

Artigo

## Abordagem terapêutica das vasculites pulmonares

Larissa Aniceto<sup>1</sup>, Ana Beatriz Santos Bacchiega<sup>2</sup>, Manuella Lima Gomes Ochtrop<sup>2</sup>

### Resumo

Muitas vasculites sistêmicas acometem o trato respiratório. O acometimento mais frequente é o do parênquima pulmonar pelas vasculites de pequenos vasos ANCA associadas (antineutrophil cytoplasmic antibodies), que incluem a granulomatose com poliangiíte (GPA, antiga granulomatose de Wegener), a poliangiíte microscópica (MPA), granulomatose eosinofílica com poliangiíte (EGPA, antiga doença de Churg-Strauss). Este artigo propõe-se a revisar o tratamento dessas doenças de acordo com recomendações da liga europeia de combate ao reumatismo (EULAR), com base no estágio e na atividade de doença, incluindo as terapias usadas na indução e na manutenção de remissão, assim como nos casos refratários ao tratamento convencional.

Descritores: anticorpos anticitoplasma de neutrófilos, tratamento, terapia de indução, terapia de manutenção.

### Summary

There are many vasculitis that affect the respiratory tract. The pulmonary parenchyma is the most frequently involved and occurs mainly in ANCA-associated small vessel vasculitis (antineutrophil cytoplasmic antibodies), which include granulomatosis with polyangiitis (GPA, formerly Wegener's granulomatosis), microscopic polyangiitis (MPA), eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA formerly Churg-Strauss Syndrome). This article reviews the treatment of them, according to EULAR (European league against rheumatism) recommendations, which are based on stage and severity of disease, including induction and maintenance therapy, and therapy of refractory disease.

Key Words: antineutrophil cytoplasmic antibodies, treatment, induction therapy, maintenance therapy

1 - Médica residente do Serviço de Reumatologia – HUPE/UERJ

2 - Médica Reumatologista –HUPE/UERJ

Endereço para correspondência: Boulevard 28 de setembro, 77. Vila Isabel. Rio de Janeiro, RJ. CEP 20551-031

Serviço de reumatologia / HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO – HUPE/UERJ

Email: manuella@gmail.com

## Introdução

As vasculites são entidades heterogêneas que podem acometer qualquer parte do trato respiratório, como abordado no artigo anterior, desde as vias aéreas superiores, inferiores, parênquima pulmonar e até mesmo a artéria pulmonar. O acometimento mais frequente é o do parênquima pulmonar pelas vasculites de pequenos vasos, associadas ao ANCA (*antineutrophil cytoplasmic antibodies*), que incluem a granulomatose com poliangiite (GPA, antiga granulomatose de Wegener), a poliangiite microscópica (MPA), granulomatose eosinofílica com poliangiite (EGPA, antiga doença de Churg-Strauss). Esse artigo tratará principalmente do manejo dessas manifestações e, ao final, abordará o tratamento da estenose subglótica, assim como será revisto o tratamento do aneurisma da artéria pulmonar, especialmente acometida na Doença de Behçet. A abordagem ao paciente com hemorragia alveolar será revista em outro capítulo.

A terapia das vasculites envolve o uso de imunossuppressores em duas fases: a fase de indução de remissão e a fase de manutenção da remissão alcançada. A fase de indução pode ser feita mais agressivamente, e por um período mais curto, visando o controle rápido da doença, enquanto que na fase de manutenção, pode ser usada uma imunossupressão de menor intensidade e por maior duração (pelo menos dois anos).

Os ensaios clínicos de colaboração efetuados pelo grupo europeu que estuda as vasculites (EUVAS) demonstraram que pacientes com diferentes níveis de gravidade da doença respondem a diferentes protocolos de tratamento. Baseado nisso, foram publicadas em 2009 recomendações da liga europeia de combate ao reumatismo (EULAR) que baseia as decisões terapêuticas no estágio e na atividade de doença<sup>1</sup> (Tabela 1).

