

Artigo

Vasculites Pulmonares para o Pneumologista: Uma "Cartilha" Introdutória

João G. Pantoja¹, FCCP

Resumo

Vasculites pulmonares são doenças raras, mas com grande possibilidade de produzir morbimortalidade nos indivíduos acometidos, não somente pela sua potencial gravidade multisistêmica, mas também por seu diagnóstico geralmente tardio. A identificação de padrões de doença que remetem a estes diagnósticos e a utilização de novos meios de investigação - incluindo ANCA (anticorpo antineutrófilo citoplasmático), reconhecendo suas vantagens e limitações - são importantes, se quisermos utilizar o moderno arsenal terapêutico da forma adequada e com sucesso. Atenção às resultantes clínicas é fundamental no acompanhamento de longo curso destes pacientes.

Palavras Chave: Vasculite Pulmonar; ANCA (anticorpo antineutrófilo citoplasmático); Atividade de Doença Vasculítica.

Summary

Pulmonary vasculitis are rare illnesses, although possessing substantial morbi-mortality in affected individuals, not only due to its multisystemic nature, but also because of commonly delayed diagnosis. Disease pattern recognition that remind us of that group of diseases, and the use of modern investigation methods – including ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies), with the knowledge of its pros and cons, are key features if the state of the art therapeutic modalities are to be properly used with success. Attention to clinical outcomes is fundamental in the long range management of these patients.

Key Words: Pulmonary vasculitis; ANCA (antineutrophil antibody); Disease (vasculitis) Activity

1. Coordenador de Pneumologia Rede D' Or – São Luiz – Rio de Janeiro
Diretor Médico Corporativo – Rede D' Or – São Luiz

Endereço para correspondência: Rua Figueiredo de Magalhães, 875. Copacabana. Rio de Janeiro, RJ. CEP 22031-011

Email: joao.pantoja@rededor.com.br

Definições

O termo vasculite pulmonar designa literalmente um grupo heterogêneo de entidades clínico-patológicas caracterizadas por inflamação, acompanhada por variada destruição da parede vascular e eventual perda da integridade do vaso e sangramento, ou necrose tissular isquêmica. O acometimento do trato respiratório é somente uma manifestação de uma doença sistêmica causada por qualquer um de uma variedade de distúrbios imunológicos (1).

Apesar de algumas doenças vasculíticas poderem se apresentar de forma clássica e, portanto, facilmente distinguíveis das demais, frequentemente existem quadros comuns superponíveis entre as diversas nosologias, que podem dificultar sua diferenciação. É frequente que a apresentação inicial, com proeminência constitucional (febre, mal estar, poliartralgias, polimialgias, etc.) conduza a avaliação na direção de infecção oculta ou mesmo neoplasia, somente sendo considerado o diagnóstico de doença de autoimunidade, incluindo vasculites, com substancial retardo. É dito que cerca de 50% dos pacientes com doenças de autoimunidade não podem ser classificados num diagnóstico específico nos primeiros 12 meses de acompanhamento médico (2), não se sabendo precisar esta quantificação no grupo das vasculites.

Neste momento é importante separar as vasculites primárias das secundárias, já que o manuseio clínico é essencialmente ligado ao fenótipo clínico dominante. As primárias são aqueles grupos sindrômicos heterogêneos, de causa ainda desconhecida, que tem uma espécie de resposta comum ao tratamento imunossupressor (como por exemplo, as vasculites associadas ao ANCA), ao contrário das secundárias, que estariam relacionadas à doença sistêmica conhecida (lúpus, artrite reumatoide, etc.), exposições a agentes infecciosos, ou outros agentes ambientais (reações a drogas, incluindo ilícitas), que tem história natural e resposta terapêutica bem diversas (1).

Epidemiologia

Estas entidades são bastante incomuns a raras, com estatísticas norte-americanas evidenciando incidência de 0,02 até 0,1/1.000 pessoas por ano, tornando o meio médico menos familiarizado com estes diagnósticos. (tabela 1). Apesar disto, estas doenças carregam risco de mortalidade até 2,6 vezes mais elevada em comparação com a população em geral, com fatores de pior prognósticos bem definidos como: idade avançada, alto grau de atividade de doença, hemorragia alveolar, envolvimento cardíaco e positividade sorológica do teste da Proteína-

se-3 (2). Importante frisar que as estatísticas sofrem também de imprecisão pela transformação da nomenclatura que este grupo de doenças vem sofrendo ao correr do tempo.

Tabela 1. Estatísticas Norte-Americanas, exemplificando a incidência comparativa entre vasculites e as condições pulmonares mais importantes no seu diagnóstico diferencial (4).

