

AFYA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE IPATINGA

Breno Santos da Mata

Rogério Oliveira Mendonça

Victoria Cristina Rodrigues Ferraz

**PAQUIMENINGITE HIPERTRÓFICA COMO MANIFESTAÇÃO
NEUROLÓGICA DE VASCULITE LIGADA AO ANTICORPO
CITOPLASMÁTICO ANTINEUTRÓFILO: Relato de caso e
revisão de literatura**

IPATINGA - MG

2024

Breno Santos da Mata
Rogério Oliveira Mendonça
Victoria Cristina Rodrigues Ferraz

**PAQUIMENINGITE HIPERTRÓFICA COMO MANIFESTAÇÃO
NEUROLÓGICA DE VASCULITE LIGADA AO ANTICORPO
CITOPLASMÁTICO ANTINEUTRÓFILO: Relato de caso e
revisão de literatura**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Afya Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, como requisito parcial à graduação no curso de Medicina.

Prof.^(a) orientador(a): Dra. Anna Lydia Mol Villela
Prof. coorientador(a): Dr. Wesley Moreira Vieira

IPATINGA- MG

2024

PAQUIMENINGITE HIPERTRÓFICA COMO MANIFESTAÇÃO NEUROLÓGICA DE VASCULITE LIGADA AO ANTICORPO CITOPLASMÁTICO ANTINEUTRÓFILO

Breno Santos da Mata¹; Rogério Oliveira Mendonça¹, Victoria Cristina Rodrigues Ferraz¹;
Wesley Moreira Vieira²; **Anna Lydia Mol Villela**³

1. Acadêmicos do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
2. Docente do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Coorientador (a) do TCC.
3. Docente do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientador do TCC.

Resumo

Introdução: As vasculites associadas ao anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) (VAA) são um grupo de doenças autoimunes que elevam a morbimortalidade do paciente. A cronicidade dessa patologia pode acarretar em danos multissistêmicos, resultando assim em baixa qualidade de vida relacionada à saúde, com prejuízos importantes no funcionamento físico e fatores biopsicossociais. O envolvimento do sistema nervoso central pode ser observado em parte dos pacientes acometidos por essa doença, dentre as manifestações neurológicas, nota-se a paquimeningite hipertrófica. O tratamento visa controlar a doença e minimizar os danos aos órgãos com auxílio de fármacos e medidas imunossupressoras. **Objetivo:** Realizar uma revisão descritiva de literatura correlacionado ao relato de caso de um paciente acometido com vasculite ligada ao ANCA intercorrendo com manifestação neurológica, a paquimeningite hipertrófica. **Método:** trata-se de pesquisa exploratória-descritiva com abordagem qualitativa e relato de caso. Como base bibliográfica foram selecionados artigos publicados na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Pubmed. O relato de caso foi realizado a partir do prontuário médico, seguindo todos os procedimentos exigidos pelas recomendações éticas da Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). **Relato de caso:** Paciente, sexo masculino, 74 anos, procurou o pronto atendimento médico de urgência devido astenia aguda e generalizada, com piora distal nos membros apendiculados, hiperemia ocular unilateral esquerda e dificuldade para mastigar. Ao exame físico foram observados hipomímia facial, reflexo osteotendíneos hipoativos com piora distal, força diminuída em membros superiores e inferiores. A partir dos dados coletados e resultados dos exames complementares foi feito o diagnóstico de vasculite ligada ao ANCA. Em seguida, foi instituída a terapia imunomoduladora, porém, o paciente evoluiu com complicação neurológica, sendo iniciada uma nova investigação. A suspeita de paquimeningite hipertrófica surgiu baseado nas manifestações clínicas apresentadas juntamente com achados radiológicos subsequentes. Diante do novo quadro clínico, optou-se por outro esquema terapêutico, com corticosteroides, rituximabe, acetazolamida e azatioprina, visando a remissão da doença. **Conclusão:** O caso se trata de vasculite ligada ao ANCA associado a paquimeningite hipertrófica, sendo observada através das manifestações clínicas, alterações laboratoriais e exames radiológicos decorrentes da condição. O paciente foi responsivo à terapia medicamentosa proposta.

Palavras-chave: Vasculite. Anca. Paquimeningite. Neurológico.

Introdução

As vasculites são patologias ocasionadas por fenômenos imunológicos que acometem vasos de diferentes calibres. Assim sendo, englobam grande grupo de doenças heterogêneas caracterizadas por reação inflamatória localizada na parede vascular e nos tecidos perivasculares (Moretti *et al.*, 2023).

Em relação à etiologia, é definida como uma síndrome complexa. Apesar da maioria ser classificada como idiopática, o processo inflamatório pode ser desencadeado por diferentes estímulos (Há, Park, Lee, 2023).

As vasculites são classificadas de acordo com o calibre do vaso predominantemente envolvido, com os principais grupos incluindo as vasculites de grandes, médios e pequenos vasos, de acordo com a conferência de Chapel Hill em 2012. Entretanto, esse é apenas um sistema de nomenclatura, e não uma classificação ou um sistema diagnóstico que ajude a direcionar o manejo clínico das vasculites, pois se baseia eminentemente em agrupá-las em categorias definíveis, de acordo com determinadas características (Li *et al.*, 2024).

As vasculites que acometem os vasos de pequeno calibre são divididas de acordo com o marcador biológico, dentre eles, o anticorpo citoplasmático anti-neutrófilo (ANCA) e aquelas mediadas por imunocomplexos. As vasculites associadas ao ANCA são um grupo de vasculites sistêmicas necrotizantes que afetam predominantemente pequenos vasos com poucos ou nenhum depósito imunológico na parede vascular, associada a ANCA como biomarcador comum. Neste grupo estão incluídas granulomatose com poliangiite (GPA), poliangiite microscópica (PAM), granulomatose eosinofílica com poliangiite (GEPA) e vasculite limitada a órgãos (Panaccione, Cohen, 2023).

ANCAs são um grupo de autoanticorpos, predominantemente do tipo IgG, desenvolvidos e liberados por células B contra antígenos presentes no citoplasma dos neutrófilos granulócitos. Podem ser divididos em dois grupos, os anticorpos anti-mieloperoxidase (MPO), que produzem um padrão fluorescente perinuclear (p-ANCA), e os anticorpos anti-proteinase 3 (PR3), que produzem padrão citoplasmático (c-ANCA) à imunofluorescência (Hurtado-Arias *et al.*, 2023).

Ambos são expressos na superfície celular de neutrófilos ativados por citocinas pró inflamatórias, como interleucina-1 (IL-1) e fator de necrose tumoral (TNF) gerados durante infecções e em outros processos inflamatórios. Os ANCAs ligam-se a esses antígenos. Entretanto, sua porção do fragmento cristalizável (Fc) liga-se aos receptores Fc nos neutrófilos, induzindo sua ativação excessiva. Esse fato leva à produção anormal de

citocinas, liberação de espécies reativas de oxigênio (ROS) e enzimas líticas, e, eventualmente, à formação de armadilhas extracelulares de neutrófilos (NET) (Hurtado-Arias *et al.*, 2023).

As vasculites que envolvem vasos pequenos e médios, como a GPA, são caracterizadas pela inflamação granulomatosa necrotizante geralmente envolvendo o trato respiratório superior e inferior (p. ex., capilares, vênulas, arteríolas, artérias e veias), glomerulonefrite necrotizante é comum nesses pacientes (Morita, Trés, Criado, Sotto, Criado R., 2020).

A GPA é uma vasculite multissistêmica potencialmente letal, que acomete indivíduos entre 40 a 55 anos, tendo seu diagnóstico confirmado pela sorologia ANCA positiva e evidência histológica, classicamente caracterizada por uma tríade de granuloma necrotizante do sistema respiratório, vasculite sistêmica e glomerulonefrite necrotizante (Kharel *et al.*, 2022).

A Paquimeningite hipertrófica (PH), complicação rara da GPA, é uma doença inflamatória que provoca fibrose e espessamento focal ou difuso da dura-máter, causando progressivamente déficit neurológico. Os primeiros sinais apresentados são referente ao aprisionamento de nervos cranianos, seios venosos durais ou obstrução do líquido cefalorraquidiano e ocasionalmente devido à oclusão da artéria cerebral, sendo que em muitos pacientes a presença de PH está associada com hipertensão intracraniana (Shimojima *et al.*, 2022).

O diagnóstico da GPA é clínico, apoiado por dados sorológicos e histológicos. Entretanto, a sintomatologia diversa dificulta o reconhecimento da patologia. Dessa forma, a chave para tal investigação é o reconhecimento imediato de um padrão de doença inflamatória quando surgem múltiplos sintomas, especialmente multissistêmicos e/ou crônicos (Souza *et al.*, 2017).

Na GPA podem ser observadas alterações laboratoriais inespecíficas e comuns a outras vasculites sistêmicas, como: anemia de doença crônica, trombocitose, leucocitose e elevação de reagentes de fase aguda. O valor de VHS é elevado na maioria dos pacientes (56-100%), geralmente superior a 100 mm/1ª hora (Souza *et al.*, 2017).

O tratamento da GPA consiste na imunossupressão do paciente por meio de corticoesteroides (CE) e imunossupressores. É dividido em terapia de indução e de manutenção. A terapia de indução é prescrita para pacientes com a forma ativa da doença, tanto no início como em recidivas durante o acompanhamento; o seu objetivo é alcançar a remissão completa. Após alcançar a remissão, a terapia de manutenção é

iniciada e o seu objetivo é prevenir recidivas da doença. (Terrier *et al.*, 2020).

