

**Artigo****Situações Especiais nas Vasculites Pulmonares***Luiz Paulo Pinheiro Loivos<sup>1,2</sup>***Resumo**

A extensa rede vascular pulmonar e brônquica, associada à grande quantidade de células imunocompetentes, torna os pulmões importante alvo de vasculites imunomediadas. O envolvimento destes vasos sanguíneos pode provocar qualquer sintoma respiratório, dependendo do tipo, local e extensão da lesão no sistema vascular respiratório. Algumas situações ameaçadoras da vida podem resultar, abrindo ou acompanhando o quadro destas patologias e, se não prontamente identificadas e tratadas, podem resultar em risco elevado de morbimortalidade. Destacamos duas destas condições especiais - estenoses de grandes vias aéreas e hemorragia alveolar difusa - e descrevemos seus aspectos fisiopatológicos, clínicos e terapêuticos.

Palavras-chave: pulmonares vasculites; estenose traqueal; hemorragia alveolar difusa

**Abstract**

The extensive pulmonary and bronchial vascular system, associated to large amount of immunocompetent cells, makes the respiratory system an important target of immune mediated vasculitis. These blood vessels involvement can cause any respiratory symptoms, depending on the type, location, and degree of lesion in the pulmonary vascular system. Some life-threatening conditions may ensue, opening or following the course of those diseases and, if not identified and treated promptly, result in increased risk of morbidity and mortality. We highlight two of those special situations: large airway stenosis and diffuse alveolar hemorrhage, describing their pathophysiological, clinical and therapeutic aspects.

Key-words: pulmonary vasculitis; tracheal stenosis; diffuse alveolar hemorrhage

1 - Médico Pneumologista do Instituto de Doenças do Tórax / Universidade Federal do Rio de Janeiro

2 - Médico Pneumologista do Hospital Quinta D'Or

**Endereço para correspondência:** Rua da Lapa, 120/301. Lapa. Rio de Janeiro, RJ. CEP 20021-180

**Email:** lploivos@uninet.com.br

## Introdução

Virtualmente, todo o débito cardíaco atravessa o sistema arterial pulmonar de baixa pressão, em seu propósito de oxigenação do sangue nos capilares pulmonares. As artérias brônquicas, por outro lado, caracterizadas por pressões mais elevadas, porém com débito muito menor, fornecem suprimento para as vias aéreas, hilos pulmonares, pleura visceral e algumas porções do mediastino. Esta extensa rede vascular, associada à grande quantidade de células imunocompetentes, torna os pulmões importante alvo das vasculites.

O envolvimento deste amplo sistema de vasos pode causar qualquer sintoma respiratório, dependendo do local afetado e/ou da área suprida pelo vaso acometido (1-2). Os sinais e sintomas apresentados serão consequentes à isquemia e/ou sangramento do território acometido. A isquemia será decorrente da inflamação da parede do vaso e a consequente redução de sua luz, com hipoperfusão do tecido adjacente. O sangramento ocorrerá em resposta à ruptura da parede do vaso e/ou dos aneurismas formados após o processo de reparação, ou ainda, decorrente do processo de capilarite pulmonar (3-4).

No contexto das vasculites pulmonares, situações especiais serão aquelas manifestações clínicas decorrentes de condições agudas ou sub-agudas, que podem abrir ou acompanhar o quadro da vasculite e que, se não prontamente identificadas e tratadas, podem resultar em risco elevado de morbi-mortalidade. Selecionamos 2 condições especiais, que descrevemos a seguir:

- ESTENOSES DE GRANDES VIAS AÉREAS
- HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA.

As vasculites envolvendo o trato respiratório mais frequentemente associadas às condições descritas são aquelas de pequenos vasos associadas aos auto-anticorpos anti-citoplasma dos neutrófilos (ANCA), que são a Poliangiite Granulomatosa (Granulomatose de Wegener), Poliangiite Microscópica e Poliangiite Granulomatosa Eosinofílica (Síndrome de Churg-Strauss).

