, Conca, Mana, & Akhtar, 2017; Relle, Föhr, Fasola, & Schwarting, 2016; Rosales, Demarex, Lowell, & Uribe-querol, 2016; Xiao et al., 2007)

Como referido anteriormente, estes antigénios encontram-se no citoplasma dos neutrófilos, devido ao facto de serem intracelulares é necessário a existência de mecanismos para a ligação entre antigénio-anticorpo, pois os anticorpos ANCA são extracelulares. Para existir uma ligação antigénio-anticorpo, os neutrófilos irão ter que permitir a passagem dos anticorpos através da sua membrana celular ou os antigénios têm

de se encontrar á superfície da mesma. Contudo, o mecanismo em que os ANCA atravessam a membrana plasmática dos neutrófilos é ainda desconhecido. (Kettritz, 2012)

No mecanismo em que as enzimas PR3 se encontram á superfície da membrana dos neutrófilos, este mecanismo tem como fundamento a apoptose dos neutrófilos, pois existem a extravasão dos constituintes intracelulares, expondo assim a enzima PR3. Após a ligação anticorpo-antigénio, dá-se a ativação dos neutrófilos, e estes irão exercer a sua função, libertando fatores inflamatórios como radicais de oxigénio, provocando a inflamação dos pequenos vasos e levando à sua degradação. Contudo, existe a possibilidade de as enzimas PR3 já se encontrarem em pequenas quantidades na superfície celular dos neutrófilos, aumentando o numero destas enzimas quando existe uma ativação do TNF- α .

O gene que irá codificar a PR3, está localizado no cromossoma dezanove, e este é expresso durante a maturação das células sanguíneas na medula óssea, como os leucócitos.(Kettritz, 2012)

Na migração da proteinase do plasma para a membrana plasmática, pode ser realizada por dois mecanismos. As membranas aniónicas irão associar-se à PR3, e vão mediar o seu deslocamento até à membrana plasmática, após este deslocamento e quando a PR3 chega finalmente á membrana, os aminoácidos hidrofóbicos presentes na membrana plasmática irão ligar-se á proteinase, e fixam-na na membrana dos neutrófilos, podendo assim ligar-se ao anticorpo ANCA. Contudo, existe outro mecanismo possível para a migração das proteinases, em que esta é mediada por recetores específicos dos neutrófilos (NB1), e fazem uma ligação com um lípido, o glicofosfatidiliniol (GPI), e transportam a PR3 até à membrana celular.(Kettritz, 2012) A proteinase, apenas consegue fazer a ligação com o ANCA, quando esta sofre a clivagem do seu terminal de azoto, pois só assim se torna ativa e funcional.

Teoria genética

Vários estudos têm demonstrado que a vasculite com poliangeíte têm uma predominação genética, ou seja, que a produção de ANCA pode ser associada a fatores genéticos. Nem todos os estudos afirmam a mesma origem genética para a produção de anticorpos anti neutrófilos, existindo assim várias teorias que envolvem a predisposição genética para a vasculite com poliangeíte.

A vasculite de Wegener pode estar associada ao complexo genético antígeno leucocitário humano (HLA) e à proteína SERPINA1. (Al-hussain et al., 2017) O complexo HLA situa-se no cromossoma seis e é dividido em três regiões, região um, dois, e três. Contudo a vasculite com poliangeíte, está associada à região dois, mais especificamente à família DP, que têm na sua constituição um único gene expresso para as cadeias alfa e beta, mais especificamente, está associada à HLA-DP1 e à SERPINA1. (Al-hussain et al., 2017; Choo, 2007) O inibidor da atividade enzimática de PR3 é a α 1-tripsina e esta limita os danos nos tecidos durante a atividade inflamatória, e é codificada pela SERPINA1. Na vasculite com poliangeíte poderá existir um decréscimo da atividade da α -1-tripsina, o que irá provocar um descontrolo do processo inflamatório, devido à constante presença de PR3.

Teoria microbiana

Existem estudos que apontam para a influência de fatores microbianos para o desenvolvimento dos anticorpos anti-neutrófilos, pois a maioria dos doentes de vasculite com poliangeíte são portadores de *S.aureus* nas fossas nasais. Além do microrganismo microbiano se encontrar apenas nas fossas nasais, existem autores que defendem que as manifestações nos outros órgãos, como por exemplo a nível renal, advêm da presença destes nas fossas nasais, pois existirá uma deposição de complexos imunológicos devido à presença da bactéria. (Al-hussain et al., 2017; Kronbichler, Kerschbaum, & Mayer, 2015)

Segundo este, existem recetores nos leucócitos capaz de reconhecer as infeções presentes no organismo, estes recetores são os toll-like receptors (TLR). Estes recetores encontram-se nos leucócitos e são capazes de reconhecer os microrganismos patogénicos e emitir uma resposta imunitária. Os recetores TLR irão detetar os microrganismos e consequentemente irá existir uma estimulação dos macrófagos, que irão libertar como resposta as citocinas. Devido à libertação das citocinas, os neutrófilos irão receber a informação para um aumento da PR3, e as células endoteliais irão libertar moléculas de adesão celular, os monócitos e os macrófagos. Devido ao processo inflamatório, as citocinas continuam a ser estimuladas e irá existir uma libertação da interleucina (IL)-23, causando uma alteração no fenótipo dos leucócitos. Este fenótipo é o Th17, que irá ter como função a produção excessiva de inflamação, levando ao desencadeamento de fatores anti-inflamatórios, devido à presença da bactéria *S.aureus*, este fenótipo será

reconhecido pelos β -glucanos presentes na membrana celular da bactéria e irá conduzir a um aumento da sua produção, de forma independente da interleucina. A presença crónica de *S.aureus*, irá desencadear uma constante produção de fatores anti-inflamatórios, provocando assim a destruição dos vasos inflamados, levando a hemorragias.

Teoria farmacológica

Muitos autores defendem que existem fatores ambientais que são o gatilho para a manifestação da vasculite. Entre estes fatores são considerados fatores externos, como por exemplo os fármacos. Existe vários fármacos que podem estar associados à vasculite com poliangeíte, principalmente os de baixo peso molecular pois implicam a ativação do complexo imunológico para existir uma resposta imunitária. Certos autores defendem que a presença da peroxidase de hidrogénio, quando existe a ativação dos neutrófilos vão libertar a proteinase e consequentemente, convertem certos fármacos em agentes citotóxicos, aumentando o processo de resposta imunitária e levam á produção de ANCA através dos linfócitos. Suspeita-se que o fármaco que causa uma maior suscetibilidade para tal desencadeamento é o propiltiouracilo, este fármaco pertence à classe farmacológica das hormonas da tiroide e anti tiroideus. (Gao & Zhao, 2009; INFARMED, 2014; Radić, Martinović Kaliterna, & Radić, 2012)

Outra classe de fármacos que poderá ser causadora de uma vasculite nos pequenos vasos é os biológicos, mais propriamente os inibidores do TNF, como por exemplo o infliximab. Algumas investigações sugerem que esta classe de fármacos pode atuar como modulador do sistema imunitário, ou seja alterando a resposta imunológica fornecida pelos linfócitos T para uma resposta fornecida pelas citocinas, e consequentemente leva a uma formação dos anticorpos ANCA. (Radić et al., 2012)

Outras opções envolvidas nesta teoria, em que a vasculite poderá ser uma consequência de uma administração farmacológica é a hipótese de acumulação dos metabolitos dos fármacos no interior dos neutrófilos, que posteriormente se irão ligar à PR3, modificando a estrutura destes e consequentemente despoleta uma resposta imunológica. (Radić et al., 2012)

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas na vasculite de Wegener podem ser variadas. Nesta patologia as manifestações mais comuns são as oculares, renais, e as do sistema respiratório, contudo todos os órgãos com a presença de pequenos vasos são suscetíveis ao desenvolvimento da doença (tabela 8). (Holle, Laudien, & Gross, 2010)

Manifestação clínica	GPA
Febre Artralgia Mialgia	70% a 100%
Sistema respiratório superior	Frequente de 50% a 95% Rinite Sinusite Perfuração do septo nasal Deformação do nariz
Pulmões	Frequente de 60% a 80% Nódulos Hemorragia alveolar Estenose dos brônquios
Sistema Renal	Frequente de 60% a 80% Glomerulonefrite
Neuropatia	Possível 25%

Tabela 8: Manifestações clínicas de GPA e respectivas percentagens adaptado de Updates in ANCA-associated vasculites (Pagnoux, 2016)

Ocular

O olho e as estruturas circundantes são bastante vascularizadas, o que faz com que seja um órgão com muita relevância na vasculite com poliangeíte, podendo manifestar-se a nível dos tecidos oculares como peri oculares. Ainda assim esta pode-se manifestar de duas formas distintas, a primeira é quando a manifestação primária da vasculite é a nível ocular e a segunda quando se já diagnosticou a vasculite e se averigua se o olho foi afetado. As estruturas geralmente afetadas são a conjuntiva, esclerótida, córnea e retina.

A conjuntiva é uma membrana mucosa, que pode ser afetada pela vasculite de várias formas. A manifestação mais comum a nível desta estrutura é a queratoconjuntivite seca. A queratoconjuntivite seca é uma inflamação combinada da córnea e da conjuntiva, em que se manifesta através de vermelhidão, olho seco e dor moderada. Nos casos mais avançados, pode levar á opacidade da córnea e à sua queratinização.

Outra manifestação muito comum em pacientes com vasculite com poliangite é a queratite ulcerosa periférica (ilustração 1), contudo esta manifesta-se através da córnea. Esta manifestação é muito mais grave que a queratoconjuntivite, pois o epitélio periférico da córnea cria úlceras, e conseqüentemente leva a perda de tecido conjuntivo e á perfuração da córnea. Maioritariamente das vezes a queratite ulcerosa está associada à presença de escleríte necrotizante (ilustração 2).



Ilustração 1: Queratite Ulcerosa Periférica (Galor & Thorne, 2007)



Ilustração 2: queratite ulcerosa periférica associada a escleríte necrotizante (Johnson & Ohlstein, 2011)

Outra estrutura ocular envolvida é a esclerótida, sendo esta a estrutura mais sólida e mais externa do revestimento do olho. Devido á presença da vasculite e quando esta afeta a esclerótida, existirá uma inflamação nesta estrutura, que resultará numa escleríte. A esclerite irá manifestar-se através de um edema, que é a consequência da dilatação dos vasos profundos e superficiais desta estrutura, podendo levar á cegueira. A esclerite é

classificada, consoante a localização do edema na esclerótida. Sendo assim poderão existir quatro tipos de esclerite: difusa anterior, anterior necrotizante, posterior e escleromalácia perforante. Contudo a esclerite necrotizante e a posterior são as mais comuns.