O relato de caso tornou-se relevante nesse cenário, pois o paciente despertou o interesse acadêmico e médico, além da raridade da patologia. Após uma extensa investigação o diagnóstico foi concluído e instaurado o plano terapêutico, possibilitando a remissão da doença.

Método

O artigo se trata de uma revisão descritiva de literatura com relato de caso. O presente estudo seguirá os preceitos de um estudo exploratório, por meio de pesquisas bibliográficas. Artigos científicos sobre o tema serão acessados nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed e Scielo. A abordagem bibliográfica contará com artigos de revistas científicas publicados, preferencialmente, nos últimos 14 anos (2010 a 2024). Para confiabilidade e segurança das informações serão avaliados os QUALIS dos periódicos e serão selecionados preferencialmente os trabalhos classificados entre A1 e B4 (Apêndice A). O acesso ao material que foi utilizado no presente trabalho foi autorizado pelo paciente, incluindo as informações sobre o estado de saúde ao longo dos anos, após a assinatura dos termos de consentimento (TCLE) (Apêndice B). Ademais, foram utilizadas cópias dos prontuários, resultado de exames e entrevistas com o paciente para que fosse traçada uma cronologia dos acontecimentos, o diagnóstico, a escolha do tratamento, bem como, o estado atual do paciente frente à doença.

Relato do caso

Paciente G.L.P., sexo masculino, 74 anos, aposentado, procedente de Ipatinga, ex-tabagista, hipertenso, em controle regular com losartana e atenolol, procurou o pronto atendimento médico de urgência na data 14/07/2021 e encaminhado à internação devido a queixa de astenia, fraqueza distal nos membros apendiculados, hiperemia ocular agudizada unilateral à esquerda e dificuldade para mastigar. Adiante, o paciente descreveu a dor apresentada no olho esquerdo como progressiva e persistente, com início há cerca de 40 dias. Relatou ainda sentir dor ipsilateral nos membros superiores e inferiores concomitantes ao quadro. Durante a avaliação global do paciente foi observado hipomímia facial, reflexos osteotendíneos hipoativos com piora distal, força em membros superiores proximais grau 4 e distais grau 3 e, ainda, força em membros inferiores grau 4. O paciente foi submetido a extensa propedêutica sob acompanhamento da equipe de Reumatologia e Neurologia. A eletroneuromiografia revelou polineuropatia sensitiva-motora predominantemente motora, mielínica com “bloqueio de condução”, assimétrica e moderada, sugerindo doença sistêmica de etiologia imunomediada recente. Submetido então a seguinte propedêutica laboratorial (Tabela 01).

Tabela 01: Exames após admissão no serviço médico de urgência

EXAMES - 14/07/2021	RESULTADO	VALOR DE REFERÊNCIA
HEMÁCIAS	3,72 mm ³	4,5 a 5,9 mm ³
HEMOGLOBINA	11 g/dL	13,5 a 17,5 g/dL
HEMATÓCRITO	33,8%	41 a 53%
LEUCÓCITOS	14200 mm ³	3500 a 10.000 mm ³
NEUTRÓFILO	11660 mm ³	1500 a 7000 mm ³
MONÓCITO	1279,8 mm ³	100 a 1000 mm ³
PLAQUETAS	462.000 mm ³	150.000 a 450.000 mm ³
VITAMINA B12	5.766 pg/ml	211 a 911 pg/ml
VHS	58 mm	0 a 15 mm
FATOR REUMATOIDE	64,7 IU/ml	Inferior a 14,0 IU/ml
FATOR ANTI-NUCLEAR (HEP2)	Não reagente	Não reagente
COMPLEMENTO SÉRICO C4	32 mg/dL	12 a 36 mg/dL
COMPLEMENTO SÉRICO C3	138 mg/dL	90 a 170 mg/dL
COMPLEMENTO DO CH-50	237 u/CAE	Maior ou igual a 60 u/CAE
ANTI-ANCA	P-ANCA: Não reagente C-ANCA: 1:80	Não reagente Não reagente
WAALER-ROSE	128,0 UI/mL	Positivo: superior a 8 UI/mL
VDRL	Não reagente	Não reagente
ANTI-HTLV	Não reagente	Não reagente

HIV 1 E 2	Não reagente	Não reagente
ANTI-HCV	Não reagente	Não reagente
HBSAG	Não reagente	Não reagente
VDRL (LÍQUOR)	Não reagente	Não reagente
PROTEÍNAS TOTAIS	22,6 mg/dL	8 a 32 mg/dL
MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS	Não detectado	Não detectado
LÍQUOR ROTINA COMPLETA (ANALISE HEMATOLÓGICA)	Hemácias: 10 mm ³ Leucócitos: 5 mm ³ Eosinófilos: 0% Polimornucleados: 0% Mononucleados: 100%	0 mm ³ 1 a 8 mm ³ 0 % 0 a 5 % 95 a 100%
LÍQUOR ROTINA COMPLETA (ANÁLISE MACROSCÓPICA)	Volume: 13 ml Aspecto: Límpido Cor: incolor Depósitos: ausentes Xantocromia: ausente	Límpido Incolor Ausente Ausente
ÍNDICE DE IGG NO LÍQUOR	Albumina no líquido: 14,1 mg/dL Albumina no soro: 1990 mg/dL IgG no líquido: 4,6 mg/dL IgG no soro: 1820 mg/dL Índice de IgG: 0,36	0,4 a 34,2 mg/dL 3500 a 5200 mg/dL Até 3,4 mg/dL 700 a 1600 mg/dL
GLICOSE	84 mg/dL	40 a 70 mg/dL
CULTURA PARA MICOBACTERIA	Ausente	Ausente
CULTURA COM ANTIBIOGRAMA	Ausência de crescimento após 7 dias	Ausência de crescimento
PESQUISA DE CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS	Ausente	Ausente
CITOMEGALOVÍRUS	Não detectado	Não detectável
PESQUISA DE BAAR	Negativo	Negativo
PROTEÍNA - URINA 24H	16,86 mg/dL 519,3 mg/24h	1 a 14 mg/dL Menor que 300 mg/24h
DISMORFISMO ERITROCITÁRIO	22% de hemácias dismórficas e 78% de hemácias isofórmicas	Ausente
PROTEÍNA – URINA DE MICÇÃO ÚNICA	Proteína urina: 28,51 mg/dL Creatinina na urina: 73,82 mg/dL Rel proteína/creatinina: 0,39	3 a 245 mg/dL Normal: até 0,2

Fonte: Acervo Próprio (2021).

Na propedêutica laboratorial foi evidenciado lesão renal com hematúria associada a dismorfismo eritrocitário, piúria e proteinúria, além de provas inflamatórias elevadas.

Exame de imagem - tomografia computadorizada (TC) de tórax- revelou comprometimento pulmonar descrito como opacidades com atenuação em vidro fosco em lobo superior bilateral pulmonar. Tomografia abdominal e pélvico não apresentaram alterações importantes. Diante do amplo espectro clínico, laboratorial e de imagem apresentado, foi definido diagnóstico de Vasculite associada ao ANCA (VAA), em especial, granulomatose com poliangeíte (GPA), com os seguintes critérios: polineuropatia aguda/subaguda imunomediada, lesão renal, pneumopatia e C-ANCA positivo.

Consoante à hipótese diagnóstica, foi iniciado tratamento de indução com ciclofosfamida venosa na dose de 1g mensal, por seis meses, iniciando em julho de 2021, alcançando uma melhora clínica e laboratorial crescente (Tabela 02).

Tabela 02: Exames do dia 18/10/2021

EXAMES	RESULTADO	VALOR DE REFERÊNCIA
HEMOGLOBINA	13,7 g/dL	13 a 16 g/dL
LEUCÓCITOS	11640 mm ³	3500 a 10.000 mm ³
PLAQUETAS	311000 mm ³	150.000 a 450.000 mm ³
GLICEMIA JEJUM	91 mg/dL	Inferior 99 mg/dL
UREIA	47 mg/dL	10 a 45 mg/dL
CREATININA	1,02 mg/dL	0,50 a 1,20 mg/dL
TGO	19 UI	5 a 40 UI
TGP	22 UI	7 a 56 UI
PCR	Negativo	Menor que 0,3 mg/dL
VHS	16 mm	0 a 15 mm
EAS	25 hemácias p/c	
PROTEÍNA – URINA 24H	1033	

Fonte: Acervo próprio (2021).

Entretanto antes de finalizar a pulsoterapia com Ciclofosfamida, em janeiro de 2021, o paciente comparece ao pronto atendimento de urgência queixando de hiporexia, astenia, sudorese, tosse, rouquidão, disfagia aguda e elevação de níveis pressóricos. Referiu que estava em uso diário de prednisona 40 mg, omeprazol 20 mg, atenolol 50 mg, anlodipino 5 mg, pregabalina 75 mg e trazodona 50mg, iniciados durante os meses de uso do imunomodulador. Ao exame clínico após internação, observou a persistência do quadro de rouquidão, disfagia intermitente, tanto para sólidos quanto para líquidos, cefaleia temporal bilateral de moderada intensidade, com ausência de febre, náuseas e déficit motores. No segundo dia de internação, o paciente referiu diplopia, sendo observado paresia evidente do nervo abducente esquerdo, tendo pupilas reagentes e estrabismo convergente à direita.

Ao ser submetido a exames complementares para definição diagnóstica, foi solicitado uma angiotomografia de crânio, na qual, revelou hipersinal corticossubcortical em T2 e FLAIR de permeio aos giros e sulcos fronto-parietais bilaterais, sendo evidente à direita, com sinais de realce leptomeníngeo pelo contraste e difusão facilitada, de provável etiologia infecciosa a esclarecer. O estudo das artérias do polígono de Willis e sistema carotídeo/vertebrobasilar e do sistema venoso encefálico estavam dentro da normalidade.