Condição	Incidência (casos/1.000 pessoas por ano)
Vasculite	0,02 - 0,1
Carcinoma Broncogênico	0,7
Tromboembolismo Pulmonar	1,0
Pneumonia Comunitária	6,0

Isto, aliado às suas manifestações variadas e raramente específicas, frequentemente causa retardos diagnósticos, que podem permitir uma maior oportunidade de resultantes adversas.

Cenários Clínicos

Em função da baixa incidência, é bastante lícito que um indivíduo se apresentando com febre, tosse, queda do estado geral e infiltrado pulmonar radiológico, receba um curso de tratamento antibiótico empírico, presumindo-se síndrome infecciosa, estando o médico alerta se o curso da resposta terapêutica não for o esperado. O estágio da doença torácica (extensão do acometimento torácico, incluindo envolvimento multilobar, pleural, ou com evidência de necrose tissular com cavitações), e evidências de anormalidades extratorácicas (lesões cutâneas, ou de vias aéreas superiores, artrites, hematúria, etc.) farão com que o pneumologista perspicaz considere diagnósticos alternativos, incluindo as vasculites pulmonares. Como a apresentação destas doenças incomumente segue a "via clássica" (evidenciando os sinais e sintomas chamados patognomônicos), cenários sugestivos, isolados ou associados, seriam (5,6):

- A) Hemorragia alveolar
- B) Estenose traqueal ou sub-glótica
- C) Nódulos ou cavidades pulmonares
- D) Glomerulonefrite
- E) Lesões ulcerantes (destrutivas) em via aérea superior
- F) Mononeurite Multiplex (neuropatia periférica)
- G) Púrpura palpável
- H) Síndrome Pulmão-Rim (em geral, associação entre lesão pulmonar e glomerulonefrite)
- I) Massa retro-orbitária (em situações de Granulomatose com Poliangiite)
- J) Doença multisistêmica (associação concomitante ou sequenciada de vários órgãos, além do trato respiratório).
- L) Asma brônquica refratária, ou "dependente"

de alta dose de corticoterapia (casos de Granulomatose Eosinofílica com Angiíte).

Nesta revista, encontraremos discussão mais específica sobre as manifestações clínicas "usuais" das vasculites pulmonares no artigo capitaneado pela Dr. Ana Beatriz Bacchiega, como também um aprofundamento sobre as "situações especiais" causadas por estas doenças pelo Dr. Luiz Paulo Loivos.

Testes Diagnósticos

Em geral, nas doenças que sugerem vasculites acometendo o sistema respiratório, os exames laboratoriais gerais são muito pouco reveladores e frequentemente inespecíficos. Mesmo assim, podem ajudar no diagnóstico diferencial (infecções, neoplasias, ou reações medicamentosas), evidenciar comprometimento renal incipiente (eritrócitos dismórficos ou cilindúria no EAS), ou mesmo especificar alguma outra anormalidade relevante no estadiamento de gravidade clínica, como miocardiopatias, acometimento do sistema nervoso central, e etc. (5,6). Testes específicos laboratoriais como pesquisa de FAN (fator anti-nuclear) e complemento, poderiam ser úteis na avaliação da possibilidade diagnóstica de colagenoses, e crioglobulinas (com suas diversas causas) respectivamente (7). A avaliação por imagem torácica avançou muito nas últimas décadas, principalmente com os ganhos tecnológicos da imagem por tomografia computadorizada multi-canais. Em geral, percebem-se mais anormalidades torácicas em imagem do que existe clínica significativa para tal, mas alterações como presença de nódulos, cavidades ou infiltrados em vidro-fosco, devem trazer a possibilidade de vasculites pulmonares à tona. Por outro lado, a presença de dominante linfonodomegalia intratorácica não é comum nestas patologias. O cenário clínico determinará a necessidade de complementação por imagem de outras regiões do corpo, ou de outras modalidades (5), como discutido pelo Dr. Guis Saint-Martin nesta revista. A realização de broncofibroscopia na avaliação de vasculite pulmonar se resume na possibilidade diagnóstica de hemorragia alveolar difusa (quando o lavado broncoalveolar é característico), inspeção das vias aéreas inferiores (quanto a lesões ulcerativas, vegetantes ou estenosantes), ou pesquisa de complicações infecciosas em indivíduos imunossuprimidos pelo tratamento daquelas condições (6). Biópsia transbrônquica não é geralmente uma boa alternativa diagnóstica em processos vasculíticos, pela diminuta amostragem do parênquima pulmonar obtida neste procedimento, não possibilitando um esclarecimento definitivo (8). Procedimentos diagnósticos por biópsia cirúrgica são frequentemente indicados, principalmente quando o quadro clínico não é apoiado por substancial evidência sorológica. Em geral devem