Ilustração 3: Esclerite necrotizante (Gan, Ahmad, Alexander, & Samsudin, 2016)

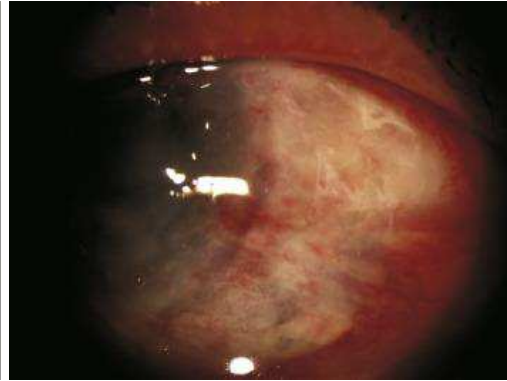


Ilustração 4: Esclerite anterior difusa (Haemel et al., 2014)

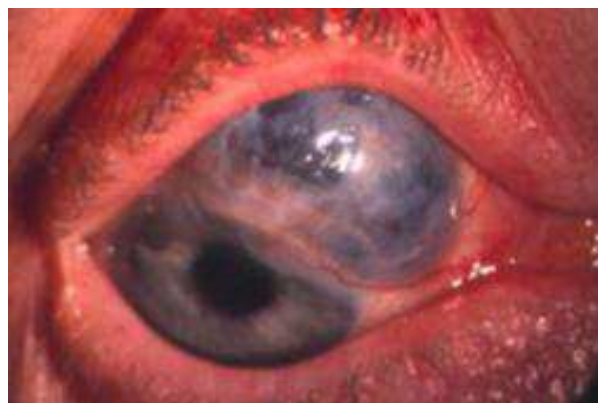


Ilustração 5: Escleromalácia perforante(Kopacz, 2011)

No que diz respeito á retina, é importante referir que quando a vasculite afeta esta estrutura, trata-se não apenas de uma inflamação ou hemorragia da retina, como também do nervo ótico e de uma inflamação intraocular. Esta manifestação ocorre através da oclusão da retina, onde por consequência irá existir alterações nos tecidos desta, e por fim levará a uma hemorragia e isquémia. Esta hemorragia desencadeará o aumento do fator de crescimento endotelial produzidos pela retina.

Quando a vasculite não se restringe apenas a uma das estruturas oculares, e afeta todas as estruturas vasculares, incluindo os músculos extravasculares e a glândula lacrimal dá-se o nome de miosite orbitária. Esta é acompanhada de sintomas como o edema da conjuntiva, a restrição da mobilidade extraocular e proptose. (Jarrot & Kaplanski, 2016; J. C. Jennette et al., 2012)

Tratamento

O tratamento da vasculite a nível ocular depende da manifestação que esta causa, podendo ser uma terapia corticoide no local como a junção da terapia corticoide local e imunossupressores. (Kubaisi et al., 2016)

O tratamento da esclerite, varia desde uma aplicação tópica ou oral de corticosteroides e anti-inflamatórios não esteroides à toma de imunossupressores nos casos mais complicados como a esclerite necrotizante e a esclerite posterior. Contudo, como indicado em supra, esta é classificada consoante a localização, e por isso os tratamentos para a esclerite variam também consoante a sua localização. (Galor & Thorne, 2007) A primeira abordagem terapêutica na esclerite, com exceção da esclerite necrotizante, é o flurbiprofeno e a indometacina, sendo estes anti-inflamatórios não esteroides, que irão reduzir a dor e o desconforto do paciente. A posologia recomendada nestes casos, se se optar pelo flurbiprofeno é de cem miligramas três vezes ao dia, contudo se optar pela indometacina, a dosagem desta pode oscilar entre vinte e cinco miligramas a cinquenta miligramas três vezes ao dia, a dosagem desta oscila consoante a gravidade da manifestação. Apesar dos AINE's serem o tratamento de primeira linha, nem sempre são eficazes, quando tal acontece o tratamento a adotar são os glucocorticoides orais. Estes são considerados uma opção quando se trata de uma esclerite necrotizante ou de uma esclerite posterior e quando os AINE's são ineficazes. O fármaco mais utilizado nesta classe de fármacos é a prednisolona e a posologia desta deve ser gradual, começando-se com uma posologia de 1mg/kg/dia e nunca excedendo os 60mg/dia. A dose deve ir diminuindo à medida que se obtêm uma resposta clínica positiva e uma diminuição dos sintomas. A classe dos imunossupressores apenas é uma hipótese quando não existe mesmo alternativa, ou seja, quando as terapêuticas anteriores foram ineficazes durante um mês após início da terapêutica com glucocorticoides, ou na presença de esclerite necrotizante. O imunossupressor de eleição para o controlo da esclerite necrotizante devido à presença de vasculite com poliangite é a ciclofosfamida, contudo quando existe a presença de esclerite associada à vasculite, mas que não manifesta a necrotização dos tecidos oculares, opta-se por um imunossupressor como a azatioprina, metotrexato ou micofenolato de mofetil.

Neurológicos

A vasculite de Wegener, para além de todas as lesões que a caracterizam, tem também o seu impacto a nível do sistema nervoso central e do sistema nervoso periférico. (Asakura & Muto, 2013)

As alterações provocadas por esta patologia a nível neurológico estão relacionadas com manifestações características desta doença noutras estruturas do organismo, tanto num estado mais generalizado como num estado mais avançado da granulomatose de Wegener. (Holle & Gross, 2011)

O principal fator responsável pelos danos causados ao sistema neurológico é, à semelhança da origem dos danos causados nos restantes sistemas do organismo por esta doença, a isquémia, que mesmo depois de minimizada a inflamação pode persistir devido ao estreitamento fibrótico da parede do vaso. A isquemia do sistema nervoso pode causar desde alterações no metabolismo celular e atrasos na propagação de impulsos nervosos e transmissão sináptica a enfartes, mediante a sua intensidade. A sensibilidade dos tecidos afetados a situações de hipoxia e isquemia e a extensão da circulação afetada, são condicionantes para diferentes tipos de possíveis danos. A partir das características das lesões observadas pode também ser possível apurar a sua patogénese. (Haemel et al., 2014; Jarrot & Kaplanski, 2016)

Imunologicamente não são totalmente conhecidos mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento de alterações histológicas da vasculite de Wegener, contudo os danos vasculares causados pelo sistema imunitário são bastante evidentes. (Holle & Gross, 2011)

Sistema Nervoso Periférico

As manifestações da doença no sistema nervoso periférico são a polineuropatia sensitivo-motora e a mononeurite múltipla, causada pela vasculite das pequenas artérias que fornecem suporte sanguíneo aos nervos periféricos, que tendem a desenvolver-se durante primeiros dois anos desde o aparecimento da patologia. Em pacientes cuja doença se manifestou numa idade mais avançada e que têm alterações do sistema nervoso periférico, está normalmente associado um maior impacto a nível renal e também uma maior taxa de desenvolvimento da doença. (Asakura & Muto, 2013; Holle & Gross, 2011)

A paralisia dos nervos cranianos, de apenas um ou de vários, são também a causa

para os efeitos noutros órgãos. Os nervos cranianos do sistema nervoso periférico são danificados por inflamações granulomatosas destrutivas locais ao longo do seu percurso extracraniano. A paralisia dos nervos cranianos 3, 5, 6, 7, e 8, são maioritariamente a causa dos casos de inflamação crónica da dura-máter e de paralisia do nervo facial. A paralisia dos nervos cranianos 5, 6, e 7, são afetados principalmente por manifestações de vasculite. (Holle et al., 2010; Jarrot & Kaplanski, 2016)

A neuropatia periférica nem sempre é a principal causa de morte, contudo está relacionada com dor severa, podendo danificar órgãos e causar a perda das suas funções, caso não seja previamente tratada. Os desenvolvimentos destes efeitos são mais evidentes no decurso mais tardio da granulomatose de Wegener. (Holle & Gross, 2011)

Sistema Nervoso Central

As alterações do sistema nervoso central são os menos prováveis na vasculite de Wegener uma vez que está associado a um estado já muito avançado e severo da doença, contudo as primeiras alterações no sistema nervoso central podem ocorrer desde logo num caso mais grave. (Holle & Gross, 2011)

A vasculite cerebral está associada a hemorragias no espaço intracerebral e subaracnoide, ataques ou enfarte isquémicos transitórios do cérebro ou da espinal medula e trombozes arteriais ou venosas. Estas manifestações, consoante a paresia, as convulsões, o estado de alteração de consciência e o comprometimento cognitivo ou demência, podem variar e estar inerente a danos neurológicos e neuropsiquiátricos. (Asakura & Muto, 2013)

Os nervos cranianos mais afetados pelas alterações do sistema nervoso central são o primeiro e o segundo, pelo que têm especial incidência no nervo ótico, nervo olfativo.

As alterações do nervo ótico têm como principal causa a formação de massas granulomatosas, que provoca compressão e conseqüente atrofia do mesmo. Em casos mais raros, a vasculite das artérias ciliares posteriores provoca neuropatia ótica isquémica, também denominada vasculite da artéria central da retina, que pode resultar numa isquemia da retina e conseqüentemente cegueira. Em casos ainda mais extremos pode acontecer a neurite ótica. (Haemel et al., 2014; Holle & Gross, 2011)

Quanto às alterações do olfato, estas são bastante frequentes, contudo existe a dúvida se esta disfunção está associada ao processo inflamatório ou se é causado pela terapêutica.

No quadro clínico da vasculite de Wegener, relativamente às alterações do sistema nervoso central, estão também inseridas alterações granulomatosas do cérebro e das meninges, das quais se destacam a meningite e as alterações da hipófise. (Asakura & Muto, 2013)

A paquimeningite hipertrófica crónica, processo inflamatório da dura-máter, é mais comum do que a leptomeningite, a inflamação das membranas internas do cérebro (a pia máter e a aracnóide) e que pode afetar posteriormente também a espinal medula. Esta alteração acontece aquando o aparecimento da granulomatose de Wegener, mas pode estar também associado a outra etapa da doença. As alterações na espinal medula provocam a paralisia do nervo craniano e conseqüentemente meningismo, convulsões, encefalopatia e paralisia dos membros ou paraplegia. (Holle & Gross, 2011; Jarand, 2006)

A hipófise sofre um aumento na sua dimensão devido à inflamação granulomatosa, o que provoca a insuficiência do lobo posterior, caracterizada pelo aparecimento de diabetes insípido. Este aumento excessivo pode provocar também a compressão do infundíbulo, caracterizada pela hiperprolactinémia. Raramente podem ser verificados casos de falência da hipófise e também de hipotireoidismo.