Após obter o resultado dos exames, foi realizado uma discussão com equipe de radiologia, reumatológica e neurológica, na qual, ficou definido o diagnóstico de paquimeningite hipertrófica, devido a seguintes critérios clínicos: cefaleia intensa, diplopia e paralisção do sexto par craniano e líquido inflamatório (Tabela 03), possivelmente secundário à GPA. O esquema terapêutico foi então modificado para indução de cinco dias de metilprednisolona 1g/dia, avaliando o prognóstico do paciente.

Tabela 03: Exames do dia 26/01/2022

EXAMES 26/01/2022	RESULTADO	VALOR DE REFERÊNCIA
CELULARIDADE	120 células/mm ³	4 células/mm ³
GLICOSE	48 mg/dL	40 a 70 mg/dL
COR	Aspecto turvo	Incolor
HEMÁCIAS	5 mm ³	0 mm ³
LEUCÓCITOS	154 mm ³ (Segmentados 61% e Linfócitos 27%)	
PROTEÍNAS	107 mg/dL	

Fonte: Acervo próprio (2022).

Dessa forma, diante da nova atividade da doença em vigência de imunossupressão com ciclofosfamida, com alta gravidade e risco de limitações definitivas e até mesmo óbito, optou se pela troca do agente imunossupressor, sendo proposto a administração de rituximabe 1000 mg, em dose total de 2g. A primeira dose de 1g foi administrada em 01/02/2022 e a segunda com intervalo de duas semanas. O paciente evoluiu com resposta clínica satisfatória com regressão progressiva dos sintomas neurológicos. Associado a medicação azatioprina na dose de 150 mg/dia à terapia biológica

Em agosto de 2022, iniciou-se o segundo ciclo de rituximabe, com administração de dose única de 1g devido a remissão da doença. Na ocasião também foi realizado uma ressonância magnética para controle, a qual não evidenciou quaisquer áreas de espessamento meníngeo ou realce patológico após infusão de contraste, apresentando apenas hidrocefalia supratentorial com pequeno componente de edema transependimário

por provável déficit de reabsorção do líquido. Assim, foi prescrito acetazolamida 250 mg para controle de secreção de fluidos.

Em abril de 2023 retornou ao consultório com melhora clínica e laboratorial apresentando excelente resposta da recuperação renal e do quadro neurológico. Na última avaliação realizada em dezembro de 2023, paciente negou queixas. Atualmente em uso de omeprazol 20 mg, anlodipino 5 mg, pregabalina 75 mg, trazodona 50 mg, carbonato de cálcio 600mg e vitamina D3 400UI. Além disso, ficou instituído a terapia de manutenção com prednisona 5 mg/dia e azatioprina 150 mg/dia, mantendo remissão clínica e laboratorial sustentada (Tabela 04).

Tabela 04: Exames do dia 24/11/2023

EXAMES	RESULTADO	VALOR DE REFERÊNCIA
ANCA	Não reagente	Não reagente
HEMOGLOBINA	14 g/dL	13 a 16 g/dL
LEUCÓCITOS	8800 mm ³	3500 a 10.000 mm ³
PLAQUETAS	211000 mm ³	150.000 a 450.000 mm ³
GLICEMIA JEJUM	92 mg/dL	Inferior 99 mg/dL
UREIA	38 mg/dL	10 a 45 mg/dL
CREATININA	1,05 mg/dL	0,50 a 1,20 mg/dL
TGO	20 UI	5 a 40 UI
TGP	13 UI	7 a 56 UI
GGT	14 UI	12 a 64 UI
PCR	Negativo	Menor que 0,3 mg/dL
VHS	5 mm	0 a 15 mm
EAS	Proteína negativa Numerosos leucócitos 18 hemácias p/c	

Fonte: Acervo Próprio (2023).

Revisão da literatura

DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

As vasculites associadas a anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (VAA) caracterizam-se pela inflamação do endotélio vascular e necrose subjacente que incide principalmente vasos de pequeno calibre, tendo repercussão multissistêmica em virtude do vaso acometido (Souza *et al.*, 2017).

A classificação destas patologias é categorizada na especificidade dos anticorpos ANCA, distinguindo entre aqueles que reagem contra a proteinase 3 (PR3-ANCA) e a mieloperoxidase (MPO-ANCA), ou de acordo com a morfologia apresentada, incluindo a presença ou ausência de manifestações granulomatosas e vasculíticas (Ministério Da Saúde, 2024).

As VAA de pequeno calibre incluem: granulomatose com poliangiite (GPA, anteriormente conhecida como granulomatose de Wegener), poliangiite microscópica (PAM), granulomatose eosinofílica com poliangiite e VAA limitada a órgãos, por exemplo, vasculite limitada ao rim (Souza *et al.*, 2017).

Estudos mais recentes revelam crescimento na incidência das VAA de 300 a 421 casos por milhão de indivíduos; este aumento é justificado pelo aperfeiçoamento das abordagens investigativas, possibilitando o diagnóstico e tratamento precoces. As taxas de incidência de VAA variam em diferentes países. A discrepância na incidência entre os grupos étnicos é sustentada por estudos que avaliam populações pluriétnicas (Wagner *et al.*, 2022).

Com relação a população mundial, a GPA e a PAM apresentam prevalência estimada de 46 a 184 casos por milhão de indivíduos. (Souza, Ferreira, Xavier, 2022).

No tempo atual, a ocorrência das vasculites no Brasil ainda é pouco esclarecida, justificado pela grande extensão territorial, vasta cultura étnica e falta de pesquisas. Com relação à idade, a GPA é observada, frequentemente, em indivíduos mais idosos, entre a 50 e a 70 anos de idade. No Brasil, a média de idade para o diagnóstico da patologia é de 41,9 anos para GPA (Wagner *et al.*, 2022).

ETIOLOGIA

A etiologia da VAA ainda é pouco esclarecida, sendo considerada multifatorial. Apesar da natureza inflamatória e autoimune, fatores genéticos, hormonais e ambientais podem estar associados ao surgimento da doença. A maior parte da variação na incidência é explicada pela idade do paciente e a incidência aumenta progressivamente até os 80 anos (Há, Park, Lee, 2023).

Apesar dos esforços em investigar as vasculites cutâneas ou sistêmicas, a maioria dos pacientes permanece com uma etiologia indeterminada. Alguns autores referem uma origem idiopática para vasculite em 45% a 79% dos pacientes que sofrem de vasculite de pequenos vasos (Moretti *et al.*, 2023).

CLASSIFICAÇÃO E QUADRO CLÍNICO

As vasculites podem assumir diversas apresentações clínicas, desde um aspecto restrito até um acometimento difuso e severo. Dessa maneira, vasos de qualquer localização topográfica podem ser acometidos, abrangendo artérias de pequeno, médio e grande diâmetro. Essa multiplicidade de vasos acometidos fundamenta as diversas manifestações clínicas e os obstáculos no diagnóstico correlacionado a esta patologia (Souza, Ferreira, Xavier, 2022).

A classificação das vasculites adotadas pela conferência de Chapel Hill, que facilitou o manejo clínico, ao agrupar em categorias definidas, consoante a determinadas características. (Tabela 05) (Jennette *et al.*, 2012).

Tabela 05- Classificação das vasculites - Conferência de Chapel Hill, 2012.

Vasculite de grandes vasos	<ul style="list-style-type: none"> · Arterite de células gigantes · Arterite de Takayasu
Vasculite de vasos de médio calibre	<ul style="list-style-type: none"> · Poliarterite nodosa clássica · Doença de Kawasaki
Vasculite de pequenos vasos	<ul style="list-style-type: none"> · Granulomatose de Wegener · Poliangeíte microscópica · Arterite de Churg-Strauss · Púrpura de Henoch-Schonlein · Vasculite de crioglobulinemia · Vasculite leucocitoclástica cutânea

Fonte: Arthritis & Rheumatism, 2012.

As vasculites que acometem os grandes vasos englobam a arterite de Takayasu e a arterite de células gigantes (ACG). De maneira sucinta, a arterite de Takayasu é uma vasculite rara e crônica, apresentando potencial para afetar a aorta e seus ramos. A princípio é assintomática, porém, pode progredir para estágios mais graves, caracterizado pelas complicações isquêmicas, cardiovasculares, neurológicas e renais (Morita *et al.*, 2020)

Por outro lado, a ACG é uma vasculite granulomatosa, que também pode envolver concomitantemente vasos de grande e médio calibre. O principal local de acometimento dessa patologia é a aorta torácica e seus ramos, tornando-se a principal etiologia de aortite não infecciosa. As manifestações clínicas incluem alterações inespecíficas, como febre e emagrecimento. (Morita *et al.*, 2020).

No que diz respeito à relação clínica patológica, também foi estabelecido uma

categorização diante o envolvimento dos vasos de médio calibre, constituída pela doença de Kawasaki (DK) e poliarterite nodosa (PAN). (Morita *et al.*, 2020)

A DK é uma vasculite sistêmica, acometendo mais pacientes na fase infantojuvenil, não apresenta etiologia definida, as sequelas mais comuns são as lesões da artéria coronária (Zheng *et al.*, 2023).

Em contrapartida, a PAN é caracterizada como uma vasculite sistêmica necrosante. O impacto dessa patologia se correlaciona com o vaso sanguíneo acometido, podendo afetar os rins, coração, pele, aparelho digestivo, articulações e SNP (Souza, Ferreira, Xavier, 2022).