## Acometimento de Grandes Vias Aéreas – Estenose Subglótica e Traqueal

O envolvimento de grandes vias aéreas pode estar presente nos pacientes com vasculites pulmonares, provocando rouquidão, tosse, dispneia, estridor ou sibilância. Estes sintomas podem estar acompanhados por sinais clínicos de estenose sub-glótica ou traqueal. Os sintomas dependem da localização da estenose, da presença de distorção das vias aéreas e da existência de co-morbidades torácicas. Geralmente os pacientes queixam-se de

dispneia aos esforços, que pode evoluir para o repouso. À ausculta pulmonar, a ocorrência de sibilos monofônicos, especialmente unilaterais, pode sugerir obstrução distal à carina principal, enquanto a presença de estridores apontam para obstrução traqueal ou sub-glótica (5). O principal determinante da gravidade do acometimento das vias aéreas é o comprometimento da oxigenação e da ventilação. Pacientes com obstruções menos intensas são geralmente assintomáticos, podendo se agravar se o processo inflamatório e/ou a presença de secreções aumentar o grau de obstrução, condição que pode ser confundida com exacerbação de asma ou DPOC (6).

A Poliangiite Granulomatosa tem uma prevalência de 25 a 160 casos por 1 milhão de habitantes e suas manifestações radiológicas principais são nódulos pulmonares, que, na maior parte dos casos é bilateral e em 50% deles apresenta cavitações. A doença é a principal responsável pelo acometimento de grandes vias aéreas dentro do grupo das vasculites pulmonares, sendo a estenose a manifestação mais grave do acometimento torácico. Ela é mais comum na localização subglótica, observada de 15 a 25% dos casos, seguida da estenose traqueal, em 3 a 7% dos pacientes (média de acometimento da árvore traqueobrônquica: 15 a 30% dos pacientes). A patogenia da estenose permanece desconhecida, mas acredita-se que seja de natureza auto-imune, em que o processo inflamatório atue como um estímulo, levando a progressão de uma irritação local à escarificação e, posteriormente, ao estreitamento fibrótico do órgão. O processo parece se iniciar pelo acometimento circunferencial do órgão, com friabilidade da mucosa, seguida de ulceração e, finalmente, fibrose progressiva. As estenoses podem ocorrer durante a atividade inflamatória sistêmica da doença, mas também podem estar presentes independentemente desta (7). Estes quadros demandam diagnóstico e tratamento precoces em função da progressão da obstrução das vias aéreas.

## Investigação

### Testes de Função Pulmonar

A análise da curva fluxo-volume pode contribuir para o diagnóstico de obstrução das vias aéreas. Tendo em vista que as vias aéreas intra-torácicas estão expostas à pressão intra-pleural, as estenoses nesta topografia - por exemplo na região inferior da traqueia - provocarão achatamento na curva expiratória, decorrente do agravamento da obstrução ao fluxo aéreo pelo aumento da pressão pleural nesta fase da respiração. Por outro lado, a presença de estenoses nas vias aéreas extra-torácicas - exemplo: sub-glóticas - resultarão em achatamento na curva inspiratória, quando a demanda pela entrada

de ar não tem o auxílio da pressão pleural negativa que contribui para a abertura das vias aéreas intra-torácicas mas não das extra-torácicas. Desta forma, na curva fluxo-volume, a observação de um platô na curva expiratória aponta para a presença de obstrução intra-torácica, assim como um platô na curva inspiratória representa obstrução nas vias aéreas extra-torácicas (8). Dada a elevada incidência de envolvimento da árvore traqueobrônquica pela Poliangiite Granulomatosa, recomenda-se que os pacientes com queixas respiratórias realizem provas funcionais pulmonares rotineiramente, com análise das alças inspiratórias e expiratórias da curva-fluxo volume, como parte da investigação diagnóstica.

### Exames de imagem

A Tomografia Computadorizada (TC) de tórax é o exame de imagem mais preciso para o diagnóstico de estenoses de grandes vias aéreas, identificando sua localização, características e extensão, além de permitir avaliar a patência da via aérea e a anatomia vascular na topografia da lesão. Quando as estenoses são visualizadas nos cortes transversais da TC, é possível avaliar se elas são circunferenciais ou incompletas. A TC de tórax também permite identificar a presença de outras pneumopatias associadas. Além disto, a “broncoscopia virtual” - imagem construída após o processamento das imagens adquiridas na TC sem carga adicional de radiação - fornece imagem que simula os exames endoscópicos ampliando a capacidade de investigação da árvore brônquica, incluindo outros segmentos que também podem estar acometidos, como os brônquios lobares (9).