As estruturas do sistema nervoso central, como as meninges, o cérebro e a órbita, podem ser também afetadas por massas granulomatosas, formadas na cavidade nasal ou nos seios perinasais, que perfuram o osso, causando também a compressão do nervo ótico. Os granulomas podem também surgir inicialmente no interior das órbitas. (Holle & Gross, 2011)

Tratamento

As manifestações neurológicas causadas pela presença da doença autoimune em estudo, são tratadas tal como todos os doentes que apresentem os mesmos sintomas mesmo que não provocados por esta patologia, uma vez que não existem tratamentos específicos para a vasculite de Wegener. Tal como todos os doentes que apresentam sintomas de neuropatia senso-motora ou vasculite cerebral e que tenham também efeitos noutros órgãos, como forma de os minimizar ou impedir, os doentes com vasculite de Wegener são tratados com uma carga imunossupressora composta por ciclofosfamida e glucocorticoides. (Asakura & Muto, 2013)

Os dois imunossupressores acima mencionados são normalmente utilizados para casos de manifestações da vasculite de Wegener que afetam o sistema nervoso central, sendo considerados de primeira linha para a paquimeningite e granuloma orbitário,

enquanto em casos de neuropatia refratária o tratamento mais eficaz é feito com imunoglobulinas. (Asakura & Muto, 2013)

Os granulomas, que afetam normalmente mais o sistema nervoso central do que as manifestações hemorrágicas, são em alguns casos resistentes aos tratamentos com glucocorticoides e ciclofosfamida quando comparados com outras manifestações localizadas da doença, o que indica que as manifestações granulomatosas são mais resistentes a tratamentos farmacológicos. (Holle & Gross, 2011)

Como alternativa para os efeitos do sistema nervoso central poderá utilizar-se tratamentos com medicamentos da classe dos biológicos, principalmente os da subclasse anti-TNF e os anti-CD20, como o adalimumab e rituximab, respetivamente, que são utilizados nos sintomas persistentes. (Asakura & Muto, 2013; Haemel et al., 2014; Holle & Gross, 2011)

Pulmonar

O sistema pulmonar é geralmente o mais afetado pela granulomatose com poliangite, contribuindo significativamente para a morbabilidade e mortalidade nesta patologia e pode afetar tanto o trato respiratório superior como o inferior. Esta poderá manifestar-se de duas formas distintas, ou por hemorragia alveolar difusa ou por nódulos pulmonares. Contudo os nódulos pulmonares, granulomas, geralmente envolvem não só o pulmão como o nariz e os ouvidos. (Flores-Suárez, Alba, Mateos-Toledo, & Ruiz, 2017; Martín-Suñé & Ríos-Blanco, 2012)

Hemorragia alveolar difusa

Na presença de hemorragia pulmonar, existe a presença de eritrócitos no espaço alveolar e a infiltração de neutrófilos e necrose nos vasos capilares. Devido à presença de neutrófilos na parede dos vasos dos alvéolos, estes perdem a sua integridade, levando assim ao seu rebentamento e causando uma hemorragia.(Martín-Suñé & Ríos-Blanco, 2012)

Os sintomas geralmente associados a esta manifestação são a tosse, dispneia e hemoptise, febre, e dor no peito, é de referir que são sintomas típicos, mas que podem nem sempre estar presentes. Laboratorialmente um dos sinais é a baixa da presença de hemoglobina no sangue durante várias semanas, também se deve proceder a um hemograma completo, análises à coagulação e à creatinina. Contudo a manifestação sintomática é muito abrangente, ou seja, pode ser um sintoma de outra patologia e por isso deve-se proceder a imagens da caixa torácica, através de raio-X (ilustração 6) e TAC (ilustração 7). Para além de as imagens radiológicas serem uma mais valia, e podermos ver o estado da estrutura pulmonar, nem sempre é fácil concluir que se trata de uma vasculite. (Cordier & Cottin, 2011; Krause, Cartin-Ceba, Specks, & Peikert, 2012)



Ilustração 6: Manifestação de hemorragia alveolar em Raio-X(Krause et al., 2012)

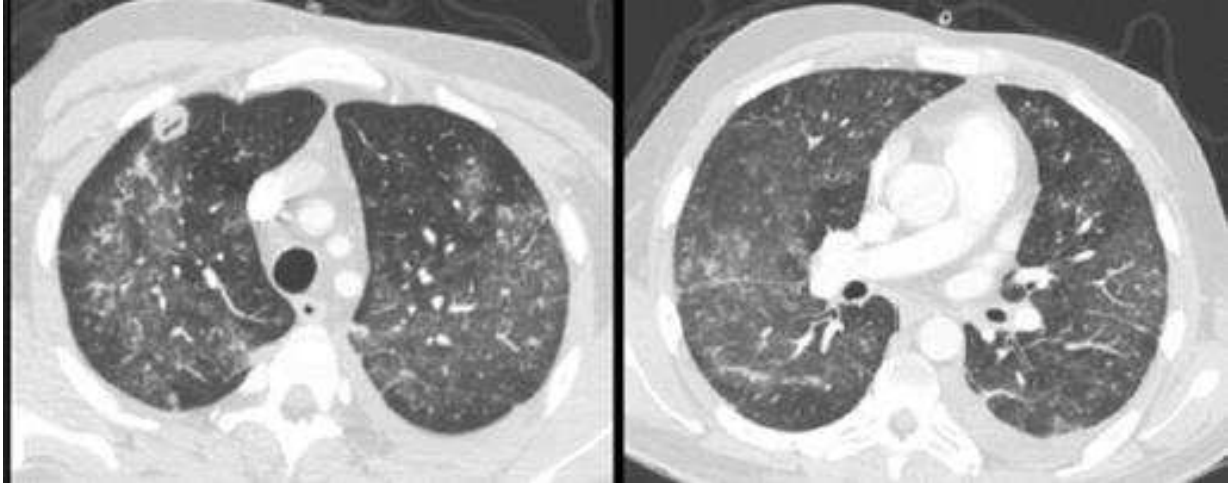


Ilustração 7: Manifestação de hemorragia alveolar em TAC (Krause et al., 2012)

Como referido em supra, tanto as imagens radiológicas como os sintomas, são bastante vagos, e por ser uma hemorragia alveolar procede-se a uma broncoscopia com lavagem bronquial, onde se consegue observar se a hemorragia presente é mesmo dos alvéolos e não de uma estrutura do trato respiratório superior ou devido à presença de uma infeção, aproveitando também para se proceder a uma biopsia pulmonar, a fim de obter um diagnóstico certo. (Krause et al., 2012)

Granulomas pulmonares

Os nódulos pulmonares geralmente estão localizados na pleura e não afetam nenhum lobo pulmonar, a membrana destes nódulos é bastante fina e irregular. (Flores-Suárez et al., 2017) Muitas das vezes estes são confundidos com cancro pulmonar, sarcoidose ou infeções. (Haemel et al., 2014)

Como referido anteriormente, os granulomas pulmonares estão associados ao sistema respiratório superior, e geralmente envolve também o nariz e os ouvidos. Cerca de oitenta e cinco por cento dos pacientes com esta patologia, irão desenvolver complicações a nível do trato respiratório superior, entre elas estão a rinorreia, epistaxis, perfuração do septo nasal (ilustração 8), congestionamento, dores nos ouvidos, perda auditiva, úlceras, destruição óssea ou deformações do nariz (ilustração 9). Os pacientes geralmente, têm sintomas como falta de ar, mudanças de voz ou afonia e dificuldades em deglutir, estes sintomas estão associados à possível estenose da traqueia. (Alam, Rahul, Raj, Woodson, & Rajasekaran, 2012; Haemel et al., 2014; Martín-Suñé & Ríos-Blanco,

2012; Morales-Angulo, García-Zornoza, Obeso-Agüera, Calvo-Alén, & González-Gay, 2012)



Ilustração 9: Perfuração do septo nasal (Pagnoux, 2016)



Ilustração 8: Deformação da cartilagem do nariz (Pagnoux, 2016)

Renal

O Rim é o segundo órgão considerado mais provável de ser afetado pelos efeitos da vasculite de Wegener, que representa juntamente com o sistema respiratório, uma das maiores complicações da doença.(Binda, Moroni, & Messa, 2017; Sinico, Di Toma, & Radice, 2013)

Na grande maioria dos casos os efeitos no sistema renal são assintomáticos, até atingirem um estado significativo de insuficiência. Esta é uma das principais consequências, uma vez que o diagnóstico tardio ou inexistente dos efeitos da doença no rim, devido ao risco associado, pode conduzir ao aparecimento de patologia renal e ao aumento da morbidade e mortalidade. De forma a prevenir complicações de maior gravidade é importante que seja detetada a presença de vasculite no rim antes do aumento dos níveis de creatinina, através da hematúria, sedimentação de eritrócitos e proteinúria não associa ao mau funcionamento dos nefrônios, uma vez que são estes os sintomas primários da granulomatose com poliangeite no rim. (Binda et al., 2017; Haemel et al., 2014)

Os sintomas provocados pelas manifestações da patologia no rim podem varia, uma vez que não existe um prognóstico concreto e bem definido comum a todos os casos. Contudo os sintomas mais comuns são os sintomas gerais característicos de doentes com diagnóstico de vasculite de Wegener, como mal-estar, dores nas articulações e dores musculares(Haemel et al., 2014)

A granulomatose de Wegener provoca nesta estrutura a proliferação extra-capilar (glomerulonefrite) e a necrose glomerular através da presença de anticorpos ANCA, os quais apresentam alteração do padrão coloração dos neutrófilos quando sujeitos a testes de imunofluorescência, e são responsáveis pela destruição dos tecidos e consequentemente falência renal. Os anticorpos ANCA vão interferir principalmente com A proteína do fator 3 e com a mieloperoxidase.(Binda et al., 2017)

A necrose fibrinóide da parede capilar e a trombose intra-capilar, histologicamente, acontecem numa primeira fase, devido à dilatação do endotélio e da presença de granulócitos polimorfonucleares. As células irão a partir deste momento desenvolver-se mediante o processo da vasculite, o que com o passar do tempo levará à destruição da capsula de Bowman. A inflamação periglomerular é normalmente acompanhada pela formação de granuloma no interstício. Neste local ocorre a infiltração

de linfócitos, monócitos, plasma e leucócitos polimorfonucleares. A vasculite necrotizante é mais comum nas pequenas artérias intersticiais e provoca esclerose, numa fase mais avançada da patologia, devido ao desenvolvimento de massas fibrosas e globais, ou pelo avanço da glomerulose difusa. Através de imunofluorescência é possível observar depósitos de IgM e C3 na cápsula de Bowman, contudo o padrão de coloração característico dos capilares glomerulares não está bem definido. Isto significa que a glomerulonefrite é considerada, pauci-imune, ou seja, é indicadora de vasculite devido à sua hipersensibilidade à imunofluorescência. (Binda et al., 2017; Haemel et al., 2014; Sinico et al., 2013)

A glomerulonefrite, associada aos ANCA é classificada clinicamente como focal, crescente, mista e esclerótica, e tem como principal objetivo caracterizar de forma independente as consequências no rim do desenvolvimento da doença durante a fase do estado terminal. A característica pauci-imune difere do padrão de coloração observado em pacientes com glomerulonefrite mediante cada tipo de vasculite. (Binda et al., 2017)

O diagnóstico dos efeitos da vasculite Wegener no rim é realizado através de uma biópsia, efetuada após uma avaliação do grau da atividade da patologia e da implicação do rim. Devem ser efetuados exames à clearance de creatinina, à presença de proteinúria e à presença de sedimentação de eritrócitos e formações celulares. A biópsia renal deve ser obrigatória em casos em que ainda não foi apurado um diagnóstico objetivo. Em casos em que já foi diagnosticada a granulomatose com poliangite, a biópsia renal é indicada como forma de procurar efeitos da vasculite, como cicatrizes, de forma a obter informação sobre atividade e danos causados pela doença. (Binda et al., 2017; Haemel et al., 2014; Sinico et al., 2013)

Diagnóstico

A vasculite com poliangite é de difícil diagnóstico, pois as suas manifestações clínicas variam de doente para doente, assim como estas são muito abrangentes, e podem ser manifestações que afetam vários órgãos, tornando assim difícil o diagnóstico precoce. Existem sistemas mais afetados por esta patologia, no entanto, por se tratar de uma vasculite dos pequenos vasos, todos os órgãos que os contenham, podem ser afetados. Para o diagnóstico da vasculite com poliangeíte, deve proceder-se a determinados exames (tabela 8), estes vão ter a finalidade de auxiliar o diagnóstico, como excluir patologias que mimetizam esta patologia. (Haemel et al., 2014; Pagnoux, 2016; Sharma, Singh, & Lewis, 2014)

Como as manifestações clínicas são muito abrangentes, e podem ser características de outras patologias, é importante que numa fase primária se exclua a hipótese de ser outra patologia. Existem vários aspetos a ter em conta, como a exclusão de outras patologias e se a vasculite é uma causa secundária de algum fator externo. (Haemel et al., 2014; Pagnoux, 2016; Sharma et al., 2014; Textbook et al., 2013)