A granulomatose eosinofílica com poliangiite (GEPA) e granulomatose com poliangiite (GPA) estão correlacionadas aos vasos de pequeno calibre. A GEPA, conhecida também pelo epônimo síndrome de Churg Strauss (SCS), é um transtorno raro, multissistêmico e envolve veias e artérias musculares de médio e pequeno calibre. Habitualmente, há três fases nesta patologia, sendo a prodrômica apresentando manifestações alérgicas, seguido por uma segunda fase que envolve infiltrados eosinofílicos teciduais e eosinofilia no sangue, prosseguido por manifestações vasculíticas sistêmicas (Sulaiman, Seung, Noor, 2014).

A poliangeíte microscópica (PAM) é uma vasculite autoimune rara que afeta principalmente pequenos vasos sanguíneos, com foco nos rins e nos pulmões. Sua fisiopatologia envolve inflamação e dano endotelial causados pela ação de neutrófilos e citocinas. Isso expõe antígenos de superfície, como a mieloperoxidase, desencadeando a produção de anticorpos anti-mieloperoxidase, também conhecidos como anticorpos citoplasmáticos antineutrofílicos perinucleares (p-ANCA) (Morita *et al.*, 2020).

GRANULOMATOSE COM POLIANGEÍTE

A GPA (anteriormente conhecida como granuloma de Wegener) é uma condição imunomediada caracterizada pela inflamação granulomatosa e necrose que afeta vasos sanguíneos de pequeno calibre, acarretando em disfunção de órgãos e tecidos, como: sistema respiratório, renal, musculoesquelético e nervoso (Tabela 06) (Greco *et al.*, 2015).

O início da doença é constituído pela aparição de sintomas sistêmicos e inespecíficos, como: aumento da temperatura basal, perda ponderal, cansaço, dores articulares e musculares, tais manifestações, também são descritas em fases de recorrência (Souza, Ferreira, Xavier, 2022).

O acometimento das vias aéreas superiores é o mais comum na GPA e, em situações específicas, pode ser a única manifestação da patologia, por vezes é a primeira manifestação observada nos pacientes. O acometimento sinonasal é frequente, sendo observada em até 85% dos pacientes, caracterizado por obstrução nasal; hiposmia ou anosmia; lacrimejamento; hemorragia difusa da mucosa nasal, com formação de crostas e secreção purulenta; perfuração do septo nasal; deformidade nasal com o desenvolvimento de nariz em sela e acometimento dos seios paranasais por sinusite. Lesões ulceradas e estenose subglótica podem ser encontradas em parte dos pacientes relatando sintomas como: falta de ar, taquipneia e, em raras situações, rouquidão e são tosse observadas (Souza; Ferreira; Xavier, 2022).

A correlação entre GPA e vias aéreas inferiores pode ser observada pela presença de tosse, acompanhada ou secreção sanguinolenta, falta de ar e angina. Concomitante ao quadro, outras manifestações englobam cavitações pulmonares, hemorragia alveolar difusa e insuficiência respiratória. Cerca de 30% dos pacientes portadores de GPA que manifestam nódulos pulmonares tendem a não expressar a forma ativa da doença, e estas lesões aparecem como achados radiológicos. O derrame pleural uni ou bilateral é uma das complicações menos comum (Souza, Ferreira, Xavier, 2022).

O acometimento otológico é comumente descrito nos pacientes portadores de GPA, a otite média serosa é a manifestação mais comum deste local. Ademais, outras manifestações incluem: surdez, tontura e paralisia do nervo facial (Greco *et al.*, 2015).

O acometimento oftalmológico ocorre em cerca metade dos pacientes com GPA e se caracteriza por protusão do globo ocular, lacrimejamento, alteração na visão, dor retro-orbitária de início súbito, hiperemia, edema periorbitário ou perda da visão. Ademais, outras manifestações são descritas como: queda da pálpebra superior; conjuntivite;

esclerite necrosante, nodular ou difusa; inflamação da retina e úvea; alteração compartimental macular; descolamento da retina e necrose (Souza; Ferreira; Xavier, 2022).

O acometimento renal é observado através de alterações no exame de sedimento urinário, observado pela presença de proteínas e cilindros hemáticos, hipertensão arterial secundária e alteração da taxa de filtração glomerular. As manifestações renais são justificadas devido à glomerulonefrite necrosante segmentar e focal, pauci-imune, que pode evoluir com necrose (Souza; Ferreira; Xavier, 2022).

O acometimento inflamatório da aorta e do pericárdio, oclusão da luz vascular, derrame pericárdico, afecção do músculo e valvas cardíacas e doença arterial coronariana, são as principais manifestações no sistema cardiovascular descritas nos pacientes com GPA. Por fim, a complicação tardia da GPA consiste no desenvolvimento da insuficiência cardíaca (Souza, Ferreira, Xavier, 2022).

Tabela 06- Manifestações Clínicas da GPA

Subtipo	Acometimento	Descrição do Sintoma
GPA	Nasal	Crostas nasais, rinorreia (excesso de muco) e epistaxe, perfuração de septo nasal, nariz em sela, anosmia ou hiposmia
	Seios da face	Sinusopatia e erosões ósseas
	Cavidade Oral	Gengivas em morango, úlceras orais
	Ouvidos	Otite média serosa ou purulenta, granuloma em ouvido médio e/ou mastoide, perda auditiva sensorineural
	Região subglótica	Estenose
	Ocular	Massa retro-orbitária, proptose, diplopia, isquemia de nervo óptico, esclerite necrotizante, episclerite, ceratite, uveíte e conjuntivite, vasculite retiniana, epífora (excesso de lágrimas nos olhos)
	Pulmonar	1/3 dos pacientes assintomáticos, nódulos múltiplos e bilaterais, formam cavitações, infiltrados pulmonares, hemorragia alveolar
	Renal	Glomerulonefrite necrotizante segmentar e focal extracapilar, paucimune
	Sistema locomotor	Artralgias, artrite, mialgias
	Sistêmico	Febre, anorexia, perda de peso
	Neurológico	Neuropatia periférica ou craniana, paquimeningite hipertrófica, massa em parênquima cerebral
	Cutâneo	Púrpura palpável, nódulos, necrose digital, úlceras
	Cardíaco	Miocardite, pericardite

Fonte: Ministério da Saúde 2024.

A VAA com frequência envolve manifestações neurológicas, sendo predominante o acometimento no sistema nervoso periférico (SNP) em relação aquelas no sistema nervoso central (SNC). O envolvimento do SNC é observado em 11% dos pacientes portadores de GPA e as manifestações incluem: paralisia de nervos cranianos (II, VI e VII) com alteração motora, cefaleia, paquimeningite hipertrófica (PH), distúrbios visuais e disfunção endócrina. O envolvimento do SNP apresenta acometimento menos intenso e tardio na evolução da doença, acarretando mononeuropatias recorrentes, mononeurite múltipla ou polineuropatia simétrica, secundárias à isquemia causada pela inflamação de “vasa nervorum” (Chen *et al.*, 2024).

Paquimeningite hipertrófica, como manifestação do envolvimento neurológico da VAA é caracterizada por um distúrbio inflamatório resultante do espessamento intracraniano ou espinhal da dura-máter, desencadeado pela infiltração de células inflamatórias e fibrose do tecido intersticial. O mecanismo fisiopatológico subjacente ao envolvimento parenquimatoso inclui congestão venosa, isquemia resultante da compressão de vasos corticais e infiltração inflamatória no parênquima cerebral (Abrantes *et al.*, 2020).

O desenvolvimento de PH secundária é atribuível a infecções do SNC, neoplasias e distúrbios autoinflamatórios; todavia, o ANCA está comumente associado na patogênese da PH imunomediada, podendo manifestar-se como o primeiro episódio clínico de VAA. A manifestação clínica da HP pode variar dependendo da localização da lesão e da espessura da dura-máter nas imagens cerebrais (Shimajima *et al.*, 2022).

Dentre os sintomas primordiais despertados por essa patologia estão a cefaleia e o envolvimento dos nervos cranianos, em especial, o óptico e o facial, devido à compressão nervosa. Ademais, outros sintomas incluem: hipoacusia, zumbido, tontura, neuralgia do trigêmeo, disfagia, hipertensão intracraniana, convulsões, trombose venosa cerebral, perda auditiva e ataxia da marcha. Distúrbios comportamentais ou cognitivos são incomuns, mas podem estar presentes especialmente se o lobo frontal for afetado (Abrantes *et al.*, 2020).

Manifestações extraneurológicas ou sistêmicas da PH podem auxiliar na determinação da etiologia. O envolvimento das glândulas salivares, dos gânglios linfáticos, do pâncreas e do retroperitônio sugere doença relacionada à IgG4 (IgG4-RD); o envolvimento pulmonar, renal e dos seios paranasais pode sugerir granulomatose com poliangiite (Abrantes *et al.*, 2020).

FISIOPATOLOGIA

A patogênese da vasculite está relacionada à predisposição genética e ambiental, considerada como uma desordem imunológica de amplo espectro e complexa. Os principais mecanismos potencialmente relacionados em grande parte dos tipos de vasculites são: deposição de imunocomplexos circulantes, lesão vascular mediada por anticorpos ANCA, os anticorpos anticélulas endoteliais, os anticorpos contra antígenos localizados, a responsividade dos linfócitos T contra o endotélio vascular e o déficit regulatório da resposta antiinflamatória da parede vascular (Jennett, Falk, 2014).