### Broncoscopia

Broncoscopia flexível é utilizada na investigação diagnóstica das patologias traqueais. O diagnóstico histopatológico da estenose, visando a identificação de sua etiologia, geralmente é obtido através de biópsia do tecido respiratório através da broncofibroscopia, que pode demonstrar vasculite com necrose e granulomas (às vezes identifica-se apenas tecido de granulação inespecífico, sem sinais de vasculite). No entanto, a broncofibroscopia apresenta risco de obstrução completa da via aérea por edema ou hemorragia proximal. Broncoscopia rígida também pode ser indicada na avaliação das lesões estenóticas da traqueia, com vantagens do melhor controle da via aérea, reduzindo o risco de sangramento e permitindo melhor ventilação durante o procedimento. A broncoscopia também tem um papel importante no tratamento, como pode se ver abaixo (10).

## Tratamento

O tratamento se baseia na abordagem da doença de base - vasculites pulmonares - e medidas direcionadas à estenose. O acometimento da árvore traqueobrônquica pela Poliangiite Granulomatosa geralmente apresenta um curso independente das outras manifestações da doença. Com exceção dos raros casos em que o paciente se apresenta com estenoses muito graves, ameaçadoras à vida, e que necessitam de traqueostomia de urgência, as lesões de via aérea não devem ser tratadas inicialmente por cirurgia, podendo ser utilizados procedimentos endoscópicos com bons resultados. A broncoscopia intervencionista inclui, dentro das opções terapêuticas, a dilatação da via aérea, destruição local de tecido estenótico e a colocação de stents na via aérea. Em alguns casos, especialmente aqueles com obstrução significativa – redução de mais de 50% da luz do órgão – podem ser realizados procedimentos combinados, como a injeção de corticosteroides na lesão (metil-prednisolona em dose total, variando de 40 a 120mg em até 4 aplicações nos 4 quadrantes do anel estenótico), com resultados satisfatórios em até 75% dos casos. A broncoscopia intervencionista não impede a possibilidade de cirurgia torácica futura, podendo, inclusive, melhorar a condição clínica e ventilatória do paciente para esta intervenção. No entanto, apenas nos casos de exceção, como aqueles com recidiva da estenose após tratamento endoscópico são encaminhados para ressecção cirúrgica do segmento estenosado. A complicação mais frequente da ressecção e reconstrução traqueal é a formação de tecido de granulação no local da anastomose (10)

## Acometimento do Parênquima Pulmonar – Hemorragia Alveolar Difusa

A origem mais comum de hemoptise é a via aérea, mas sangramento pode ser decorrente do acometimento do parênquima ou dos vasos pulmonares. As hemorragias originadas na microvasculatura pulmonar (arteríolas, capilares e vênulas) são designadas como hemorragia alveolar, hemorragia intraparenquimatosa pulmonar ou hemorragia pulmonar. A hemorragia alveolar difusa, caracterizada pelo amplo extravasamento de hemácias para os espaços alveolares, está associada à ruptura da membrana basal do alvéolo e do capilar pulmonar. A apresentação clínica é muito variável, indo desde pacientes assintomáticos com anormalidades apenas radiológicas,

até quadros de insuficiência respiratória. A maioria dos pacientes apresenta graus variáveis de hemoptise, mas esta pode estar ausente em até um terço dos casos. Clinicamente, a hemorragia alveolar apresenta-se como dispneia (25 a 100% dos casos), tosse, hipoxemia, aumento do gradiente alvéolo-arterial, febre, dor torácica (20 a 30%), anemia e imagem radiológica de infiltrado alvéolo-intersticial (80 a 100% dos casos). Capilarite pulmonar é o principal achado histológico obtido na biópsia pulmonar destes pacientes e se caracteriza por infiltrado neutrofílico no interstício pulmonar, com grande parte destas células em apoptose, resultando em espessamento do espaço intersticial formado por edema, fibrina e neutrófilos íntegros e fragmentados. Este processo leva à necrose fibrinoide, lesando a membrana basal dos capilares alveolares e permitindo o extravasamento de fibrina, neutrófilos e, principalmente, hemácias para a luz alveolar, caracterizando a hemorragia alveolar. Na maioria dos casos, não se conhece o estímulo inicial para o acúmulo de neutrófilos no espaço alveolar (11).