Exames	Indicação
Hemograma	Anemia Leucócitos Eosinófilos
Ureia	Insuficiência renal Danos renais
Creatinina	
Função Hepática	Hipoalbuminémia Hepatite
Enzima de conversão da angiotensina	Sarcoidose

PCR	Infeção Inflamação
Imunologia	ANCA-IF ELISA: ANCA-PR3 Anti-GBM Crioglobulina Imunoglobulina
Urina	Proteinúria Hematúria Leucócitos Nitritos
Raio-X	Nódulos pulmonares Linfadenopatias Infiltrações Pulmonares Hemorragia pulmonar
TAC torácico	Nódulos pulmonares Estenose traqueal Colapso pulmonar
TAC de alta resolução	Hemorragia alveolar
Ressonância magnética	Lesões granulomatosas

	Compressão do nervo orbital Vasculite cerebral
Biópsia a nódulos	Lesões Granulomatosas
Biópsia pulmonar	Vasculite pulmonar Lesões granulomatosas Vasculite no trato respiratório superior
Biópsia renal	Necrotização Insuficiência renal

Tabela 9: Análises e exames a realizar para o diagnóstico de GPA adaptado de (Lutalo & D’Cruz, 2014)

Das primeiras hipóteses a ser excluídas deve ser uma infecção bacteriana, pois muitos dos sintomas como a febre, anemia, dores articulares e dores musculares estão presentes tanto na presença de infecção como na presença de uma vasculite. Se esta não for reconhecida e for confundida com vasculite, vão administrar-se imunossuppressores, o que causará como consequência o crescimento bacteriológico de forma exponencial, pondo em risco a vida do paciente. Posto isto, é importante a aquisição de análises clínicas a agentes bacterianos, como hemograma completo e hemocultura. Neste caso a PCR pode não servir para diagnóstico de exclusão, pois, os valores da proteína c-reativa podem estar alterados tanto numa infecção como numa inflamação. Como referido em supra, outro fator que deve ser excluído é se se trata de uma vasculite causada por um fator externo, como a hepatite B e hepatite C, tuberculose, sarcoidose e HIV. Pois todas estas patologias podem levar à presença de hemorragias. Após se chegar à conclusão que não se trata de uma vasculite secundária ou uma infecção bacteriana, e para existir uma confirmação fidedigna e absoluta que se trata de uma vasculite, deve sempre proceder-se a uma biópsia do tecido ou órgão que têm as manifestações clínicas. Geralmente a biópsia é efetuada no local da manifestação clínica, entre elas, o pulmão, rim ou mucosa nasal. (Suresh, 2006)

Após a conclusão que se trata de uma vasculite, a maior preocupação é quais os danos causados pela vasculite, e que órgãos ou sistemas de órgãos afetou. Ao contrario de outras patologias, na vasculite têm que se ter em consideração primeiro os órgãos afetados, pois, é um método de exclusão de diagnóstico, ou seja, além de se chegar à conclusão que se trata de uma vasculite, o número de órgãos e quais destes são afetados, é importante para distinguir qual o tipo de vasculite. Na vasculite com poliangite dos primeiros exames a ser feitos neste âmbito, é uma radiografia torácica e análises à urina, mais propriamente a pesquisa de proteínas na urina.(Sharma et al., 2014; Suresh, 2006)

Qualquer tipo de vasculite é de difícil diagnóstico, e mesmo após diagnóstico de uma vasculite é importante saber diferencia-las, para um melhor tratamento e acompanhamento do doente, mas sobretudo para saber quais os tipos de vasos implicados nesta patologia. Na vasculite de Wegener é importante diagnosticar, a presença de anticorpos ANCA através de imunofluorescência, após a positividade da imunofluorescência (IF) procede-se ao teste ELISA. O teste ELISA, será realizado para saber qual o antígeno que será alvo dos ANCA, pois o antígeno envolvido na vasculite com poliangite é o antígeno PR3, e só será considerado um diagnóstico positivo para a vasculite de Wegener quando o teste ELISA for positivo para ANCA-PR3.(Suresh, 2006)(Okazaki, Shinagawa, & Mikage, 2017)

Segundo a American College of Rheumatology, a positividade de diagnóstico de vasculite de Wegener deve depender das manifestações clínicas do paciente, e estabeleceram quatro critérios para tal finalidade. Para que o diagnóstico do paciente seja considerado positivo este, têm que ter presente no mínimo dois dos quatro critérios estabelecidos (tabela 9). (Leavitt et al., 1990; Pagnoux, 2016; Suresh, 2006)

Crítérios ARC
Inflamação nasal ou oral acompanhada de dor e úlceras bucais ou perdas sanguíneas nasais
Raio-x pulmonar com presença de infiltrações ou nódulos (granulomas)
Presença de eritrócitos na sedimentação urinária
Biopsia positiva para a presença de granulomas e inflamação nos vasos

Tabela 10: Critérios para o diagnóstico de GPA adaptado da American College of Rheumatology (Pagnoux, 2016)

Hemograma

Na vasculite de Wegener, é muito frequente a presença de anemia, e esta pode manifestar-se de duas maneiras. Nesta vasculite pode existir uma diminuição da concentração de ferro geral ou pode existir uma afinidade dos eritrócitos para a hemoglobina diminuída. Devido à presença constante das citocinas, esta afeta a liberação de ferro e a produção da eritropoietina, interferindo com o processo da eritropoiese. Uma análise à ferritina é crucial, pois esta irá revelar quais as reservas de ferro. Quando se trata de uma vasculite com poliangeite, com ausência de hemorragia, estas permanecem normais, contudo os eritrócitos perdem a capacidade de captar o ferro, podendo assim tornar-se em eritrócitos micrócitos. Deve ficar estabelecido, que o que está diminuído não é a concentração de ferro no geral, mas sim a sua concentração no plasma, assim como a sua afinidade para os eritrócitos. Os neutrófilos estão bastante envolvidos na fisiopatologia da vasculite, devido ao processo inflamatório constantemente presente, e por isso no hemograma geralmente há um aumento dos neutrófilos. (Suresh, 2006; Textbook et al., 2013)

Função renal

Um exame para avaliar a função renal, é dos exames mais importantes a ter em conta, devido ao facto do sistema renal ser dos sistemas mais afetados nesta patologia. Geralmente procede-se a uma análise somária de urina, onde se analisa a taxa de filtração glomerular, que revelará a função excretora do rim, podendo-se concluir se o rim foi afetado ou não. O maior marcador para a função renal, é o nível de creatinina, geralmente esta medição é utilizada não só na fase de diagnóstico inicial, como também na fase de manutenção da doença. Além de os níveis de creatinina serem os mais utilizados, para a medição da função renal, esta tem os seus contras, pois os níveis de creatinina podem não ser lineares relativamente à taxa de filtração glomerular. (Textbook et al., 2013)

A proteinúria é um dos marcadores para o mau funcionamento dos glomérulos renais. Contudo, deve-se ter em atenção que a presença de proteína na urina, não revela à partida uma insuficiência renal, pois a presença de proteínas na urina é considerada normal quando esta não excede os 150mg/dia, quando o valor se encontra superior, este revela que a integridade da membrana dos glomérulos está comprometida. A proteína mais frequentemente utilizada para a medição de uma proteinúria é a albumina, pois é a proteína mais associada a nefropatias. A concentração de albumina na urina é uma medida

quantitativa da excreção renal. Geralmente esta medição é efetuada através da análise de uma urina somária de 24h.(Textbook et al., 2013)

Função hepática

Um exame da função hepática, geralmente serve para despiste de infeções viricas, que podem provocar manifestações muito semelhantes à vasculite. Numa infeção viral os valores da fosfatase alcalina podem estar aumentados, contudo o mesmo acontece na presença de uma inflamação e por essa razão este valor não pode ser um marcador para o despiste da presença de vasculite de Wegener. No entanto a avaliação da função hepática é das mais importantes no que se trata da manutenção da vasculite, devido à terapêutica constante necessária.

Imunologia

Como referido anteriormente, o teste de imunofluorescência é importante para diagnosticar a presença dos anticorpos ANCA. O substrato utilizado neste teste depende do tipo de anticorpos que se pretende diagnosticar, o que torna este dependente da apreciação do médico, pois se se não se suspeitar de vasculite com poliangite o substrato utilizado não será o adequado para o diagnóstico. O substrato utilizado para diagnosticar a presença de ANCA são neutrófilos fixados com etanol. Após a positividade da presença de ANCA no teste de imunofluorescência procede-se ao teste de ELISA. Neste teste procede-se á recombinação de proteínas com os ANCA, que no caso da vasculite com poliangeíte é a PR3. Após a positividade deste teste, não existe duvidas no diagnóstico de vasculite com poliangite. (Hatemi, Esatoglu, & Yazici, 2017; Lally & Spiera, 2013; Textbook et al., 2013)

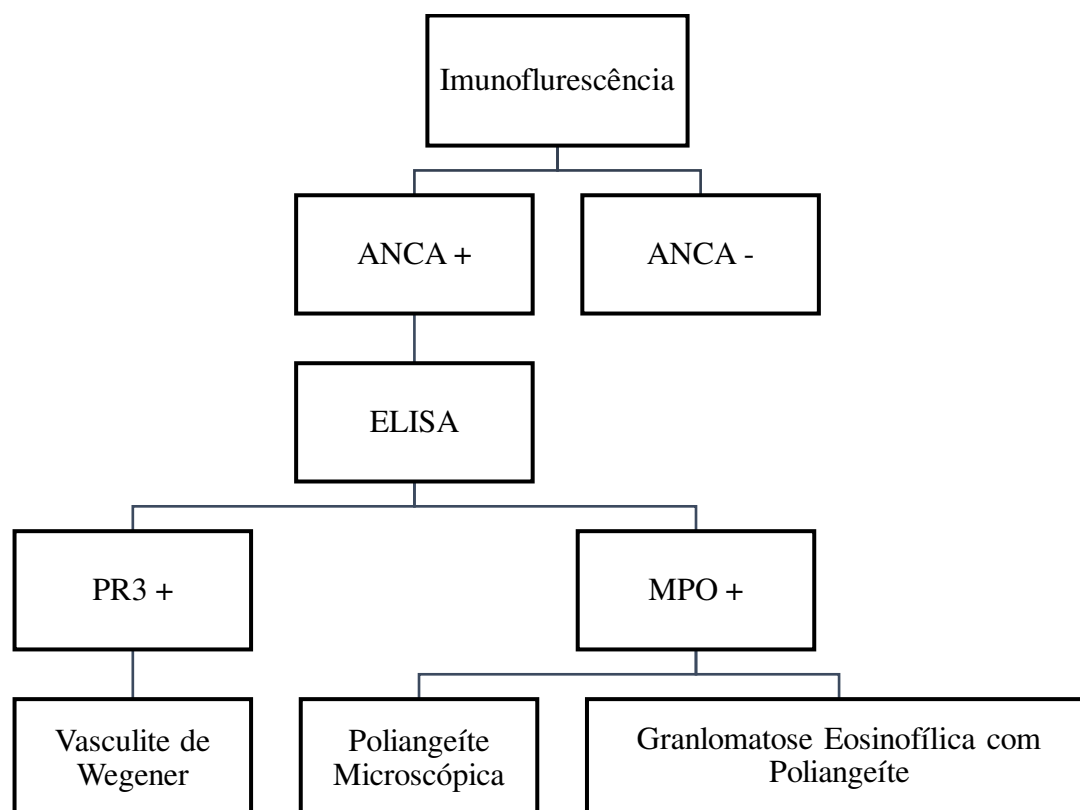


Ilustração 10: Esquema de diagnóstico imunológico da Vasculite de Wegener (Haemel et al., 2014)

Imagiologia

Os exames de imagiologia, como a TAC, Raio-x e a ressonância magnética, não servem apenas para um diagnóstico, mas também para uma avaliação das manifestações da vasculite. A imagiologia é das áreas mais importantes no diagnóstico e na avaliação dos danos causados pela vasculite de Wegener. Através de exames imagiológicos como o raio-X, TAC e ressonância magnética, consegue-se ter uma percepção das estruturas dos vasos e das suas alterações, como por exemplo a presença de inflamação.