Dentre os mecanismos patológicos associados, a regulação pelos complexos imunes se equivale ao mecanismo fisiopatológico com maior notoriedade, entre os quais são formados em decorrência do excesso de antígenos depositados na parede vascular, em especial, nas áreas com permeabilidade aumentada. Após a deposição dos imunocomplexos, alguns componentes do sistema complemento, particularmente o C5a, são ativados, atraindo neutrófilos para o local. Esses neutrófilos infiltram a parede do vaso e liberam enzimas citoplasmáticas, como colagenase e elastase, que causam danos diretos à parede vascular. Conforme o processo se torna subagudo ou prolongado, a resposta imunológica inflamatória torna-se composto predominantemente por células mononucleares. Por fim, podem ocorrer complicações como trombose, oclusão da luz vascular, hemorragia e alterações isquêmicas nos tecidos. (Liu *et al.*, 2022).

Com relação às lesões vasculares imunomediadas pelo ANCA, o mecanismo de ação está relacionado contra proteínas encontradas nos grânulos do citoplasma. Duas categorias distintas são as principais bases dos antígenos envolvidos: ANCA citoplasmático (ANCA-c), que se liga à proteinase neutra de 29 Kda (PR 3), e ANCA perinuclear (ANCA-p), que tem como alvo a enzima mieloperoxidase (MPO). O PR3 e a MPO podem ser encontrados nos grânulos azurófilos dos neutrófilos e nos lisossomos peroxidase positivos dos monócitos. O padrão ANCA-c apresenta alta sensibilidade e especificidade (acima de 90%) para a GPA típica com glomerulonefrite ativa, enquanto o ANCA-p está presente em diferentes proporções de pacientes com diversas síndromes, incluindo poliarterite nodosa, poliangeíte microscópica, glomerulonefrite crescente necrosante, síndrome de Churg-Strauss e síndrome de Goodpasture (Jerke *et al.*, 2022).

A interação dos anticorpos ANCA séricos com as enzimas PR3 e MPO depende de uma série de fatores pois, inicialmente, as enzimas estão localizadas nos grânulos intracitoplasmáticos dos neutrófilos, tornando-se inacessíveis no primeiro momento,

porém, quando os neutrófilos são estimulados por citocinas como TNF- α e IL-8, essas enzimas são carregadas para membrana celular, tornando-se susceptível a ação do ANCA. Essa reação provoca uma cascata de efeitos deletérios, acarretando na formação de moléculas instáveis de oxigênio que culminam em danos nos tecidos e vasos sanguíneos. Diversas respostas imunogênicas da patologia estão associadas ao dano tecidual, incluindo a participação de linfócitos T, fagócitos e citocinas associadas a respostas de hipersensibilidade tardia (Jerke *et al.*,2022).

Os mecanismos dos linfócitos T envolvem a expressão de antígenos HLA classe II pelas células endoteliais após a ativação por citocinas como o IFN-gama, tornando-as capazes de apresentar antígenos aos linfócitos T CD4+. Essas células endoteliais também secretam IL-1, que pode ativar linfócitos T e iniciar ou propagar processos inflamatórios na parede dos vasos sanguíneos. Além disso, IL-1 e TNF- α induzem a resposta molecular a aderência no lúmen vascular, aumentando a adesão de leucócitos na parede vascular. Linfócitos T circulantes de pacientes com GPA respondem à PR3 e outras proteínas citoplasmáticas, e os níveis de um marcador de ativação de linfócitos T se relacionam com a atividade da doença (Jennett, Falk, 2014).

As deficiências na regulação da atividade anti-inflamatória das células do revestimento vascular promovem uma contribuição significativa na progressão para lesões teciduais nas síndromes vasculíticas. Geralmente, as células endoteliais possuem características que promovem a integridade do sistema sanguíneo, incluindo ações anticoagulantes, antiplaquetárias e antifibrinolíticas. Além disso, possuem ação na síntese de inibidores de aderência e quimiotaxia de neutrófilos. No entanto, quando essa regulação é comprometida, o endotélio pode se tornar alvo de danos teciduais nas vasculites (Jennett, Falk, 2014).

Ainda não está totalmente elucidado o motivo através do qual favorecem o desenvolvimento desses anticorpos ANCA em paciente com síndromes vasculíticas, pois eles não estão presentes em patologias inflamatórias. Todavia, as correlações descritas entre c-ANCA e a GPA induzem ao pressuposto que os anticorpos específicos estão intimamente relacionados na formação de processos imunomediados e ao dano vascular (Jerke *et al.*, 2022).

A vasculite associada à autoanticorpos citoplasmáticos anti-neutrófilos (ANCA), como descrito anteriormente, é uma vasculite de pequenos vasos associada a ANCA e pode se manifestar como 3 processos fenotipicamente distintos: granulomatose com poliangiite (GPA), poliangiite microscópica (PAM) e granulomatose eosinofílica com

poliangiite (GEPA) (Jerke *et al.*, 2022).

Adentrando minuciosamente sobre a GPA, as características histopatológicas distintivas são as inflamações necrosantes das pequenas artérias e veias, acompanhada de formação de granulomas, que podem ocorrer dentro ou fora dos vasos sanguíneos. Este mecanismo corrobora para a aparição das complicações presentes nesta patologia, tais como: comprometimento pulmonar, evidenciado pelos infiltrados cavitários múltiplos, bilaterais e nodulares; em sua forma renal, caracterizada por glomerulonefrite intersticial e focal, na qual, pode acarretar em uma glomerulonefrite crescente, rapidamente progressiva; e não menos relevante, pode ocasionar lesões no SNC e SNP (Jennett, Falk, 2014).

Ademais, com relação a outras fontes etiológicas, torna-se imprescindível pontuar que os fatores ambientais (como a exposição crônica a sílica) produzem alterações epigenéticas, ou seja, promove variações da expressão gênica, podendo desencadear as inflamações dos vasos em um indivíduo geneticamente predisposto (Alberici, Martorana, Vaglio, 2014).

Em relação à genética, existe associação entre a expressão do ANCA em pacientes com GPA e os genes do MHC tipo II, demonstrando que a frequência do HLA-DQw7 em caucasianos está significativamente aumentada, fazendo com que os Anca sejam persistentemente positivos (Alberici, Martorana, Vaglio., 2014).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico das VAA é elaborado com base no quadro clínico típico manifestado pelos pacientes e sustentado por análises imuno-histoquímicas ou radiológicas específicos adjuntos a biópsia confirmatória. Uma parte imprescindível durante a investigação é o diagnóstico diferencial dado os sintomas constitucionais expressados pelas síndromes vasculíticas, na qual, podem mimetizar as causas primárias ou secundárias das vasculites. A apresentação clínica varia conforme a localização e os órgãos afetados, acarretando em sintomas constitucionais (Greco *et al.*, 2015).

Em vigência da suspeita de vasculite de pequenos vasos, a biópsia do órgão acometido pode ser um divisor para o diagnóstico ou exclusão dessa patologia, sendo considerado padrão-ouro. Pacientes portadores de GPA constantemente expressam manifestações no trato respiratório e nos rins, podendo apresentar comprometimento neurológico, vasculite dérmica ou acometimento ocular. A tríade sintomática que induz a suspeita de GPA consiste na rinossinusite, nódulos pulmonares e glomerulonefrite. (Souza, Ferreira, Xavier, 2022).

O estudo histopatológico, particularmente, renal, pode confirmar o diagnóstico clínico, além de ser importante para diferenciar a fase ativa da doença e danos permanentes já estabelecidos. As amostras das biópsias renais possuem alta sensibilidade, com taxas acima de 80%. Em contraste, as biópsias de ouvido, nariz e garganta apresentam uma diminuição na acurácia da histopatologia. (Souza, Ferreira, Xavier, 2022).

A biópsia renal em pacientes com GPA pode revelar a presença de glomerulonefrite segmentar e focal, necrosante e pauci-imune. Na insuficiência renal secundária à VAA, podem ser observadas alterações crônicas como glomeruloesclerose e nefrite tubulointersticial. A classificação histopatológica da glomerulonefrite relacionada a VAA é baseada nas seguintes categorias: focal ($\geq 50\%$ dos glomérulos normais), crescêntica ($\geq 50\%$ de glomérulos com crescentes celulares), mista (sem alterações histológicas predominantes) e esclerótica ($\geq 50\%$ dos glomérulos globalmente esclerosados) (Souza, Ferreira, Xavier, 2022).

A biópsia cerebral é recomendada para investigação de diagnósticos alternativos do nervoso central (SNC), como infecções e a PH; poderá ocorrer um impacto significativo na saúde do paciente devido a intervenções médicas precoce (Chen *et al.*, 2024).

A revisão laboratorial é inconclusiva, podendo revelar alterações hematológicas

carências devido a doença crônica, elevação dos valores da propedêutica inflamatória como velocidade de hemossedimentação e proteína C-reativa, alteração significativa nas células de defesa, aumento da atividade dos fatores de coagulação e aumento dos marcadores de lesão renal como a creatinina. A diminuição dos glóbulos brancos é um marcador do índice da atividade de doenças nos casos de GPA ANCA negativos. As anemias carências por doença crônica acometem até 50% dos pacientes, porém, há a possibilidade de ocorrer anemia hemolítica. (Tabela 07) (Souza, Ferreira, Xavier, 2022).

Tabela 07 - Investigação inicial para suspeita de vasculite

Hematológico	Hemograma completo, VHS Coagulograma
Bioquímica	Ureia, eletrólitos, creatinina, clearance creatinina Teste de função hepática PCR Eletroforese de proteínas e imunoglobulinas
Imunológico	ANCA FAN, ENA Fator reumatoide Complementos (c3 e c4) Anticorpo anti-cardiolipina Criglobulinas
Microbiológico	Sorologias hepatites B e C Considerar anti-HIV Urina 1 e urocultura
Radiológico	Radiografia de tórax

Fonte: Fonte: Acervo Próprio (2024).