## Investigação

### Exames laboratoriais

Têm por objetivo o diagnóstico etiológico da hemorragia e a avaliação da gravidade do quadro. Estes incluem: hemograma completo (demonstrando anemia/redução dos valores da hemoglobina proporcional à perda sanguínea), estudos da coagulação, dosagem de escórias nitrogenadas, nível sérico de p-ANCA e c-ANCA por imunofluorescência indireta e dos antígenos específicos PR3- e MPO-ANCA, anticorpos anti-membrana basal glomerular, fator antinuclear (FAN), anticorpo peptídeo anti-cíclico citrulinado (Anti-CCP), fator reumatoide, anticorpos antifosfolípido, creatino-quinase (CPK) e avaliação do sedimento urinário (12).

### Provas de Função Pulmonar

Uma transitória elevação na Capacidade de Difusão do Monóxido de Carbono (DLCO) decorrente do aumento da captação do monóxido de carbono pelo sangue extra-vascular tem sido observada nestes pacientes. Contudo, devido à apresentação aguda, à gravidade geralmente relacionada ao quadro e à ausência de valores prévios para comparação, a medida da DLCO não é rotineiramente realizada em pacientes com suspeita de hemorragia alveolar difusa (12).

### Exames de Imagem

Os achados mais comuns, à radiologia convencional, da hemorragia alveolar associada a vasculites pulmonares são áreas de preenchimento alveolar bilaterais,

caracterizadas como consolidações. Excepcionalmente, a radiologia convencional pode não mostrar alterações significativas, ficando as alterações visíveis apenas à tomografia computadorizada. Os padrões típicos de imagem à TC de tórax são áreas focais ou difusas de infiltrados em vidro fosco e/ou consolidações, como consequência do preenchimento alveolar. No entanto, os achados radiológicos e/ou tomográficos são inespecíficos e sujeitos a modificações ao longo do curso da doença. Após a cessação da hemorragia, as imagens se resolvem em alguns dias a semanas. Durante a resolução – geralmente mais lenta do que a observada nos processos decorrentes de edema pulmonar mas mais rápida do que a observada nos quadros infecciosos ou inflamatórios – pode se observar o padrão de perfusão em mosaico, associado ao espessamento dos septos interlobulares (13).

### Broncoscopia

Em função da natureza inespecífica do quadro clínico-radiológico das vasculites pulmonares, broncoscopia com lavado broncoalveolar (LBA) é frequentemente indicada para o diagnóstico da hemorragia alveolar difusa. O propósito do exame é confirmar a presença de sangue nos espaços alveolares, investigar outras fontes de sangramento e excluir infecções. A presença de sangue nos alvéolos provoca uma aparência hemorrágica em alíquotas sucessivas do LBA. A análise citológica do LBA na hemorragia alveolar difusa revela a presença de mais de 20% de macrófagos alveolares preenchidos por hemossiderina (14).

Dependendo do estudo, até 30% dos pacientes com hemoptise não apresentam causa identificada após avaliação cuidadosa, incluindo broncoscopia. Estes pacientes são classificados como portadores de hemoptise criptogênica ou idiopática. Parte destes pacientes pode apresentar vasculites e este diagnóstico deve ser buscado em situações em que a causa do sangramento não é clara (15). É importante a realização de ecocardiograma para avaliar a presença de doença da válvula mitral, como causa – independente ou associada a outras patologias □ de hemorragia alveolar nestes pacientes.

## Tratamento

A conduta na fase aguda da hemorragia alveolar inclui tratamento intensivo, incluindo suporte ventilatório invasivo dependendo da gravidade do caso. Distúrbios associados da coagulação devem ser investigados e corrigidos.

Metilprednisolona pode ser utilizada em altas doses, visando o controle rápido da atividade inflamatória que caracteriza as hemorragias alveolares imuno-media-

das, em função da alta mortalidade associada a estes quadros.