O raio-x ao tórax é dos primeiros exames a serem realizados quando se suspeita do envolvimento pulmonar nesta patologia. Neste exame, e na presença de hemorragia pulmonar, geralmente surge a presença de nódulos ou de espaço bilateral na pleura, contudo este exame não é um exame de alta resolução e além de se conseguir ver as estruturas, estas não são muito nítidas, existindo assim a necessidade da realização de exames com maior resolução, como a TAC e a ressonância magnética. A TAC e a ressonância magnética não servem apenas para uma melhor visão da zona pulmonar, como também acabam por ser um exame de exclusão. Ou seja, através destes exames e na presença de uma hemorragia pode excluir-se a hipótese de hemorragia provocada pela

estenose dos brônquios ou tumor pulmonar. Quando existe o envolvimento do sistema respiratório na vasculite, no exame de tomografia computadorizada surge a presença bilateral e difusa de granulomas e infiltrações. (Flores-Suárez et al., 2017; Haemel et al., 2014; Textbook et al., 2013)

Tratamento

Relativamente á vasculite não quando se refere a um tratamento, este não tem como finalidade a cura da doença, mas sim o controlo das manifestações e o melhoramento da vida do doente. Varias associações desenvolveram guidelines, contudo mais utilizada é a realizada pela British Society for Rheumatology (BSR) juntamente com a associação British Health Professionals in Rheumatology (BHPR). A guideline da American Society of Rheumatology, está prevista para o ano dois mil e dezoito.

Estas guidelines foram desenvolvidas, com o intuito de construir recomendações para o tratamento de pacientes adultos com vasculite associada aos ANCA. Para não existir várias interpretações desta guideline, primariamente foram estabelecidas definições segundo os estadios da doença (tabela 11). (Ntatsaki et al., 2014)

Foram estabelecidos cinco princípios para o tratamento, que devem ser respeitados e seguidos, primariamente deve-se proceder a um rápido diagnóstico, pois um diagnóstico tardio é proporcional aos danos causados, podendo tornar-se irreversíveis. Após o diagnóstico o objetivo principal é a iniciação da terapêutica, não só para controlar as manifestações presentes como induzir a remissão da doença o mais depressa possível. Após a estabilização do paciente e das manifestações clínicas causadas pela vasculite, é importante rever a terapêutica devido á possível presença da toxicidade dos fármacos, tornando-se objetivo principal a manutenção da doença com ausência de fármacos.

Foi também desenvolvido um algoritmo de tratamento, para ajudar nas decisões clinicas segundo o estadio da doença e a severidade das manifestações, sendo estas separadas por categorias (ilustração 11). (Ntatsaki et al., 2014)

Foram atribuídas cinco categorias: localizada, sistémica precoce, generalizada, severa e refratária. A categoria localizada é definida pela manifestação clínica através do sistema respiratório, superior ou inferior e que não envolve mais nenhum órgão. A sistémica precoce baseia-se na descoberta da vasculite de Wegener, na fase inicial, mas sem qualquer tipo de envolvimento dos órgãos, ao contrario da generalizada, em que um ou mais órgãos estão envolvidos e os níveis de creatinina $<500\mu\text{mol/L}$. A severa e a refratária são as categorias consideradas mais graves, e com maiores dificuldades na escolha da terapêutica. Na manifestação severa existe a falência de um órgão vital, e a creatinina sérica encontra-se superior a $500\mu\text{mol/L}$. No que toca à refratária, esta não responde a qualquer tipo de tratamento incluindo os glucocorticoides e a

ciclofosfamida.(Yates et al., 2016)

Definições		
Remissão: Patologia controlada	Remissão farmacológica	Dose de prednisolona ≤ 10mg/dia Manifestações estáveis num período superior a 6 meses
	Remissão não farmacológica	Ausência de manifestações num período superior a 6 meses com ausência de terapêutica farmacológica
Recaídas: Patologia controlada, com ou sem terapêutica farmacológica, e que se tornou ativa	Recaída menor	Aumento de uma ou mais manifestações consideradas pouco graves
	Recaída maior	Aumento de uma ou mais manifestações consideradas grave
Refratária	Patologia progressiva que não responde à terapêutica farmacológica	

Tabela 11: Definições dos estadios da doença adaptados da Guideline BSR e BHPR (Ntatsaki et al., 2014)

A base da terapêutica farmacológica da vasculite com poliangeíte é a prednisolona, a ciclofosfamida ou o metrotrexato. As doses destes fármacos dependem não só da severidade da doença, como do estadio e as características do paciente. Enquanto que a dosagem da prednisolona tem como base o peso do paciente e a titulação do fármaco ao longo das semanas (tabela 12), na ciclofosfamida a taxa de filtração glomerular é levada em conta, devido ao facto de esta ser nefrotóxica (tabela 13). (Ntatsaki et al., 2014; Yates et al., 2016)

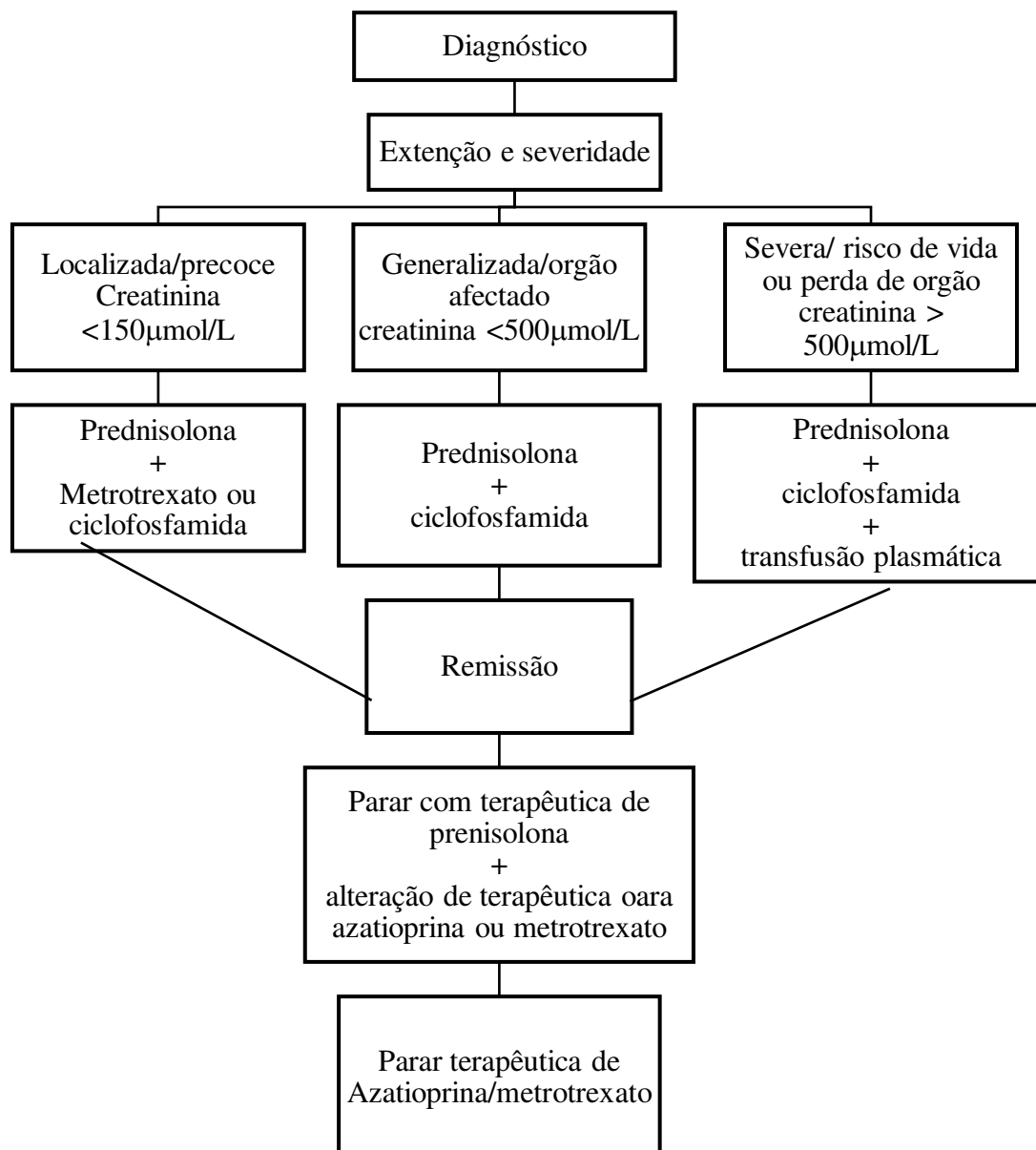


Ilustração 11: Algoritmo de tratamento para a vasculite de Wegener adaptado de BSR e BHPR guideline

Semana	<60kg	>60kg
0	50	60
2	35	45
4	25	35
6	20	25
8	15	17,5
10	12,5	17,5
3 meses	12,5	15
5 meses	10	10
6 meses	7,5	7,5
9 meses	5	5

Tabela 12: Titulação da dose de prednisolona na terapêutica para a vasculite de Wegener adaptada da guideline de BSR e BHPR (Ntatsaki et al., 2014)

	Ciclofosfamida oral		Ciclofosfamida IV	
	Taxa de filtração glomerular (ml/min/1.73 m ²)		Clearance de Cockcroft Gault (ml/min)	
Idade	>30	≤30	>30	≤30
< 60 anos	2 mg	1.5 mg	15 mg	12.5 mg
60-70anos	1.5 mg	1.25 mg	12.5 mg	10 mg
> 70 anos	1.25 mg	1 mg	10 mg	7.5 mg

Tabela 13: Titulação da dose de ciclofosfamida oral e IV na terapêutica da vasculite de Wegener adaptada da guideline de BSR e BHPR (Ntatsaki et al., 2014)

Sistêmica precoce e localizada

Como referido anteriormente, esta categorização as menos agressivas, em que a sistêmica precoce se baseia na descoberta da vasculite sem presença de manifestações clínicas e baixa atividade da doença e a localizada em que a doença se manifesta apenas no sistema respiratório. O esquema terapêutico nesta categoria baseia-se na administração de metotrexato ou ciclofosfamida. A monitorização deve ser uma das preocupações primárias, quando se decide iniciar a terapêutica. Um hemograma, a função renal e hepática deve ser avaliada de seis em seis meses, e não apenas durante o tratamento como antes e depois da cessão terapêutica. (Ntatsaki et al., 2014)

Fármaco	Dosagem	Duração
Metotrexato	Dose inicial: 15mg/semana Dose máxima semanal: 30 mg/semanas	1 a 2 meses
Ciclofosfamida oral	Dependente da idade do paciente e da taxa de filtração glomerular (tabela 13)	

Tabela 14: Esquema terapêutico para a categoria sistêmica precoce/localizada adaptado da guideline BSR e BHPR (Ntatsaki et al., 2014)

Severa e risco de vida ou perda de órgão vital

Nesta categoria a abordagem de terapêutica requer uma transfusão plasmática, geralmente o volume recomendado de transfusão é baseado no peso do paciente e não deve exceder os quatro litros. Como referido o volume da transfusão de plasma deve ter como base o peso do paciente e deve ser de 60mls/kg. Dada a severidade da doença nesta categoria, chega a atingir-se sete transfusões em duas semanas. A transfusão plasmática irá funcionar como adjuvante da ciclofosfamida oral ou intravenosa. Como na categoria anterior as doses de ciclofosfamida depende da idade do paciente e da sua taxa de filtração glomerular (tabela).