O padrão da imunofluorescência indireta (IFI) apresenta características em relação a particularidade de anticorpos e pode ser separada em citoplasmático (C-ANCA), perinuclear (P-ANCA), atípico (A-ANCA) e atípico citoplasmático. Embora a associação não ser completa, na maioria dos casos, C-ANCA e anticorpos anti-PR3 (PR3-ANCA) estão relacionados à GPA. Os testes de IFI são mais sensíveis, mas menos específicos do que o ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) (Souza; Ferreira; Xavier, 2022). Outros modelos de ANCA não se correlacionam ao diagnóstico de vasculites e é possível serem avaliados em pacientes portadores de patologias inflamatórias intestinais, hepatite autoimune, uso de substâncias ilícitas e de variados fármacos. Níveis do ANCA são afetados pelo método terapêutico e pode ser negativo em etapas precoces ou em afecções limitadas (Souza, Ferreira, Xavier, 2022).

As manifestações clínicas sugestivas de vasculites de pequenos vasos, apoiadas pela sorologia positiva PR3 ou MPO, podem direcionar o diagnóstico, mas o esquema

terapêutico não deve poderá ser postergado aguardando resultados histológicos (Greco *et al.*, 2016).

TRATAMENTO

O tratamento precoce da GPA é de suma importância, pois é baseado no controle patológico para evitar possíveis complicações (Pagnoux *et al.*, 2015).

Antecedente a terapêutica dos pacientes com VAA, especialmente para GPA, é fundamental mensurar a extensão patológica. A classificação do EUVAS (European Vasculitis Study) delimita a magnitude da doença em cinco subconjuntos: doença localizada, doença sistêmica inicial, doença generalizada, doença grave e doença refratária (Tabela 08) (Souza *et al.*, 2017).

Tabela 08 - Categorização do EUVAS para VAA de acordo com estágios de gravidade

Categorias	Definição
Localizada	Doença restrita ao trato respiratório superior e inferior sem envolvimento sistêmico ou sintomas constitucionais.
Sistêmica inicial	Envolvimento de qualquer órgão ou sistema, sem risco de dano permanente a órgão ou risco de vida.
Generalizada	Risco à função renal ou de outros órgãos, creatinina sérica <500 umol/L ou 5,6 mg/dL.
Grave	Insuficiência renal ou de outros órgãos, creatinina sérica .500 umol/L ou 5,5 mg/dL.
Refratária	Doença progressiva não responsiva à terapia com glicocorticoides e ciclofosfamida.

Fonte: Revista Brasileira de Reumatologia 2017.

Pacientes com vasculites associados a ANCA (VAA) devem ser submetidos a vacinação, em especial antes a terapia com imunossupressor, preferencialmente três semanas antes. O cronograma de imunização deve seguir o Guia de Imunização da Sociedade Brasileira de Imunização/Sociedade Brasileira de Reumatologia (Santana, Rodrigues, Silva, Duarte, Gomes, 2019).

O tratamento não medicamentoso desses pacientes consiste, essencialmente, em uma abordagem multifatorial com o auxílio da equipe multidisciplinar, na qual, denota profissionais capacitados para realizar os ajustes da ventilação mecânica, proporcionar a reabilitação e a mobilização precoce de pacientes críticos, enfatizando as recomendações psicossociais, nutricionais e educacionais (Ministério Da Saúde, 2024).

O tratamento medicamentoso da VAA é dividido em duas fases: terapia de indução e de manutenção. A terapia de indução é instaurada em pacientes com a forma ativa da doença, em sua fase inicial ou em recidivas, o seu objetivo é alcançar a remissão completa e evitar de danos permanentes. Após alcançar a remissão, a terapia de

manutenção é iniciada, sendo encarregado por sustentar a doença em sua forma inativa e resguardar um baixo risco de reatividade no paciente (Pagnoux *et al.*, 2015).

A terapia de indução envolve a utilização de glicocorticosteroides (GC) sistêmicos adjunto a outras drogas imunossupressoras. A prednisona ou prednisolona 0,5 a 1mg/kg/dia (dose máxima de 80mg/dia) pode ser instituída por 1 a 4 semanas. O uso de GC necessita da associação com um fármaco imunossupressor ou a um agente biológico em pacientes portadores de VAA em sua fase ativa.

A indução com corticoides é mantida por um período mínimo de 6 meses, prolongando por até 2 anos, conforme a resposta do paciente à terapia introduzida. Em pacientes graves ou refratários a terapia convencional, o uso de GC por via oral deve anteceder a pulsoterapia realizada com 15 mg/kg/dia (dose máxima de 1g por pulso) de metilprednisolona por 1 a 3 dias consecutivos (conforme a estratificação de risco cardiovascular do paciente e da gravidade do quadro). A abordagem da VAA somente em monoterapia com GC, com ausência de imunossupressores ou agentes biológicos associados, não é aconselhado (Pagnoux *et al.*, 2015).

A ciclofosfamida (CYC) alterou a trajetória natural da granulomatose com poliangiite (GPA), resultando em melhorias na sobrevida e na resposta ao tratamento. É aconselhável a designação desse fármaco para pacientes com a patologia em sua forma ativa e difusa, com risco de danos aos órgãos permanentemente ou com a possibilidade de óbito. A duração do tratamento varia de 3 a 6 meses, com a administração desencorajada por períodos mais longos para prevenir complicações resultantes da sobrecarga farmacológica. A CYC pode ser administrada oralmente a uma dose de 2 mg/kg/dia ou intravenosamente em pulsos de 15 mg/kg. Após a remissão, a CYC deverá ser sucedida por fármacos com efeitos menos nocivos ao organismo. Efeitos adversos incluem mielotoxicidade, sepses, elevado risco de neoplasias e cistite hemorrágica, requerendo ajustes de dose conforme idade e função renal. Estudos não mostraram diferença na eficácia entre a administração oral e intravenosa da CYC para indução de remissão (Chaleshtori, Farajzadegan, Salesi, 2022).

O metotrexato (MTX) em uma dose semanal de 20-25 mg é uma opção terapêutica para a indução da remissão em formas inicialmente localizadas ou sistêmicas da doença. Sua eficácia na indução de remissão é comparável à ciclofosfamida em casos leves, entretanto, está associado a uma maior incidência de recidivas em 18 meses. Recomenda-se a manutenção do tratamento por no mínimo 1 ano e seis meses para diminuir a ocorrência de recidivas (Souza *et al.*, 2017).

O rituximabe é recomendado para indução de remissão em pacientes recentemente diagnosticados em idade fértil e em casos de recorrência de vasculites associadas aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), especificamente na granulomatose com poliangiite (GPA) quando a doença está ativa e grave. A eficácia e segurança se mostraram semelhantes entre o rituximabe (RTX) e a ciclofosfamida na indução da remissão da GPA. Em pacientes que progrediram para a reativação da doença, o RTX apresentou-se elevava eficácia ao CYC. O RTX é utilizado na dose de 375 mg/m²/semana durante 4 semanas consecutivas (Chaleshtori, Farajzadegan, Salesi, 2022).

Em pacientes portadores do vírus da hepatite B (HBV) ou da imunodeficiência humana (HIV), o tratamento com rituximabe (RTX) deve ser realizado em conjunto com terapia antiviral e monitoramento por um infectologista. Os pacientes candidatos ao uso de RTX devem ser vacinados anualmente contra influenza, por no mínimo 21 dias antes da administração do RTX, e receber vacinas contra pneumococos e HBV sempre que possível. Ao iniciar o esquema terapêutico com RTX e após finalizá-lo, devem ser realizadas avaliações dos níveis séricos de imunoglobulinas e da contagem de Linfócitos B séricos, a cada 4-6 meses, para determinar a necessidade de reposição de imunoglobulina intravenosa (IGIV). A suspensão do RTX é considerada se o paciente apresentar IgG sérica persistente abaixo de 500 mg/dL ou infecções graves recorrentes (Chaleshtori, Farajzadegan, Salesi, 2022).

A plasmaférese é recomendada em casos de glomerulonefrite rapidamente progressiva com creatinina sérica superior a 5,8 mg/dL. Associada a glicocorticoides e ciclofosfamida (CYC), melhora a sobrevida renal. Comparada à CYC, a plasmaférese reduz o risco de insuficiência renal terminal em um ano (19% vs. 43%) (Santana, Rodrigues, Silva, Duarte, Gomes, 2019).

A imunoglobulina intravenosa em dose imunomoduladora (2g/kg divididos em 2–5 dias) é adotada no esquema terapêutico dos pacientes com granulomatose com poliangiite (GPA) infectados que continuam com a doença e não respondem ao tratamento com glicocorticoides e ciclofosfamida (CYC), em portadores refratários a vasculite ou contraindicados ao uso da CYC e do rituximabe (RTX) (Santana, Rodrigues, Silva, Duarte, Gomes, 2019).

Após a conclusão efetiva do período de indução, é instaurado a terapia de manutenção que consiste no uso corticoesteróides por via oral associado com azatioprina

(AZA) 2mg/kg/ dia ou Metotrexato (20-25mg/semana), ambos demonstraram desfechos semelhantes (Santana, Rodrigues, Silva, Duarte, Gomes, 2019).

MONITORAMENTO

O monitoramento da fase ativa da doença é realizado de maneira periódica, com avaliação clínica e laboratorial realizada mensalmente. No período inicial de remissão, estas avaliações médicas podem ser intervaladas trimestralmente em pacientes que permanecem em remissão por mais de 24 meses (Souza, Ferreira, Xavier, 2022).