ser inicialmente realizados naqueles sítios acometidos que são de baixo risco cirúrgico, como pele e vias aéreas superiores. Entretanto, como frequentemente não se consegue um diagnóstico específico com estas amostras, a realização de biópsias renais (por punção específica) ou por cirurgia torácica (vídeo-assistida) tem maior probabilidade diagnóstica, havendo necessidade de próxima interação com o patologista para auxiliar nesta finalidade (5), conforme discutido no capítulo da Dra. Alessandra Nascimento nesta revista.

Teste de Anticorpos Anti-Neutrófilos (ANCAs)

Positividades sorológicas, em verdade padrões de imunofluorescência indireta aos componentes intracelulares dos neutrófilos e monócitos, como marcadores do tipo ANCAs (Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibodies, ou na tradução em língua Portuguesa: anticorpos contra elementos citoplasmáticos dos neutrófilos) distingue um subgrupo de doenças vasculíticas sistêmicas (denominadas aqui como "primárias") afetando pequenos e médios vasos sanguíneos. Desde a década de 1980, dados clínicos e laboratoriais apontam para estes auto-anticorpos contra componentes granulares citoplasmáticos daquelas células como etiopatogênicos de vasculites em vasos de pequeno calibre, inicialmente descritos na literatura nefrológica (9,10). Provavelmente estes auto-anticorpos ativam neutrófilos e monócitos, resultando em dano no endotélio vascular, com a manifestação clínica eventual dependendo de elementos moduladores genéticos e ambientais ainda não claramente descritos (11). Estes testes têm características técnicas bem específicas, existindo essencialmente dois tipos de ensaio: Imunofluorescência Indireta e ELISA (imun absorção ligada à atividade enzimática). O primeiro a ser descrito (imunofluorescência indireta) é notadamente mais sensível e serve para rastreamento inicial para pesquisa clínica de vasculites, sendo que o método de ELISA é reconhecido como mais específico, já que testa diretamente para a presença dos alvos antigênicos já devidamente "purificados" em ensaios clínicos (12,13). Estes antígenos são proteinase 3 (PR3) e mieloperoxidase (MPO), respectivamente componentes dos grânulos azurófilos, ou primários, dos neutrófilos, e lisossomos peroxidase positivos dos monócitos. Os padrões de imunofluorescência indireta descritos em soro de pacientes com neutrófilos incubados em etanol são de três tipos:

- 1) c-ANCA: realce de mancha difuso pelo citoplasma, mais propriamente relacionado ao anticorpo anti-PR3.
- 2) p-ANCA: realce de mancha perinuclear, em ver-

dade sendo um artefato a fixação por etanol, mais provavelmente relacionado ao anticorpo MPO.

3) a-ANCA: padrão atípico, não se adequando nos dois outros anteriormente citados e sem especificidade antigênica ainda definida.

Importante salientar que estes testes ainda não estão devidamente padronizados internacionalmente, com diferentes características sendo observadas, dependendo da técnica utilizada, como também pela experiência (e volume de testes) do laboratório na técnica em questão. Padrões atípicos podem ser encontrados em imunofluorescência numa miríade de condições autoimunes (incluindo colagenoses), sem definição de relevância clínica até agora. O teste de ANCA pode apresentar alguma especificidade no caso da Granulomatose com Poliangiite (antiga Granulomatose de Wegener), com a positividade essencialmente citoplasmática (padrão c-ANCA), descoberto ser relacionado a anticorpos contra um componente (Proteinase-3) dos grânulos azurófilos (ou primários) dos neutrófilos. Este teste pode também apresentar um padrão perinuclear citoplasmático (padrão p-ANCA), menos específico, relacionado às outras vasculites do grupo, provavelmente ligado a anticorpos direcionados contra outro componente (mieloperoxidase) granular (1).