Generalizada ou órgão afetado

A terapêutica farmacológica nesta categoria baseia-se também na administração de ciclofosfamida e prednisolona. Os intervalos de administração da ciclofosfamida devem começar-se com duas semanas de intervalo, e após a obtenção de uma resposta positiva e diminuição da atividade da vasculite, começar a fazer-se de três em três semanas. Esta terapêutica geralmente, não excede os seis meses de duração.(Ntatsaki et al., 2014)

Remissão

A remissão é caracterizada pela ausência de novas manifestações clínicas durante seis meses e sem o aparecimento de novas sequelas, este é o objetivo principal quando se trata da vasculite de Wegener. A terapêutica da remissão baseia-se na substituição da ciclofosfamida pela azatioprina ou pelo metotrexato, esta terapêutica deve manter-se durante pelo menos dois anos. Contudo, dado que a presença de do anticorpo ANCA é um marcador de atividade da doença, e se estes se mantiverem positivos e mesmo que seja considerado que o paciente está em fase de remissão, a azatioprina (tabela) ou o metotrexato devem ser mantidos durante cinco anos. (Ntatsaki et al., 2014)

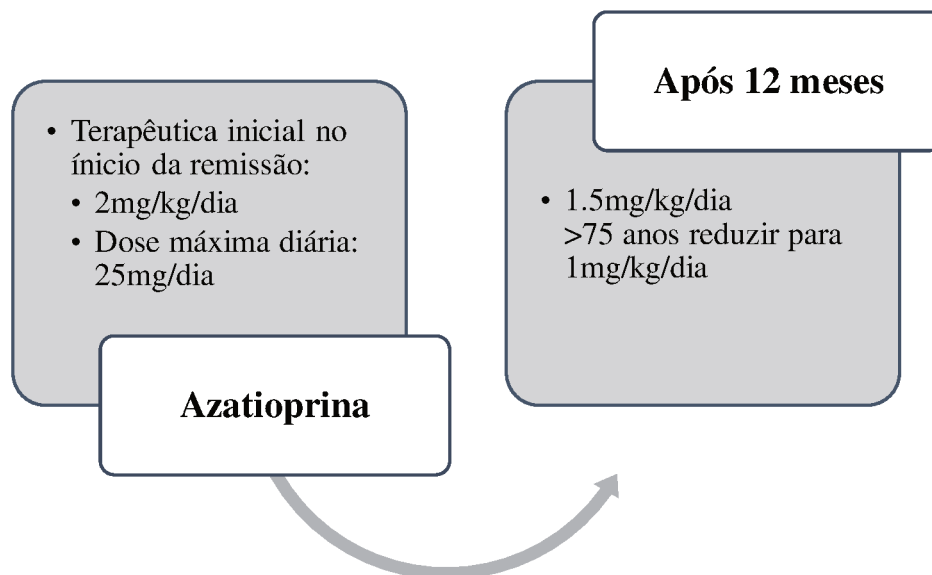


Ilustração 12: Terapêutica com Azatioprina na fase de remissão da vasculite de Wegener adaptada da guideline BSR e BHP (Ntatsaki et al., 2014)

Prognóstico

O prognóstico da vasculite com poliangeíte é bastante difícil de prever, pois depende da progressão da doença e esta varia de pessoa para pessoa. A esperança média de vida de um paciente com vasculite, depende da extensão da doença e os sistemas por ela afetados. Contudo, ao longo dos anos o prognóstico da vasculite tem vindo a melhorar devido aos avanços científicos e da introdução de novos fármacos. Os cinco primeiros anos após a primeira manifestação da vasculite, são os mais críticos e com maior risco de recaída.(Loïc Guillevin et al., 2011)

No intuito de avaliar o prognóstico de um paciente com vasculite foram desenvolvidos quatro sistemas de score, o Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS), o Birmingham Vasculitis Activity score adaptado para a granulomatose de Wegener The Five –Factor Score (FFS) e Vasculitis damage index. (Haemel et al., 2014)

O único sistema de score que foi desenvolvido diretamente para avaliar o prognóstico foi o FFS, contudo os outros testes ao avaliarem os danos causados pela vasculite e a atividade desta, indiretamente consegue-se obter um prognóstico.

Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)

Este score é o mais utilizado pelos clínicos para avaliar a atividade das manifestações da vasculite com poliangeíte, e baseia-se nas manifestações clínicas e estão divididas segundo duas categorias: persistentes ou novas/agravamento. Este sistema é útil não apenas para prever o prognóstico do paciente, como também para ajudar na decisão da escolha da terapêutica. Para ser considerada uma manifestação persistente esta deve de ter uma duração de no mínimo três meses após a manifestação aguda. Este sistema está dividido em nove sistemas de órgãos, em que é atribuído uma pontuação consoante a manifestação que neles ocorre (anexo1). Por existirem dois subgrupos, como o persistente ou novo/agravado, os scores finais são separados segundo estes, sendo que os persistentes têm um score máximo de 33 pontos e o novo/agravado um score máximo de 63. Quanto maior os scores maior será a atividade da doença e consequentemente pior será o prognóstico.(Mukhtyar et al., 2009)

Contudo o sistema BVAS é muito abrangente pois engloba todas as manifestações presentes em todas as vasculites, surgiu a necessidade de criar um sistema mais específico

e dirigido apenas para a vasculite de Wegener. Assim desenvolveu-se um score para medir a atividade da vasculite de Wegener baseado no BVAS. (Stone et al., 2001)

Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener Vasculitis (BVAS/WG)

Este questionário baseou-se no BVAS, contudo foi adaptado exclusivamente para a vasculite de Wegener, foram mantidos dez subgrupos consoante os sistemas afetados, à exceção do primeiro em que se consideram as manifestações gerais, como a febre e a artralgia. As manifestações consideradas como severas estão assinaladas com a presença de um asterisco, pois a atividade em que a vasculite com poliangeíte se encontra, depende de novas manifestações e da gravidade destas. O estado da atividade da vasculite é separada em quatro subgrupos segundo o tipo de manifestação: nova/agravamento e severa, nova/agravamento mas com uma manifestação clínica não severa, persistente e por fim remissão. (anexo II) (Stone et al., 2001)

Vasculitis damage index

Neste sistema, avalia-se os danos irreversíveis causados pela vasculite e que não respondem à terapêutica com imunossuppressores, levando a um mau prognóstico e diminuição da esperança média de vida para estes pacientes. As manifestações clínicas têm que estar presentes no mínimo durante três meses. Este separa os sistemas e órgãos em 11 diferentes grupos e compreende uma lista de 64 danos, esses danos têm de estar presentes no mínimo durante três meses para serem considerados irreversíveis.

The Five-Factor Score

Inicialmente este sistema de pontuação foi desenvolvido apenas para a poliartrite nodosa, síndrome de Strauss síndrome e poliangeíte microscópica, contudo após as recentes descobertas do mecanismo da vasculite de Wegener, o prognóstico desta patologia também pode ser avaliado por este sistema. (Loïc Guillevin et al., 2011)

Este score baseia-se no envolvimento dos sistemas renal, gastrointestinal, cardiovascular, respiratório superior. O sistema renal é avaliado pelo aumento da presença de creatinina no sangue e pela presença de proteínas na urina. Os autores deste score consideram que o envolvimento do sistema gastrointestinal em determinadas manifestações. (L Guillevin et al., 1996)

Fatores	Valores	Pontuação
Creatinemia	> 140µmol/L	1 ponto
Proteinúria	> 1g/dia	1 ponto
Gastrointestinal	Hemorragia Enfarte Pancreatite	1 ponto
Sistema respiratório Superior	Garganta Ouvidos Nariz	1 ponto

Tabela 15: Pontuação de manifestações clínicas na Vasculite de Wegener adaptado de The Five-Factor Score (L Guillevin et al., 1996)

O resultado deste score é interpretado segundo a pontuação obtida. Quando o resultado é superior a dois pontos a probabilidade de sobrevivência nos primeiros três anos é de setenta e dois meses (ilustração 11).

Alguns estudos concluíram que a idade também é um fator que influencia o prognóstico de um paciente com vasculite, pois uma idade superior a 65 anos está associada a um risco de maior mortalidade nos primeiros cinco anos após a primeira manifestação. (Karadag et al., 2015)

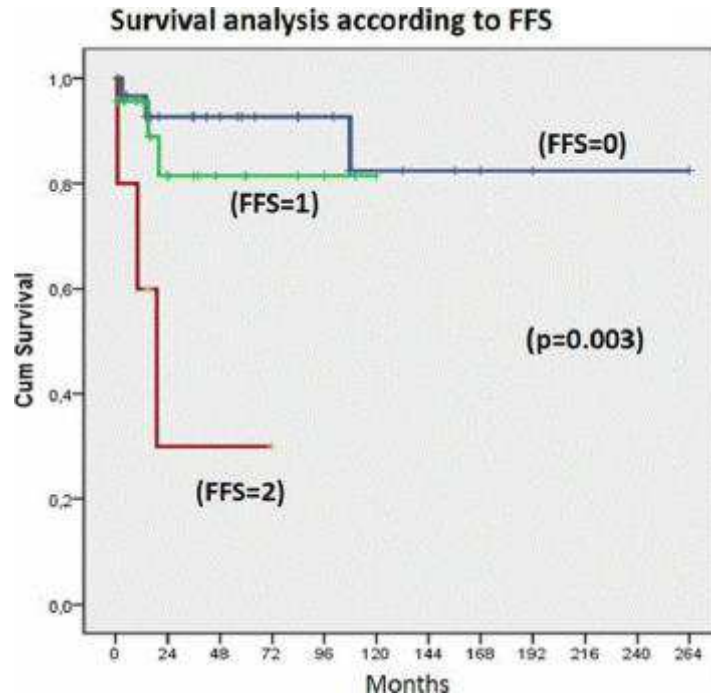


Ilustração 13: Gráfico de sobrevivência segundo o resultado obtido por FFS adaptado de FRI0272 Five Factor Score (FFS) and its Relationship with Mortality in Granulomatous Poliangiitis (GPA) (Karadag et al., 2015)

Conclusão

A etiologia da vasculite com poliangeíte é desconhecida, e existem várias teorias para a possibilidade da sua origem. Um facto bem estabelecido é a presença dos anticorpos ANCA, contudo a origem que leva à formação deste é desconhecida. Existe a necessidade de estudos mais aprofundados neste âmbito. A descoberta da origem destes anticorpos pode vir a facilitar o controlo das manifestações, assim como o ajuste farmacológico necessário para o controlo desta patologia.

O avanço tecnológico tem sido fundamental, no controlo e diagnóstico da vasculite, contudo esta é uma patologia muito diversificada e que depende muito de paciente para paciente tornando-se difícil um bom prognóstico. Os exames e análises realizadas para o diagnóstico, é bastante limitado principalmente no que toca aos biomarcadores como o PCR e a velocidade de sedimentação, que podem ser característicos de varias patologias, é importante a pesquisa de novos biomarcadores específicos para a vasculite de Wegener. O prognóstico depende essencialmente da fase em que a doença é detetada, pois é inversamente proporcional ao tempo de diagnóstico da doença.