A revisão laboratorial é realizada rotineiramente para mensurar a evolução patológica e toxicidade ao medicamento. Estão inclusos os exames: Aspartato Aminotransferase (AST), Alanina Aminotransferase (ALT), gama-glutamil transferase (GGT), hemograma, urina I, creatinina e proteinúria de 24 horas ou relação proteína/creatinina em amostra isolada de urina (Ministério Da Saúde, 2024).

Os títulos de ANCA acompanham o curso da doença. A diminuição do nível sérico do ANCA geralmente é associado a remissão clínica, e a negatividade dos títulos demonstrou menor risco de recidiva. (Ministério Da Saúde, 2024).

Em pacientes portadores de GPA, o acompanhamento anual com auxílio de exames de imagem, como a tomografia computadorizada de tórax e de seios paranasais, é realizado em pacientes assintomáticos ou quando há a suspeição de recidiva (Ministério Da Saúde, 2024).

DISCUSSÃO

Diante dos informes clínicos, análises laboratoriais e achados radiológicos apresentados, a principal hipótese diagnóstica elaborada foi a Vasculite ligada ao ANCA, em especial, granulomatose com poliangeiite (GPA), baseado nos seguintes critérios: polineuropatia aguda/subaguda imunomediada, sedimentos urinários alterados, pneumopatia e C-ANCA positivo. Por vez, a GPA é uma doença rara e complexa, equivalente entre os sexos e possui difícil diagnóstico. (Souza, Ferreira, Xavier, 2022).

Dentre a sintomatologia descrita, destaca-se a astenia aguda generalizada, hiperemia ocular unilateral esquerda, dor intermitentes ipsilateral esquerda em membros superiores e inferiores (Santana, Rodrigues, Silva, Duarte, Gomes, 2019).

Além disso, o paciente evoluiu com complicações neurológicas, observadas pela presença de disfagia intermitente, cefaleia temporal bilateral, diplopia, paresia evidente do nervo abducente esquerdo e estrabismo convergente à direita. Com base no acometimento neurológico supracitado, houve a suspeição de complicação secundária à vasculite ligada ao ANCA, seguindo os critérios diagnósticos da paquimeningite hipertrófica observados pelos achados radiológicos em conjunto com o quadro sindrômico (Chen *et al.*, 2024).

O tratamento das vasculites tem como objetivo controlar a atividade da doença, diminuindo os sinais e sintomas, proporcionando maior qualidade de vida aos pacientes. Em se tratando de ser uma patologia heterogênea, o tratamento tende a ser individualizado e otimizado conforme com a gravidade do quadro (Santana, Rodrigues, Silva, Duarte, Gomes, 2019).

É válido ressaltar que, apesar dos avanços investigativos desta patologia, há poucos estudos relevantes na literatura. As limitações passadas implicam com relação ao tratamento apenas com uma classe de imunossuppressores, atualmente, o tratamento evoluiu de maneira substancial com os novos fármacos disponíveis. A terapia medicamentosa abrange fármacos imunossuppressores, os quais possuem mecanismos de ação distintos, buscando regular ou ajustar a resposta do sistema imunológico. Os imunomoduladores utilizados durante a terapia medicamentosa deste paciente foram selecionados conforme a resposta terapêutica: Ciclofosfamida, Metilprednisolona, Rituximabe, Prednisona e Azatioprina, sendo estes dois últimos fármacos utilizados como esquema terapêutico de manutenção para manter a remissão clínica. Além disso, foi administrado a acetazolamida, diurético inibidor enzimático, que é utilizado como terapia complementar para otimizar o tratamento e atuar no controle da secreção de fluidos da

paquimeningite hipertrófica no sistema ventricular (Santana, Rodrigues, Silva, Duarte, Gomes, 2019).

CONCLUSÃO

Foi descrito um caso de vasculite ligada ao ANCA com manifestações clássicas da

doença como lesão pulmonar, polineuropatia periférica e nefrite. Durante a evolução o paciente apresentou uma rara e grave manifestação, a paquimeningite.

O diagnóstico antecipado e a progressão do plano terapêutico da VAA evoluíram a um melhor prognóstico na última década. Todavia, existem pacientes que manifestam a doença de forma grave e refratária aos fármacos usados habitualmente.

Diante do caso exposto, nota-se a ampla morbidade dessa patologia, podendo a capacidade de acometer diversos sistemas. Dessa maneira, dentre as opções farmacológicas disponíveis, o Rituximabe, é considerado uma boa escolha em casos graves e refratários a terapia convencional, levando a um prognóstico de remissão da patologia.

**HYPERTROPHIC PACHYMENINGITIS AS A NEUROLOGICAL MANIFESTATION OF VASCULITIS
ASSOCIATED WITH ANTINEUTROPHIL CYTOPLASMIC ANTIBODY (ANCA)**

Abstract

Introduction: Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitides (AAV) are a group of autoimmune diseases that increase patient morbidity and mortality. The chronicity of this pathology can lead to multisystemic damage, resulting in poor health-related quality of life, with significant impairments in physical functioning and biopsychosocial factors. Central nervous system involvement can be observed in some patients affected by this disease, among the neurological manifestations, hypertrophic pachymeningitis is noted. Treatment aims to control the disease and minimize organ damage with the help of drugs and immunosuppressive measures. **Objective:** To conduct a descriptive literature review correlated with a case report of a patient affected by ANCA-associated vasculitis presenting with neurological manifestation, hypertrophic pachymeningitis. **Method:** This is exploratory-descriptive research with a qualitative approach and a case report. As a bibliographic basis, articles published in the Virtual Health Library (VHL), PubMed, and UpToDate were selected. The case report was conducted based on the medical record, following all procedures required by the ethical recommendations of Resolution nº 466, of December 12, 2012, of the National Health Council (CNS). **Case report:** Male patient, 74 years old, presented to the emergency department due to acute and generalized asthenia, with distal worsening in the appendicular limbs, unilateral left ocular hyperemia, and difficulty chewing. On physical examination, facial hypomimia, hypoactive osteotendinous reflexes with distal worsening, and decreased strength in upper and lower limbs were observed. Based on the collected data and the results of complementary exams, the diagnosis of ANCA-associated vasculitis was made. Immunomodulatory therapy was initiated, however, the patient developed neurological complications, prompting further investigation. The suspicion of hypertrophic pachymeningitis arose based on the clinical manifestations presented together with subsequent radiological findings. Faced with the new clinical picture, another therapeutic regimen was chosen, including corticosteroids, rituximab, acetazolamide, and azathioprine, aiming for disease remission. **Conclusion:** The case involves ANCA-associated vasculitis associated with hypertrophic pachymeningitis, observed through clinical manifestations, laboratory alterations, and radiological examinations resulting from the condition. The patient was responsive to the proposed drug therapy.

Keywords: Vasculitis. Anca. Pachymeningitis. Neurological.

REFERÊNCIAS

- ABRANTES, F.F. *et al.* A clinical approach to hypertrophic pachymeningitis. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [s. l.], 2020.
- ALBERICI, F.; MARTORANA, D.; VAGLIO, A. Genetic aspects of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. **Nephrology Dialysis Transplantation**, [s. l.], 2014.
- ALLEN, N.B. *et al.* A Disease-specific Activity Index of Wegener's Granulomatosis. **Arthritis & Rheumatism**, [s. l.], 2001.
- BACCCHIEGA, A.B.S. *et al.* Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for induction therapy of ANCA-associated vasculitis. **Revista Brasileira de Reumatologia**, [s. l.], v. 57, p. 484-496, 2017.
- BAUER, A.T. *et al.* Neutrophils activated by membrane attack complexes increase the permeability of melanoma blood vessels. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [s. l.], 2022.
- BRASIL. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Vasculite Associada aos Anticorpos Anti-citoplasma de Neutrófilos (ANCA). **Ministério da Saúde**, Brasília, 2024.
- CHALESHTORI, M.T.; FARAJZADEGAN, Z.; SALESI, M. A comparison of rituximab with cyclophosphamide in terms of efficacy and complications as induction therapy for treating granulomatosis with polyangiitis: A three-center study. **European Journal of Rheumatology**, [s. l.], 2022.
- CHEN, Y. *et al.* Características clínicas da paquimeningite craniana hipertrófica na granulomatose com poliangiite: um estudo retrospectivo unicêntrico na China. **Arthritis Research & Therapy**, [s. l.], 2024.
- DUARTE, R.M.C.; RODRIGUES, M.S.; SILVA, M.P.A.; DUARTE, R.M.S.C.; GOMES, O.V. Granulomatosis with polyangiitis: updates from diagnosis to treatment. **Revista Medicina**, São Paulo, 2019.
- FERRARIO, L.F. *et al.* 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. **Arthritis & Rheumatism**, [s. l.], 2013.
- FERREIRA, G.; SOUZA, A.W.; XAVIER, R. Parecer Técnico Científico: Rituximabe para tratamento de vasculites ANCA+. **Sociedade Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, 2022.
- GRECO, A. *et al.* Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. **International Journal of Immunopathology and pharmacology**, [s. l.], 2015.
- HA, J.W.; PARK, Y-B.; LEE, S-W. Overlap Syndrome Consisting of Polymyositis/Dermatomyositis and ANCA-Associated Vasculitis According to the 2022 ACR/EULAR Criteria for Vasculitis: A Korean Single-Centre Study. **Journal of Clinical Medicine**, [s. l.], 2023.

HURTADO-ARIAS, J.J.; RAMÍREZ-MULHERN, I.; GONZALEZ-MARTÍNEZ, C.; Resultados relatados pelo paciente na vasculite associada ao ANCA: um estudo transversal para explorar as interações entre as perspectivas dos pacientes e dos médicos. **Rheumatology International**, v. 1, p. 43, p. 933–940, 2023

ITO, T. *et al.* Paquimeningite hipertrófica em vasculite associada a ANCA: um estudo transversal e multiinstitucional no Japão (J-CANVAS). **Arthritis Research & Therapy**, [s. l.], 2022.