**Tabela 1** - Subgrupo clínico de acordo com a gravidade de apresentação nas vasculites ANCA associadas

Subgrupo clínico	Sintomas constitucionais	ANCA status	Comprometimento na função de órgão vital	Creatinina sérica (mg/dl)
Localizada	Não	Negativo	Não	< 1,4
Doença sistêmica precoce	Sim	Negativo ou positivo	Não	< 1,4
Generalizada	Sim	Positivo	Sim	<5,7
Grave	Sim	Positivo	Falência orgânica Hipóxia, se pulmonar	>5,7
Refratária	Sim	Positivo ou negativo	Sim	Qualquer

## Terapia de Indução de Remissão

Em pacientes com doença localizada em vias aéreas superiores (ex. sinusites de repetição) ou no

parênquima pulmonar (ex. nódulos pulmonares), sem comprometimento funcional orgânico ou risco de vida, recomenda-se uma combinação de metotrexato (MTX, oral ou parenteral) e glicocorticoide como uma alternativa menos tóxica para a ciclofosfamida, e com mesma eficácia na indução de remissão dessas formas<sup>2</sup>. Em pacientes com função renal normal, o MTX deve ser iniciado com uma dose de 15 mg/semana que deve ser aumentada para 20-25 mg/semana durante os próximos 1-2 meses, se tolerada. É recomendada a suplementação com ácido fólico, 5-10 mg via oral, 24 horas após o MTX, também em dose única semanal. Pacientes com envolvimento pulmonar podem levar mais tempo para atingir a remissão com metotrexato, se comparados àqueles que fizeram uso da ciclofosfamida.

Na forma generalizada que apresenta adicionalmente o acometimento renal recomenda-se uma combinação de ciclofosfamida (por via intravenosa ou oral) e glicocorticoides para indução da remissão. Em 2009, foi publicado o estudo CYCLOPS que mostrou a não inferioridade da ciclofosfamida intravenosa em relação à ciclofosfamida oral, associada à menor dose cumulativa da primeira ao final do tratamento<sup>3</sup>. O grupo EUVAS sugere um regime de ciclofosfamida intravenosa numa dose de 15 mg/kg (máx. 1,2 g) a cada duas semanas durante os primeiros três pulsos, seguidos por infusões a cada três semanas para as próximas 3-6 pulsos. O regime espera remissão dentro dos primeiros três meses, e, após atingida remissão, mais 3 meses de terapia deve ser administrada como fase de consolidação (geralmente, um total 6 meses). Caso a remissão não seja atingida dentro dos três primeiros meses, este regime deve ser mantido com pulsos a cada três semanas até atingir remissão num tempo máximo de nove meses, com mais três meses de consolidação (tempo máximo total 12 meses) (Tabela 2).

A dose da ciclofosfamida intravenosa deve ser ajustada para função renal e idade (Tabela 3).

Na EGPA recomenda-se o uso da ciclofosfamida na presença de um dos cinco fatores de mau prognóstico (FFS, "Five Factor Score"): envolvimento cardíaco, doença gastrointestinal (sangramento, perfuração, infarto, ou pancreatite), insuficiência renal (creatinina >1,58 mg/dl), proteinúria (>1g/dia) ou envolvimento do sistema nervoso central. Nos pacientes sem fatores de mau prognóstico (FFS=0) com acometimento de vias aéreas superiores, asma ou de parênquima pulmonar recomendava-se até recentemente o tratamento isolado com corticosteroides, no entanto, novos estudos sugerem o benefício do uso precoce de imunossuppressores como o metotrexato ou a azatioprina.<sup>5</sup>

A profilaxia contra *Pneumocystis jiroveci* (anterior-

**Tabela 2** - Esquema terapêutico de ciclofosfamida intravenosa

Tempo (semanas)	Nº do pulso	Dosagem
0	1	15 mg/Kg EV
2	2	15 mg/Kg EV
4	3	15 mg/Kg EV
7	4	15 mg/Kg EV
10	5	15 mg/Kg EV
13	6	15 mg/Kg EV
16	7	15 mg/Kg EV
19	8	15 mg/Kg EV
22	9	15 mg/Kg EV
25	10	15 mg/Kg EV

**Tabela 3** - Ajuste da dose de ciclofosfamida intravenosa para idade e função renal

Idade (anos)	Creatinina (1,7 – 3,4mg/dl)	Creatinina (3,4-5,7mg/dl)
<60	15mg/Kg	12,5 mg/Kg
60-70	12,5 mg/Kg	10 mg/Kg
>70	10 mg/kg	7,5 mg/kg

mente chamado *Pneumocystis carinii*) é recomendada em todos os pacientes em tratamento com ciclofosfamida. Orienta-se sulfametoxazol/trimetoprim (800/160 mg em dias alternados ou 400/80 mg por dia), quando não são contraindicados.