A vasculite de Wegener é uma patologia muito ampla a nível de manifestações o que torna difícil um diagnóstico precoce, para tal é essencial um médico experiente e familiarizado com a patologia. As manifestações clínicas mais prováveis são no sistema pulmonar, no entanto esta patologia trata-se de uma inflamação dos pequenos vasos, e por isso existe a possibilidade de ocorrer em todo o organismo.

A base da terapêutica farmacológica da vasculite com poliangeíte é a prednisolona, a ciclofosfamida ou o metotrexato, as doses e o tempo de tratamento é estabelecido nas guidelines, contudo trata-se de uma patologia que varia de paciente para paciente e a terapêutica deve de ser individualizada, tendo em conta as manifestações clínicas do doente, a sua tolerância aos fármacos e a severidade da patologia.

Esta patologia é bastante complexa, variável e rara; tornando-se cada vez mais importante as investigações neste âmbito. Para a manutenção e tratamento da vasculite de Wegener é fundamental a descoberta da origem dos anticorpos ANCA, e por isso esta deve ser uma das prioridades dos investigadores.

Bibliografia

- Al-hussain, T., Hussein, M. H., Conca, W., Mana, A., & Akhtar, M. (2017). Pathophysiology of ANCA-associated Vasculitis, *0(0)*, 1–9. <https://doi.org/doi.org/10.1097/PAP.0000000000000154>
- Alam, D. S., Rahul, S., Raj, S., Woodson, E. A., & Rajasekaran, K. (2012). Upper airway manifestations of granulomatosis with polyangiitis. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, *79*(SUPPL.3), 16–21. <https://doi.org/10.3949/ccjm.79.s3.04>
- Asakura, K., & Muto, T. (2013). Neurological involvement in Wegener's granulomatosis. *Brain and Nerve*, *65*(11), 1311–1317. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e32834115f9>
- Binda, V., Moroni, G., & Messa, P. (2017). ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *Journal of Nephrology*. <https://doi.org/10.1007/s40620-017-0412-z>
- Choo, S. Y. (2007). The HLA system: Genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications. *Yonsei Medical Journal*, *48*(1), 11–23. <https://doi.org/10.3349/ymj.2007.48.1.11>
- Cordier, J. F., & Cottin, V. (2011). Alveolar hemorrhage in vasculitis: Primary and secondary. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, *32*(3), 310–321. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1279827>
- Fallis, A. . (2015). Harrison's Principles of Internal Medicine. *Journal of Chemical Information and Modeling*, *II*(9), 1689–1699. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Flores-Suárez, L. F., Alba, M. A., Mateos-Toledo, H., & Ruiz, N. (2017). Pulmonary Involvement in Systemic Vasculitis. *Current Rheumatology Reports*. <https://doi.org/10.1007/s11926-017-0682-4>
- Galor, A., & Thorne, J. E. (2007). Scleritis and Peripheral Ulcerative Keratitis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2007.08.002>
- Gao, Y., & Zhao, M.-H. (2009). Review article: Drug-induced anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrology (Carlton, Vic.)*, *14*(1), 33–41. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2009.01100.x>
- Guillevin, L., Lhote, F., Gayraud, M., Cohen, P., Jarrousse, B., Lortholary, O., ... Casassus, P. (1996). Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine*, *75*(1), 17–28.

- <https://doi.org/10.1097/00005792-199601000-00003>
- Guillevin, L., Pagnoux, C., Seror, R., Mahr, A., Mouthon, L., & Toumelin, P. Le. (2011). The Five-Factor Score Revisited. *Medicine*, 90(1), 19–27. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e318205a4c6>
- Haemel, A., Fox, L., & Connolly, M. (2014). Oxford Textbook of Vasculitis. *Oxford Textbook of Vasculitis*, (February), 517–25. <https://doi.org/10.1093/med/9780199659869.001.0001>
- Hatemi, G., Esatoglu, S. N., & Yazici, Y. (2017). Biomarkers in vasculitis. *Current Opinion in Rheumatology*, 1. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000447>
- Holle, J. U., & Gross, W. L. (2011). Neurological involvement in Wegener's granulomatosis. *Current Opinion in Rheumatology*, 23(1), 7–11. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e32834115f9>
- Holle, J. U., Laudien, M., & Gross, W. L. (2010). Clinical manifestations and treatment of Wegener's granulomatosis. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, 36(3), 507–26. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2010.05.008>
- INFARMED. (2014). Aprovado em 21-11-2014 infarmed. *RCM Propiltiouracilo*.
- Jarand, J. Z. D. M. L. V. C. (2006). Neurological complications of, 33(5), 445–455. <https://doi.org/10.1097/01.wco.0000130300.06152.6f>
- Jarrot, P. A., & Kaplanski, G. (2016). Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis: An update. *Autoimmunity Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.03.007>
- Jennette, J. C., Falk, R. J., Bacon, P. A., Basu, N., Cid, M. C., Ferrario, F., ... Watts, R. A. (2012). 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Revmatologija (Bulgaria)*, 20(4), 5–15. <https://doi.org/10.1002/art.37715>
- Jennette, J., Falk, R., Andrassy, K., Bacon, P., Churg, J., Gross, W., ... Kallenberg, C. (1994). Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis and Rheumatism*, 37(2), 187–192. <https://doi.org/10.1002/art.1780370206>
- Johnson, C. C., & Ohlstein, D. H. (2011). Peripheral ulcerative keratitis and necrotizing scleritis initiated by trauma in the setting of mixed cryoglobulinemia. *Case Reports in Ophthalmology*, 2(3), 392–397. <https://doi.org/10.1159/000334496>
- Kallenberg, C. G. M. (2010). Pathophysiology of ANCA-associated small vessel vasculitis. *Current Rheumatology Reports*. <https://doi.org/10.1007/s11926-010-0138-6>

- Karadag, O., Kilic, L., Erden, A., Dogan, I., Kalyoncu, U., Kilickap, S., ... Ertenli, I. (2015). Five factor score (FFS) and its relationship with mortality in granulomatous polyangiitis (GPA). *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74, 523. Retrieved from <http://ovidsp.ovid.com/athens/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed13&AN=72152443>
<http://tf5lu9ym5n.search.serialssolutions.com?sid=OVID:embase&id=pmid:&id=doi:10.1136%2Fannrheumdis-2015-eular.4168&issn=0003-4967&isbn=&volume=74&issue=2&spage>
- Kettritz, R. (2012). How anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies activate neutrophils. *Clinical and Experimental Immunology*, 169(3), 220–228. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2012.04615.x>
- Kopacz, D. (2011). Scleromalacia Perforans—What We Know and What We Can Do. *Journal of Clinical & Experimental Ophthalmology*, 2013. <https://doi.org/10.4172/2155-9570-S2-009>
- Krause, M. L., Cartin-Ceba, R., Specks, U., & Peikert, T. (2012). Update on Diffuse Alveolar Hemorrhage and Pulmonary Vasculitis. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2012.08.001>
- Kronbichler, A., Kerschbaum, J., & Mayer, G. (2015). The Influence and Role of Microbial Factors in Autoimmune Kidney Diseases: A Systematic Review. *Journal of Immunology Research*. <https://doi.org/10.1155/2015/858027>
- Kubaisi, B., Samra, K. A., & Foster, C. S. (2016). Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's disease): An updated review of ocular disease manifestations. *Intractable and Rare Diseases Research*, 5(2), 61–69. <https://doi.org/10.5582/irdr.2016.01014>
- Lally, L., & Spiera, R. F. (2013). Biomarkers in ANCA-Associated Vasculitis. *Current Rheumatology Reports*, 15(10), 363. <https://doi.org/10.1007/s11926-013-0363-x>
- Langford, C. A. (2010). Vasculitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2 SUPPL. 2), S216–S225. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.07.002>
- Leavitt, R. Y., Fauci, A. S., Bloch, D. A., Michel, B. A., Hunder, G. G., Arend, W. P., ... Lightfoot, R. W. (1990). The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis and Rheumatism*, 33, 1101–1107. <https://doi.org/10.1002/art.1780330807>
- Lutalo, P. M. K., & D'Cruz, D. P. (2014). Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis (aka Wegener's granulomatosis). *Journal of Autoimmunity*, 48–49,

- 94–98. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.028>
- Martín-Suñé, N., & Ríos-Blanco, J. J. (2012). Afectación pulmonar de las vasculitis. *Archivos de Bronconeumología*. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2012.04.007>
- Morales-Angulo, & Carmelo, García-Zornoza, R., Obeso-Agüera, S., Calvo-Alén, J., & González-Gay, M. A. (2012). Ear, Nose and Throat Manifestations of Wegener's Granulomatosis (Granulomatosis With Polyangiitis). *Acta Otorrinolaringologica (English Edition)*, 63(3), 206–211. <https://doi.org/10.1016/j.otoeng.2012.05.004>
- Mukhtyar, C., Lee, R., Brown, D., Carruthers, D., Dasgupta, B., Dubey, S., ... Luqmani, R. A. (2009). Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Annals of the Rheumatic Diseases*, 68(12), 1827–1832. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.101279>
- Ntatsaki, E., Carruthers, D., Chakravarty, K., D'Cruz, D., Harper, L., Jayne, D., ... Watts, R. A. (2014). BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (United Kingdom)*, 53(12), 2306–2309. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket445>
- Okazaki, T., Shinagawa, S., & Mikage, H. (2017). Vasculitis syndrome—diagnosis and therapy. *Journal of General and Family Medicine*. <https://doi.org/10.1002/JGF2.4>
- Pagnoux, C. (2016). Updates in ANCA-associated vasculitis. *European Journal of Rheumatology*, 3(3), 122–133. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2015.0043>
- Radić, M., Martinović Kaliterna, D., & Radić, J. (2012). Drug-induced vasculitis: A clinical and pathological review. *Netherlands Journal of Medicine*.
- Relle, M., Föhr, B., Fasola, F., & Schwarting, A. (2016). Genetics and pathophysiology of granulomatosis with polyangiitis (GPA) and its main autoantigen proteinase 3. *Molecular and Cellular Probes*. <https://doi.org/10.1016/j.mcp.2016.08.009>
- Rosales, C., Demareux, N., Lowell, C. A., & Uribe-querol, E. (2016). Neutrophils : Their Role in Innate and Adaptive Immunity, 2016, 2–4.
- Sharma, A. M., Singh, S., & Lewis, J. E. (2014). Diagnostic Approach in Patients With Suspected Vasculitis. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*. <https://doi.org/10.1053/j.tvir.2014.11.002>
- Sinico, R. A., Di Toma, L., & Radice, A. (2013). Renal involvement in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody associated vasculitis. *Autoimmunity Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.08.006>
- Stone, J. H., Hoffman, G. S., Merkel, P. A., Min, Y. I., Uhlfelder, M. L., Hellmann, D.