Tabela 2. Tipos de ANCA associados com vasculites primárias de pequenos vasos (6,14-16,25)

Tipo de Vasculite	Tipo de ANCA	Comentário
Granulomatose com Poliangiite ("Wegener")	c – ANCA (anti-PR3)	85-95% sensibilidade para doença ativa generalizada 60% sensibilidade para doença limitada ao tórax 40% sensibilidade para doença em remissão
Granulomatose Eosinofílica com Angiite ("Churg-Strauss")	p-ANCA (anti-MPO)	35-50% sensibilidade
Poliangiite Microscópica	p-ANCA (anti-MPO)	35-70% sensibilidade

Anti-MPO = anti-mieloperoxidase
Anti-PR3 = anti-proteinase 3
c - ANCA = ANCA Citoplasmático
p - ANCA = ANCA Perinuclear

A população alvo destes testes é crítica no seu desempenho diagnóstico, portanto seu uso deve ser bem orientado para populações selecionadas de alto risco para "processos vasculíticos". Seu uso em rastreamento populacional, ou em populações sem devido critério, pode confundir em situações incomuns de falsa positividade (17). Em determinados cenários clínicos, estes testes poderiam ter uma especificidade tão alta que permitiriam até prescindir de confirmação de biópsia como, por exemplo, em casos bem sugestivos de granulomatose com angiite e franca positividade do c-ANCA (anti-PR3). Nesta situação, é importante também atentar para a tabela acima colocada, em que a sensibilidade do teste não alcança

100%, e que mesmo em situações absolutamente evidentes de determinado tipo de vasculite primária acometendo o sistema respiratório, em casos de negatividade sorológica, a confirmação diagnóstica através de avaliação de tecido (biópsia) ainda se fará necessária (5). Não existe correlação perfeita entre a titulação destes anticorpos e a atividade clínica da doença, fato que torna complexa qualquer decisão terapêutica tomada somente em relação à monitorização destes testes, sem a devida correlação clínica, na tentativa de se "abortar" crise ainda não manifesta. Portanto, o diagnóstico de recorrência de atividade de doença ainda é clínico, apoiado ou não pela sorologia (14).

Estratificação de Risco e Abordagem Terapêutica

Muito se evoluiu desde a década de 80, quando ficou claro que algumas vasculites eram uniformemente fatais sem terapia e que, apesar da boa eficácia dos corticosteroides, seu uso isolado não induzia remissões prolongadas, e seus efeitos colaterais em altas doses eram ainda piores (18). Portanto, evoluiu-se para estratégia de identificação precoce, seguida de terapia indutora de rápida remissão através de medicação imunossupressora combinada, tornando-se esteio da conduta nestas doenças (5). A recomendação de tratamento, ou seja, sua "agressividade" em termos de imunossupressão depende de uma boa avaliação de gravidade (estadiamento), incluindo tudo o que ameaça diretamente a vida ou implique potencialmente em perda irreversível de função de algum órgão. Os fatores mais importantes neste sentido parecem ser (19):

- Número de órgãos alvo afetados;
- Grau de disfunção renal (pela glomerulonefrite);
- Grau de disfunção pulmonar (pela hemorragia alveolar).

O "tempo" do processo patológico, referindo-se à rapidez da evolução clínica, antes e depois de iniciado tratamento, incluindo refratariedade não antecipada, é também elemento fundamental na decisão da abordagem terapêutica (20). Estas questões serão mais bem aprofundadas nesta revista, no capítulo liderado pela *Dra. Ma-nuella Lima Ochrop*.

Resultantes Clínicas

Nas últimas décadas, a morbimortalidade parece estar se modificando por motivos multifatoriais para este

grupo de doenças, e o acompanhamento continuado é fundamental neste grupo de pacientes. Importante lembrar que em qualquer momento, uma deterioração clínica pode ser devida a:

i) **Infecção.** Susceptibilidade aumentada pelo próprio processo de doença (lesões pulmonares, seios da face, insuf. renal, etc.), associada ou não à terapia imunossupressora. Frequentemente demanda investigação microbiológica extensa, frequentemente invasiva, e eventualmente testes terapêuticos.

ii) **Toxicidade Medicamentosa.** Diagnóstico difícil de fazer, requerendo exclusão de infecção e atividade da doença, e cujo manuseio traz complexidades ainda maiores no provável aumento transitório da imunossupressão e troca de medicações. Requer que o profissional que usa esta classe de medicações imunossupressoras tenha bastante familiaridade com seus efeitos adversos e cuidados nas interações farmacológicas.

iii) **Atividade de doença.** Também denominado relapso ou recorrência de atividade. Depois de infecção, a principal dúvida diagnóstica, que frequentemente irá requerer a exclusão de atividade infecciosa e a avaliação probabilística baixa de toxicidade medicamentosa e outras complicações.

iv) **Outras Complicações.** Devemos lembrar que estes pacientes parecem estar mais susceptíveis a processos tromboembólicos (21) e neoplasias relacionadas ao uso de citotóxicos (3).