Recomenda-se o uso de corticoides em altas doses como uma parte importante da terapia de indução de remissão. É prática comum iniciar a prednisolona/prednisona com 1 mg/kg/dia. A dose inicial de alta deve ser mantida por 1 mês, e não deve ser reduzida para menos de 15 mg/dia nos primeiros 3 meses. A dose deve então ser reduzida para manutenção de 10 mg/dia ou menos durante a remissão. Quando um efeito rápido é necessário, metilprednisolona em pulso intravenoso (500mg ou 1g durante três dias) pode ser usado em adição a prednisolona oral, como parte de indução da terapia de remissão. Prevenção da osteoporose induzida por esta classe de medicamentos deve ser seguida em todos os pacientes.

Em pacientes com doença grave envolvendo acometimento renal grave rapidamente progressivo recomenda-se plasmáfereze, como um adjuvante da ciclofosfamida oral diariamente e prednisolona, a fim de melhorar sobrevida renal, recomendação esta baseada no estudo MEPEX<sup>6</sup>. Atualmente em andamento para avaliação da plasmáfereze em pacientes com vasculites ANCA-associadas, o PEXIVAS, analisará também pacientes com hemorragia alveolar.

O rituximab, mesmo sem estar incluído como terapia de indução nas recomendações de 2009, vem ganhando importância como terapia de indução, assim como nos casos de doença refratária, após os resultados dos estudos RAVE<sup>8</sup> e RITUXVAS<sup>9</sup>. A dose utilizada é análoga à utilizada na terapia do linfoma de 375mg/m<sup>2</sup>, 4 doses

em intervalos semanais. A terapia de manutenção com o rituximab ainda não foi bem estabelecida.

## Terapia de Manutenção

Após o alcance da remissão, recomenda-se terapia de manutenção com corticoide em baixas doses associado a azatioprina (2 mg/kg/dia), metotrexato (20-25 mg/kg/semana) ou leflunomida (20-30 mg/dia). A terapia de manutenção da remissão deve ser continuada por pelo menos 18-24 meses, especialmente na GPA que apresenta grande potencial de recidiva. O papel da dosagem sérica do ANCA para orientar a terapia é controverso. Alguns estudos têm demonstrado que os pacientes nos quais os títulos de ANCA persistirem aumentado em quatro vezes ou tornam-se positivo apresentam maior incidência de recaída, enquanto outros estudos não mostraram esta associação. Em pacientes com doença nasal, o tratamento com antibióticos tópicos tais como mupirocina pode ser considerado na documentação da presença de *Staphylococcus aureus* em culturas do material dos seios nasais. Tal medida reduziria a reativação de doença nas vias aéreas<sup>10</sup>.

## Terapia dos casos refratários

Cerca de 10-15% dos pacientes mostram-se refratários à terapia, seja permanecendo em atividade de doença ou mostrando progressão da mesma apesar da terapia.<sup>7</sup> Nesses casos, considera-se o uso rituximab como medicamento de escolha, mas outras opções são a imunoglobulina intravenosa, micofenolato de mofetil e 15 desoxiespergualina.

## Terapia da estenose subglótica

A estenose subglótica é uma manifestação presente na GPA, com frequência variando entre 8,5 – 50% dos pacientes, dependendo do estudo em questão. Talvez esses dados sejam subestimados uma vez que, na maioria dos trabalhos, são estudados apenas os pacientes com queixas respiratórias<sup>11,12</sup>. Merece atenção especial pelo risco de complicação com insuficiência respiratória. A sua apresentação pode ser precoce no curso da doença e, até mesmo, manifestação clínica isolada dessa vasculite sistêmica<sup>13</sup>. Portanto, todo paciente admitido com estenose subglótica deve ser investigado para GPA, mesmo com ANCA negativo, considerando que a sensibilidade deste autoanticorpo é inferior nos pacientes com doença limitada. Esse tipo de complicação pode ocorrer independentemente da atividade inflamatória da doença, caso esteja relacionado à fibrose, resolução da inflamação.