Plasmaferese representa outra modalidade terapêutica, indicada para os casos de hemorragia alveolar associada à insuficiência respiratória hipoxêmica com necessidade de reposição de oxigênio em altos fluxos ou ventilação mecânica, de acordo com a American Society for Apheresis, devendo ser realizada diariamente ou em dias alternados por 14 dias (16).

## Situações Especiais – Tratamento

Além do tratamento de cada uma das situações especiais descritas, é fundamental o tratamento da vasculite, geralmente associada ao ANCA - as mais frequentemente relacionadas ao acometimento pulmonar. O tratamento é estratificado com base na atividade da doença e a avaliação de sua extensão e severidade.

## Conclusão

As vasculites com acometimento pulmonar representam um grupo de patologias pouco comuns, mas que podem acometer diversas estruturas do trato respiratório, provocando sinais e sintomas variados e inespecíficos, alguns graves e potencialmente ameaçadores à vida. Casos de estenoses de grandes vias aéreas e hemorragia alveolar difusa podem ser manifestações deste grupo de vasculites e seu reconhecimento e tratamento, além da abordagem de suas consequências, pode contribuir para uma melhor evolução clínica do paciente.

## Referências

- Fauci AS, Haynes BF, Katz P. The spectrum of vasculitis: clinical, pathologic, immunologic, and therapeutic considerations. *Ann Intern Med.* 1978;89(5 Part 1):660-76.
- Queluz THAT, Freire BFA. Vasculites pulmonares. In: Cukier A, Nakatani J, Morrone N, editores. *Atualização e reciclagem: pneumologia.* São Paulo: Atheneu; 1998. v.2. p.328-35.
- Consenso Brasileiro sobre Vasculites Pulmonares. *Jornal de Pneumologia* 2005 Jan/Fev; vol 31 – Suplemento 1
- Fisbain GA et al. Lung vasculitis and alveolar hemorrhage. *Rev Prat* 2008 Mar 15; 58 (5): 492-8
- Screaton NJ, Sivasothy P, Flower CD, Lockwood CM. Tracheal involvement in Wegener's granulomatosis: evaluation using spiral CT. *Clin Radiol* 1998; 53:809.
- Taylor SC, Clayburgh DR, Rosenbaum JT, Schindler JS. Clinical manifestations and treatment of idiopathic and Wegener granulomatosis-associated subglottic stenosis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 139:76.
- Gómez-Gómez et al. Pulmonary manifestations of granulomatosis with polyangiite. *Reumatol Clin* 2014 Feb 13
- Verbanck S, de Keukeleire T et al. Detecting upper airway obstruction in patients with tracheal stenosis. *J Appl Physiol* (1985). 2010 Jul;109(1):47-52
- Castañer et al. Imaging finding in pulmonary vasculitis. *Semin Ultrasound CT MR* 2012 Dec; 33(6) 567-79
- Bacon JL, Patterson CM, Madden BP. 8. Indications and interventional options for non-resectable tracheal stenosis. *J Thorac Dis.* 2014 Mar;6(3):258-270.
- Fishbein GA, Fishbein MC. Lung vasculitis and alveolar hemorrhage: pathology. *Semin Respir Crit Care Med* 2011 Jun; 32(3): 254-63
- Krause M, Cartin-Ceba R et al. Update on Diffuse Alveolar Hemorrhage and Pulmonary Vasculitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* Nov 2012; 32(4): 587-600
- Castañer E1, Alguersuari A. et al. When to suspect pulmonary vasculitis: radiologic and clinical clues. *Radiographics.* 2010 Jan;30(1):33-53
- Maldonado F1, Parambil JG, Yi ES, Decker PA, Ryu JH. Haemosiderin-laden macrophages in the bronchoalveolar lavage fluid of patients with diffuse alveolar damage. *Eur Respir J.* 2009 Jun;33(6):1361-6
- Savale L, Parrot A, Khalil A, et al. Cryptogenic hemoptysis: from a benign to a life-threatening pathologic vascular condition. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:1181.
- Szczepiorkowski ZM1, Winters JL et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice--evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher.* 2010;25(3):83-177