- B., ... Luqmani, R. A. (2001). A disease-specific activity index for Wegener's granulomatosis: Modification of the Birmingham Vasculitis Activity Score. *Arthritis and Rheumatism*, 44(4), 912–920. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200104\)44:4<912::AID-ANR148>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200104)44:4<912::AID-ANR148>3.0.CO;2-5)
- Suresh, E. (2006). Diagnostic approach to patients with suspected vasculitis. *Postgraduate Medical Journal*, 82(970), 483–488. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2005.042648>
- Textbook, O., Feist, E., & Burmester, G.-R. (2013). *Oxford Textbook of Rheumatology*. Oxford Textbook of Rheumatology. <https://doi.org/10.1093/med/9780199642489.001.0001>
- Xiao, H., Schreiber, A., Heeringa, P., Falk, R. J., & Jennette, J. C. (2007). Alternative Complement Pathway in the Pathogenesis of Disease Mediated by Anti-Neutrophil Cytoplasmic Autoantibodies. *The American Journal of Pathology*, 170(1), 52–64. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.060573>
- Yates, M., Watts, R. A., Bajema, I. M., Cid, M. C., Crestani, B., Hauser, T., ... Mukhtyar, C. (2016). EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75(9), 1583–1594. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209133>

ANEXO I

Birmingham Vasculitis Activity Score (v 3) (weighting with major items are highlighted)

Patient ID:

Date of birth:

Total score:

Assessor:

Date of assessment

Tick an item only if attributable to active vasculitis. If there are no abnormalities in a section, please tick 'None' for that organ-system.				If all abnormalities are due to persistent disease (active vasculitis which is not new/worse in the prior 4 weeks), tick the PERSISTENT box at the bottom right corner				
Is this the patient's first assessment?				Yes <input type="radio"/>		No <input type="radio"/>		
	P	N/W		P	N/W			
1. General Max	2	3	6. Cardiovascular Max	3	6			
Myalgia	1	1	Loss of pulses	1	4			
Arthralgia / arthritis	1	1	Valvular heart disease	2	4			
Fever $\geq 38^\circ\text{C}$	2	2	Pericarditis	1	3			
Weight loss $\geq 2\text{ kg}$	2	2	◆ Ischaemic cardiac pain	2	4			
2. Cutaneous Max	3	6	◆ Cardiomyopathy	3	6			
Infarct	1	2	◆ Congestive cardiac failure	3	6			
Purpura	1	2	7. Abdominal Max	4	9			
Ulcer	1	4	Peritonitis	3	9			
◆ Gangrene	2	6	Bloody diarrhoea	3	9			
Other skin vasculitis	1	2	◆ Ischaemic abdominal pain	2	6			
3. Muc membranes/ eyes Max	3	6	8. Renal Max	6	12			
Mouth ulcers	1	2	Hypertension	1	4			
Genital ulcers	1	1	Proteinuria $>1+$	2	4			
Adnexal inflammation	2	4	◆ Haematuria $\geq 10\text{ RBCs/hpf}$	3	6			
Significant proptosis	2	4	Creatinine $125\text{-}249\mu\text{mol/L}$ ($1.41\text{-}2.82\text{mg/dl}$)*	◆	4			
Scleritis / Episcleritis	1	2	Creatinine $250\text{-}499\mu\text{mol/L}$ ($2.83\text{-}5.64\text{mg/dl}$)*	◆	6			
Conjunctivitis / Blepharitis / Keratitis	1	1	◆ Creatinine $\geq 500\mu\text{mol/L}$ ($\geq 5.66\text{mg/dl}$)*	◆	8			
Blurred vision	2	3	◆ Rise in serum creatinine $>30\%$ or fall in creatinine clearance $>25\%$	◆	6			
Sudden visual loss	◆	6	*Can only be scored on the first assessment					
Uveitis	2	6	9. Nervous system Max	6	9			
◆ Retinal changes (vasculitis / thrombosis / exudate / haemorrhage)	2	6	Headache	1	1			
4. ENT Max	3	6	Meningitis	1	3			
Bloody nasal discharge / crusts / ulcers / granulomata	2	4	Organic confusion	1	3			
Paranasal sinus involvement	1	2	Seizures (not hypertensive)	3	9			
Subglottic stenosis	3	6	◆ Cerebrovascular accident	3	9			
Conductive hearing loss	1	3	◆ Spinal cord lesion	3	9			
◆ Sensorineural hearing loss	2	6	◆ Cranial nerve palsy	3	6			
5. Chest Max	3	6	Sensory peripheral neuropathy	3	6			
Wheeze	1	2	◆ Mononeuritis multiplex	3	9			
Nodules or cavities	◆	3	10. Other Max	◆	◆			
Pleural effusion / pleurisy	2	4	a.	◆	◆			
Infiltrate	2	4	b.	◆	◆			
Endobronchial involvement	2	4	c.	◆	◆			
◆ Massive haemoptysis / alveolar haemorrhage	4	6	d.	◆	◆			
◆ Respiratory failure	4	6	PERSISTENT DISEASE ONLY:					
			(Tick here if all the abnormalities are due to persistent disease)				<input type="checkbox"/>	

◆ Indicates major item ◆ These items are not scored P=Persistent N/W=New or Worse

Max indicates the maximum score for each section

Maximum persistent score = 33 Maximum new/worse score = 63

Please note, only score for persistent if all items are persistent; if any items are new/worse score all items as new/worse

References: Luqmani, RA, et al. (1994). "Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis." QJM 87(11):671-8.

Luqmani, RA, et al. (1997). "Disease assessment and management of the vasculitides." Baillieres Clin Rheumatol 11(2): 423-46. Mukhtyar C.

et al (2009). "Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3) ARD 68:1827

ANEXO II

PEXIVAS – Birmingham Vasculitis Activity Score for WG Vasculitis (BVAS/WG) FORM 19

Participant Initials:	<input style="width: 30px; height: 25px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 25px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 25px; border: 1px solid black;" type="text"/>	Evaluation Date:	<input style="width: 30px; height: 25px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 25px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 25px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 25px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 25px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 25px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 25px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 25px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 25px; border: 1px solid black;" type="text"/>
Study ID:	<input style="width: 30px; height: 25px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 25px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 25px; border: 1px solid black;" type="text"/>	Investigator:	
Please select Assessment Point: <input type="checkbox"/> Baseline Assessment			
<input type="checkbox"/> Week 2 Assessment	<input type="checkbox"/> Week 4 Assessment	<input type="checkbox"/> Week 8 Assessment	<input type="checkbox"/> Week 12 Assessment
<input type="checkbox"/> Week 26 Assessment	<input type="checkbox"/> Week 39 Assessment	<input type="checkbox"/> Week 52 Assessment	<input type="checkbox"/> 6 monthly Assessment

Instructions:

Tick box (or O) only if abnormality is ascribable to the presence of active AAV: Wegener's Granulomatosis or Microscopic Polyangiitis.

Tick box only if the abnormality is **persistent disease activity** since the last assessment and not worse within the **previous 28 days**.

O Tick box only if the abnormality since the last assessment is **newly present or worse** within the **previous 28 days**.

Δ If no items are present in any section, tick "none".

Major items are in bold and marked with an *.

All AAV-related clinical features need to be documented on this form if they are related to active disease.

Use "OTHER" category as needed.

	Persistent	New/Worse	Not Present	None
1. General				Δ
a. arthralgia/arthritis	<input type="checkbox"/>	O	()	
b. fever (≥ 38 degrees $^{\circ}$ C)	<input type="checkbox"/>	O	()	
2. CUTANEOUS				Δ
a. purpura	<input type="checkbox"/>	O	()	
b. skin ulcer	<input type="checkbox"/>	O	()	
c. *gangrene	<input type="checkbox"/>	O	()	
3. MUCOUS MEMBRANES/EYES				Δ
a. mouth ulcers	<input type="checkbox"/>	O	()	
b. conjunctivitis/episcleritis	<input type="checkbox"/>	O	()	
c. retro-orbital mass/proptosis	<input type="checkbox"/>	O	()	
d. uveitis	<input type="checkbox"/>	O	()	
e. *scleritis	<input type="checkbox"/>	O	()	
f. *retinal exudates/haemorrhage	<input type="checkbox"/>	O	()	
4. EAR, NOSE & THROAT				Δ
a. bloody nasal discharge /nasal crusting / ulcer	<input type="checkbox"/>	O	()	
b. sinus involvement	<input type="checkbox"/>	O	()	
c. swollen salivary gland	<input type="checkbox"/>	O	()	
d. subglottic inflammation	<input type="checkbox"/>	O	()	
e. conductive deafness	<input type="checkbox"/>	O	()	
f. *sensorineural deafness	<input type="checkbox"/>	O	()	

PTO

	Persistent	New/Worse	Not Present	None
5. CARDIOVASCULAR				Δ
a. pericarditis	<input type="checkbox"/>	0	()	
6. GASTROINTESTINAL				Δ
a. *mesenteric ischemia	<input type="checkbox"/>	0	()	
7. PULMONARY				Δ
a. pleurisy	<input type="checkbox"/>	0	()	
b. nodules or cavities	<input type="checkbox"/>	0	()	
c. other infiltrate secondary to WG	<input type="checkbox"/>	0	()	
d. endobronchial involvement	<input type="checkbox"/>	0	()	
e. *alveolar haemorrhage	<input type="checkbox"/>	0	()	
f. *respiratory failure	<input type="checkbox"/>	0	()	
8. RENAL				Δ
a. hematuria (no RBC casts) (≥ 1 + or ≥ 10 RBC/hpf)	<input type="checkbox"/>	0	()	
b. *RBC casts and/or glomerulonephritis	<input type="checkbox"/>	0	()	
<i>Note: If both hematuria and RBC casts are present, score only the RBC casts (the major item).</i>				
c. *rise in creatinine > 30% or fall in creatinine clearance > 25%	<input type="checkbox"/>	0	()	
9. NERVOUS SYSTEM				Δ
a. *meningitis	<input type="checkbox"/>	0	()	
b. *cord lesion	<input type="checkbox"/>	0	()	
c. *stroke	<input type="checkbox"/>	0	()	
d. *cranial nerve palsy	<input type="checkbox"/>	0	()	
e. *sensory peripheral neuropathy	<input type="checkbox"/>	0	()	
f. *motor mononeuritis multiplex	<input type="checkbox"/>	0	()	
10. OTHER (describe all items and * items deemed major)				Δ
a.	<input type="checkbox"/>	0	()	
b.	<input type="checkbox"/>	0	()	
c.	<input type="checkbox"/>	0	()	
d.	<input type="checkbox"/>	0	()	
11. TOTAL NUMBER OF ITEMS:				
a	b	c	d	
Major New/Worse	Minor New/Worse	Major Persistent	Minor Persistent	
DETERMINING DISEASE STATUS		12. CURRENT DISEASE STATUS (check all that apply)		
Severe Flare: ≥ 1 new/worse Major item		a. Severe flare/new disease		<input type="checkbox"/>
Limited Flare: ≥ 1 new/worse Minor item		b. Limited flare/new disease		<input type="checkbox"/>
Persistent Disease: Continued (but not new/worse) activity		c. Persistent disease		<input type="checkbox"/>
Remission: No active disease, including either new /worse or persistent items		d. Remission		<input type="checkbox"/>

12. PHYSICIAN'S GLOBAL ASSESSMENT (PGA). Mark to indicate the amount of WG disease activity (not including longstanding damage) within the previous 28 days: Remission 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Maximum activity
 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

Please enter data online at <https://www.trials.bham.ac.uk/PEXIVAS>, or Fax to: 0121 415 9135, or Email scanned copy to: PEXIVAS-trial@contacts.bham.ac.uk.

ISRCTN07757494

EudraCT: 2009-013220-24

ClinicalTrials.gov: NCT00987389

Please enter data online at <https://www.trials.bham.ac.uk/PEXIVAS> or return form to: PEXIVAS Office, Birmingham Clinical Trials Unit, College of Medical & Dental Sciences, Robert Aitken Institute, University of Birmingham, Edgbaston, Birmingham B15 2TT, UK.