**Tabela 4** - Recomendações Terapêuticas segundo o subgrupo clínico e gravidade de apresentação nas vasculites ANCA associadas.

Subgrupo clínico	Sintomas constitucionais	ANCA status	Comprometimento na função de órgão vital	Creatinina sérica (mg/dl)	Tratamento
Localizada	Não	Negativo	Não	< 1,4	MTX + GCT
Doença sistêmica precoce	Sim	Negativo ou positivo	Não	< 1,4	MTX/CTX + GCT
Generalizada	Sim	Positivo	Sim	<5,7	CTX + GCT
Grave	Sim	Positivo	Falência orgânica Hipóxia, se pulmonar	- >5,7	Plasmáfereze + CTX + GCT
Refratária	Sim	Positivo ou negativo	Sim	Qualquer	Rituximab

MTX = metotrexato; GCT = glicocorticóide; CTX = ciclofosfamida

Nessa situação, o quadro não responde à terapia imunossupressora sistêmica. Dessa forma, na ausência de atividade inflamatória persistente, a evolução para estenose subglótica não significa falência terapêutica. A mucosa da traqueia e brônquios também pode ser acometida e evoluir com estenose de forma mais rara.

O tratamento da estenose subglótica necessita de equipe multidisciplinar (pneumologista, reumatologista e otorrinolaringologista). Envolve terapia medicamentosa (sistêmica ou intralesional), assim como tratamento não farmacológico. A terapia medicamentosa sistêmica será utilizada nos casos em que existe atividade de doença em outros órgãos, indícios laboratoriais ou evidência de processo inflamatório ativo ao exame da mucosa do trato respiratório (hiperemia, edema, presença de pseudomembrana ou ulceração). Os princípios da terapia estão de acordo com o que foi previamente proposto nesse capítulo. Condições mais graves necessitam de tratamento mais agressivo com ciclofosfamida e corticosteroides na dose imunossupressora para indução de remissão. Pelo risco de obstrução das vias aéreas, raros pacientes são candidatos ao uso de metotrexato como terapia de indução. A terapia de manutenção poderá ser realizada com metotrexato ou azatioprina. Alguns autores preconizam o início de corticoide inalatório (fluticasona 440-880 micrograma 2x/dia) quando a prednisona oral estiver 30mg/dia, em redução<sup>14</sup>. Apenas 20% dos pacientes respondem a terapia sistêmica isolada<sup>10</sup>.

O tratamento medicamentoso tópico associado ao tratamento não farmacológico é controverso e varia de acordo com diferentes centros. As intervenções mecânicas incluem a dilatação endoscópica, a excisão endoscópica ou com laser, a ressecção cirúrgica do segmento endoscópico seguida de reconstrução. A traqueostomia tem sido evitada e está reservada apenas para os casos de maior gravidade. O método mais recomendado na atualidade e que parece ser o mais promissor é a dilatação da estenose subglótica associada à injeção medicamentosa intralesional<sup>10,15</sup>. O procedimento é precedido por injeção

submucosa de corticoide de longa duração como a metilprednisolona na tentativa de tratar o processo inflamatório local. São realizadas pequenas incisões para aumentar a luz estenosada. A seguir, o paciente é submetido às sessões seriadas de dilatação progressiva com dilatador semirrígido e flexível ou dilatação por balão. O grupo de Cleveland preconiza a aplicação tópica repetida da Mitomicina-C, na

tentativa de evitar reestenose<sup>10</sup>.

Todos os pacientes devem ser orientados para a lavagem dos seios nasais com o intuito de evitar acúmulo de secreção que possa agravar a obstrução das vias aéreas. Além disso, o uso de umidificadores domiciliares pode prevenir a formação de crostas. A doença do refluxo gastroesofágico também deverá ser tratada nesses pacientes.