Cerca de metade dos pacientes portadores de vasculites primárias sofrem algum relapso, apesar do uso correto da terapia supressora. Estes relapsos tendem a se manifestar da mesma forma clínica da apresentação inicial, mas podem variar e afetar órgãos ainda não envolvidos no processo de doença, necessitando de muita atenção do clínico responsável (6). Dados laboratoriais que poderiam auxiliar na decisão clínica quanto à avaliação de atividade de doença vasculítica, seriam elevação de índices inflamatórios inespecíficos (VHS, PCR-t), como também alterações celulares hematológicas (leucocitose, trombocitose e anemia - em geral normocrômica e normocítica, como nas anemias por "doenças crônicas"), necessitando-se descartar as complicações infecciosas. Estima-se que ao correr das últimas décadas a mortalidade das doenças vasculíticas esteja seguindo o caminho das colagenoses, com redução por causas multifatoriais: diagnósticos mais precoces, disponibilidade de tratamento imunossupressor eficaz, e de estratégias de suporte clínico avançado (22). Dados de mortalidade em doenças vasculíticas sugerem que, apesar dos óbitos precoces serem diretamente relacionados à atividade da doença, a mortalidade tardia está conectada a complicações do tratamento (23). Desta forma, assumem proeminência na vida destes pacientes as questões de morbidade cardiovascular, oncológicas, infecciosas e mesmo eventos adversos farmacológicos pela natureza e miríade de interações a que estão expostos (22, 24).

Referências

1. Consenso Brasileiro sobre Vasculites Pulmonares. J Bras Pneumol 2005; 31 (Suplemento 1)
2. Alarcón GS et al. Early Undifferentiated Connective Tissue Disease. J Rheumatology 1991; 18: 1332-1339
3. Flossmann O et al. Long-term patient survival in ANCA associated vasculitis. Ann Rheum Dis 2011; 70: 488-494
4. Lane SW et al. Curr Rheumatol Rep 2005; 7(4): 270-275
5. Brown KK. Pulmonary Vasculitis. Proc Am Thorac Soc 2006; Vol 3: 48-57
6. Frankel SK and Schwarz MI. The Pulmonary Vasculitides. Am J Resp Crit Care Med 2012; 186: 216-224
7. Ramos-Casals M et al. The Cryoglobulinaemias. Lancet 2012; 379:348-360
8. Schnabel A et al. Efficacy of transbronchial biopsy in pulmonary vasculitides. Eur Respir J 1997; 10: 2738-2743
9. Davies DJ et al. Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody. Br Med J 1982; 285:606-465
10. Van der Woude FJ et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes. Lancet 1985; 1:425
11. Falk RJ and Jennette JC. Rituximab in ANCA-Associated Disease. NEJM 2010; 363: 285-286
12. Jennette JC et al. Diagnostic predictive value of ANCA serology. Kidney Int 1998; 53:796
13. Niles JL et al. Antigen-specific radioimmunoassay for ANCA in the diagnosis of rapidly progressive glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 1991; 2:27
14. Frankel SK et al. Update in Diagnosis and Management of Pulmonary Vasculitides. Chest 2006; 129: 452
15. Hagen EC et al. Diagnostic Value of Standardized Assays for Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies in Idiopathic Systemic Vasculitis. Kidney Int 1998; 53: 743-753
16. Choi HK et al. Diagnostic performance of antineutrophil cytoplasmic antibody tests for idiopathic vasculitides. J Rheumatol 2001; 28: 1584-1590
17. Mandl LA et al. Using ANCA testing to diagnose vasculitis. Arch Intern Med 2002; 162: 1509-1514
18. Hoffman GS. Therapeutic Interventions for Systemic Vasculitis. JAMA 2010; 304 (21) 2413-2414
19. Jayne D. Evidence-based treatment of systemic vasculitis. Rheumatology 2000; 39:585-595
20. Diaz J et al. Pulmonary Vasculitis in the Intensive Care Unit 2011; 26: 88-104
21. Merkel PA et al. High Incidence of VTE events among patients with Wegener granulomatosis. Ann Intern Med 2005; 142: 620-626
22. Goldblatt F, & O'Neill SG. Clinical aspects of autoimmune rheumatic diseases. Lancet 2013; 382: 797-808
23. Philip R et al. Mortality in systemic vasculitis. Clin Exp Rheumatol 2008; 26: s94
24. Seo P and Stone JH. The ANCA associated vasculitides. Am J Med 2004; 117: 39
25. Specks U. Controversies in ANCA Testing. Clev Clin J Med 2012 Nov; 79 Supl 3:S7-11