JENNETT, J.C.; FALK, R.J. B-Cell Mediated Pathogenesis of ANCA-Mediated Vasculitis. **Seminars in Immunopathology**, [s. l.], 2014.

JERKE, U. *et al.* Targeting Cathepsin C in PR3-ANCA Vasculitis. **Journal of American Society of Nephrology**, [s. l.], 2022.

KHAREL, R.; MASKEY, H.M.S.; CHAUDHARY, S.; JHA, S. Scleritis as the harbinger of Granulomatosis with polyangiitis. **Annals of Medicine & Surgery**, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9758322/>. Acesso em: 05 jun. 2023.

LI, Z.; ZHANG, Q.; WANG, X.; SHI, F. Granulomatosis with polyangiitis presenting headache: A case report and review of literature. **Medicine**, [s. l.], 2024.

MORITA, T.C.A.B.; TRÉS, G.F.S.; CRIADO, R.F.J.; SOTTO, M.N.; CRIADO, P.R. Atualização em vasculites: visão geral e pontos relevantes dermatológicos para o diagnóstico clínico e histopatológico-Parte I. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 95, n. 3, p.335-371, 2020.

MORETTI, M.; TREPPO, E.; MONTI, S.; LA ROCCA, G.; DEL FRATE, G.; DELVINO, P. *et al.* Vasculite sistêmica: um ano em revisão 2023. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 41, n. 4, p.765-773, 2023.

NOOR, S.M.; SULAIMAN, W.; SEUNG, O.P.. Infarto agudo do miocárdio como apresentação inicial de granulomatose eosinofílica com poliangiite (anteriormente, síndrome de Churg Strauss). **Revista Brasileira de Reumatologia**, [s. l.], v. 54, ed. 5, 2014.

PAGNOUX, C. *et al.* Treatment of Systemic Necrotizing Vasculitides in Patients Aged Sixty-Five Years or Older. **Arthritis & Rheumatology**, [s. l.], 2015.

PANACCIONE, S.; COHEN, D.A. Vasculitis issue – introduction. **Postgraduate Medicine** v. 135, n. 1, p.1-2, 2023.

RENSON, T. *et al.* Non-invasive biomarkers of disease activity and organ damage in ANCA-associated vasculitis: a systematic review. **Rheumatic & Musculoskeletal Diseases**, [s. l.], 2024.

SAOWAPA, S. *et al.* Massive hemoptysis with end stage renal disease (ESRD): An initial symptom of rare disease. **Clinical Case Report**, [s. l.], 2024.

TERRIER, B.; CHARLES, P.; AUMAÎTRE, O.; BELOTF, A.; BONNOTTE, B.; CRABOL, Y. *et al.* Vasculites associadas ao ANCA: Recomendações do Grupo Francês de Estudos de

Vasculite sobre o uso de imunossupressores e bioterapias para indução e manutenção da remissão de indução e manutenção da remissão. **La Presse Médicale**, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0755498220300191>. Acesso em: 10 jun. 2023.

VAINUTIENÈ, V. *et al.* Audiological Manifestations in Patients with Granulomatosis with Polyangiitis. **Medicina**, [s. l.], 2024.

APÊNDICE A

Quadro 1: Lista de classificação das revistas científicas utilizadas de acordo com o Qualis.

Revista	QUALIS
Anais Brasileiros de Dermatologia	B2
Annals of Medicine & Surgery	A4
Arquivos de Neuro-Psiquiatria	B3
Arthritis & Rheumatism	A1
Arthritis & Rheumatology	A1
Arthritis Research & Therapy	A2
Clinical and Experimental Rheumatology	A3
Clinical Case Report	B2
European Journal of Rheumatology	B3
International Journal of Clinical and Experimental Medicine	B4
International Journal of Immunopathology and pharmacology	A3
Journal of Clinical Medicine	A2
La Presse Médicale	A4
Medicine	A3
Medicina	A4
Ministério da Saúde	A3
Nephrology Dialysis Transplantation	A2
Postgraduate Medicine	A2
Proceedings of the National Academy of Sciences	A1
Revista Brasileira de Reumatologia	B2
Revista Medicina	B2
Rheumatic & Musculoskeletal Diseases	A3
Rheumatology International	B1
Seminars in Immunopathology	A1
Sociedade Brasileira de Reumatologia	Sociedade Brasileira de Reumatologia

APÊNDICE B

Quadro 1: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – (TCLE)

Título da Pesquisa	RELATO DE CASO: APRESENTAÇÃO CLÍNICA SOBRE PAQUIMENINGITE HIPERTRÓFICA COMO MANIFESTAÇÃO NEUROLÓGICA DE VASCULITE LIGADA AO ANCA
Pesquisador Responsável	DRA ANNA LYDIA
CPF	
Endereço	Hospital Márcio Cunha, situado na Av. Kiyoshi Tsunawaki, Bairro das Aguas, Ipatinga/MG
Telefone	
E-mail	
Período da Pesquisa	
Nome do participante	

1. Você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa citada nesse documento.
2. O propósito da pesquisa é relatar o seu diagnóstico, um tipo raro de vasculite, relacionada aos pequenos vasos, ligada ao ANCA. O objetivo é descrever o processo diagnóstico, as etapas de planejamento do seu tratamento, os medicamentos utilizados, a evolução clínica (saber como você está passando), entre outros.
3. Você só participará da pesquisa se quiser, é um direito seu e não terá nenhum problema se desistir. A sua participação na pesquisa não acarretará nenhum preconceito, discriminação ou desigualdade social;
4. A pesquisa acontecerá no Hospital Márcio Cunha e caso aceite participar dessa pesquisa, será realizado uma coleta de dados através dos resultados de exames que realizou e das informações contidas.
5. Os possíveis riscos, caso concorde em participar do estudo, são relacionados a perda da confidencialidade dos seus dados (perda do sigilo). Ou seja, apesar de todos os cuidados e esforços para preservar o seu anonimato (impossibilidade da sua identificação), eventos externos como perdas ou roubos dos arquivos podem eventualmente acontecer. Também, durante a entrevista, após seu consentimento (autorização), podem ocorrer desconfortos emocionais decorrentes das lembranças do período de diagnóstico e tratamento. Caso isto ocorra, contamos com todo suporte assistencial médico e psicológico para atender essas eventuais situações;
6. É possível que este estudo não traga benefícios diretos a você. Mas ao final desta pesquisa, as informações que ela irá gerar, poderão trazer benefícios a outras pessoas; além disso, o estudo ampliará o conhecimento dos profissionais de saúde e especialistas a respeito do tema.



7. Os resultados deste estudo podem ser publicados, mas seu nome ou identificação não serão revelados;
8. A sua participação na pesquisa não irá ocasionar retornos extras, ou seja, você não terá maior número de visitas médicas já além daquelas planejadas para seu acompanhamento e/ou tratamento. Desta forma, não irá acarretar em custos adicionais não sendo necessários ressarcimentos pela sua participação.
9. Quaisquer dúvidas que você tiver em relação à pesquisa ou à sua participação, antes ou depois do consentimento, serão respondidas pelo pesquisador responsável citado nesse documento;
10. Esta pesquisa será avaliada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação São Francisco Xavier / Hospital Márcio Cunha, situado na Av. Kiyoshi Tsunawaki, 41, 3º andar, Bairro das Águas, Ipatinga/MG, CEP 35160-158, Tel. 31 3830 5037, e só poderá ser iniciada após aprovação do comitê e finalizada após submissão e análise do relatório final na Plataforma Brasil. Informações posteriores a data desta assinatura, como resultados de tratamentos ou de exames complementares só poderão ser obtidas pela equipe de pesquisa sob responsabilidade do Pesquisador Responsável após a aprovação deste projeto pelo CEP da FSFX/HMC.
11. Este termo está de acordo com a Resolução 466 do Conselho Nacional de Saúde, de 12 de dezembro de 2012, para proteger os direitos dos seres humanos em pesquisas. Qualquer dúvida quanto aos seus direitos como participante em pesquisas, ou se sentir que foi colocado em riscos não previstos, você poderá contatar o Comitê de Ética em Pesquisa para esclarecimentos;

=====

CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO

Esclareço que li as informações acima, recebi as explicações sobre a natureza, os riscos e benefícios do projeto. Comprometo-me a colaborar voluntariamente e compreendo que posso retirar meu consentimento e interrompê-lo a qualquer momento, sem penalidade ou perda de benefício. Concordo com a utilização das informações do prontuário médico e exames de imagens já realizados como, ressonâncias magnéticas, tomografias, tomografias de planejamento e seus respectivos laudos, desde que estas sejam apenas para fins científicos e sem identificação pessoal.

Ao assinar duas vias deste termo, não estou desistindo de quaisquer direitos meus. Uma via deste termo me foi dada e a outra arquivada.

Nome do Participante: Gezo Leônidas Pereira

Assinatura do Participante: Gezo Leônidas Pereira

CPF: _____ Data 21/02/2023

FSFXFUNDAÇÃO
SÃO FRANCISCO
XAVIER**HMC**HOSPITAL
MÁRCIO CUNHANome do responsável (quando aplicável): Anna Lygia Mol VelosoAssinatura do responsável (quando aplicável): Anna Lygia Mol VelosoCPF: 01344069607 Data 24/02/23

Nome da testemunha imparcial (quando aplicável): _____

Assinatura da testemunha imparcial (quando aplicável): _____

CPF: _____ Data ___/___/_____

Nome do pesquisador: _____

Assinatura do pesquisador: _____

CPF: _____ Data ___/___/_____