## Terapia do acometimento de artéria pulmonar

O acometimento da artéria pulmonar na forma de aneurismas é visto principalmente na doença de Behçet e representa uma manifestação muito grave com alto índice de mortalidade.<sup>16</sup> O tratamento dos aneurismas pulmonares é principalmente com imunossupressores. A cirurgia acarreta um alto risco de mortalidade. O reconhecimento precoce e o uso intensivo de imunossupressores com pulsos mensais de ciclofosfamida e doses elevadas de corticoides mudaram o prognóstico dos pacientes com aneurisma da artéria pulmonar. O tratamento recomendado é por mínimo de dois anos de ciclofosfamida seguido de azatioprina.<sup>17</sup>

## Referências

1. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, Hauser T, Hellmich B, Jayne D, Kallenberg CG, Merkel PA, Raspe H, Salvarani C, Scott DG, Stegeman C, Watts R, Westman K, Witter J, Yazici H, Luqmani R; European Vasculitis Study Group. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Mar;68(3):310-7.
2. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JW, Feighery C, Gregorini G, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005;52:2461-9.
3. De Groot K, Harper L, Jayne D, Suarez L, Gregorini G, Gross W, et al.; EUVAS (European Vasculitis Study Group) (2009) Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis a randomized trial. *Ann Intern Med* 150:670-680.
4. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O, Thibault N, Casassus P. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1996;75(1):17.
5. Moosig F, Bremer JP, Hellmich B, Holle JU, Holl-Ulrich K, Laudien M, Matthis C, Metzler C, Nölle B, Richardt G, Gross WL. A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg-Strauss, EGPA): monocentric experiences in 150 patients. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun;72(6):1011-7
6. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, Mirapeix E, Savage CO, Sinico RA, Stegeman CA, Westman KW, van der Woude FJ, de Lind van Wijngaarden RA, Pusey CD; European Vasculitis Study Group. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Jul;18(7):2180-8.
7. Holle JU, Gross WL, Latza U, Nölle B, Ambrosch P, Heller M, Fertmann R, Reinhold-Keller E. Improved outcome in 445 patients with Wegener's granulomatosis in a German vasculitis center over four decades. *Arthritis Rheum*. 2011 Jan;63(1):257-66.
8. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, Kallenberg CG, St Clair EW, Turkiewicz A, Tchao NK, Webber L, Ding L, Sejismundo LP, Mieras K, Weitzkamp D, Ikle D, Seyfert-Margolis V, Mueller M, Brunetta P, Allen NB, Fervenza FC, Geetha D, Keogh KA, Kissin EY, Monach PA, Peikert T, Stegeman C, Ytterberg SR, Specks U; RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010 Jul 15;363(3):221-32.
9. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, Savage CO, Segelmark M, Tesar V, van Paassen P, Walsh D, Walsh M, Westman K, Jayne DR; European Vasculitis Study Group. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med*. 2010 Jul 15;363(3):211-20.
10. Alam DS, Seth R, Sindwani R, Woodson EA, Rajasekaran K. Upper airway manifestations of granulomatosis with polyangiitis. *Cleve Clin J Med*. 2012 Nov;79 Suppl 3:S16-21.
11. Langford CA, Sneller MC, Hallahan CW, et al. Clinical features and therapeutic management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1996;39(10):1754-60.
12. Screamon NJ, Sivasothy P, Flower CD, et al. Tracheal involvement in Wegener's granulomatosis: evaluation using spiral CT. *Clin Radiol* 1998;53(11):809-15.
13. Guerrero M, Gall E, Tilahun E, et al. Wegener's granulomatosis presenting as subglottic stenosis. *J Clin Rheumatol* 2001;7(2):91-6.
14. Polychronopoulos VS, Prakash UB, Golbin JM, Edell ES, Specks U. Airway involvement in Wegener's granulomatosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007 Nov;33(4):755-75, vi.
15. Pagnoux C, Wolter NE. Vasculitis of the upper airways. *Swiss Med Wkly*. 2012 Mar 19;142:w13541.
16. Yazici H, Esen F. Mortality in Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 Sep-Oct;26(5 Suppl 51):S138-40. Review.
17. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, Houman MH, Kötter I, Olivieri I, Salvarani C, Sfikakis PP, Siva A, Stanford MR, Stübiger N, Yurdakul S, Yazici H. Management of Behçet disease: a systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis*. 2009 Oct;68(10):1528-34. doi: 10.1136/ard.2008.087957. Epub 2008 Apr 17. Review.)