

**Editorial** Editorial

**Mais um desafio**

*Ana Paula Santos* ..... 1

**Em nome da SOPTERJ**

*Cláudia Henrique da Costa* ..... 2

**Pelo Editor**

*João G. Pantoja* ..... 3

**Artigo de Revisão** Review Article

**Vasculites Pulmonares para o pneumologista: Uma “cartilha” introdutória**

*João G. Pantoja* ..... 4

**Classificação e clínica das Vasculites Pulmonares**

*Rodrigo C Gaudio, Manuella L. G. Ochtrup, Ana Beatriz S. Bacchiega* ..... 9

**Avaliação radiológica das Vasculites Pulmonares**

*Güis Saint-Martin Astacio* ..... 15

**Vasculites Pulmonares: Achados Morfológicos e Diagnóstico Diferencial**

*Alessandra F. Nascimento* ..... 22

**Abordagem terapêutica das Vasculites Pulmonares**

*Larissa Aniceto, Ana Beatriz S. Bacchiega, Manuella L. G. Ochtrup* ..... 27

**Situações especiais nas Vasculites Pulmonares**

*Luiz Paulo Loivos* ..... 32

**Instruções para autores** Instructions for authors ..... 37

A **Pulmão RJ** tem por missão fazer prospecção, promover e divulgar trabalhos científicos e educativos para médicos, pesquisadores, professores, estudantes e demais partes interessadas, visando contribuir para a pesquisa e o desenvolvimento das melhores práticas médicas relacionadas ao tórax, com ênfase na pneumologia, no Brasil e no Mundo, por meio da distribuição trimestral de uma revista criativa e inovadora que reúne a opinião e a experiência dos mais competentes profissionais e entidades correlatas.

## DIRETORIA DA SOPTERJ – BIÊNIO 2014/2015

**Presidente:**

Domenico Capone

**Vice-Presidente:**

Gilmar Alves Zonzin

**Vice-Pres. Capital e Baixada Fluminense:**

Maria das Graças Basilio Rios

**Vice-Pres. Niterói e Região dos Lagos:**

Cyro Teixeira da Silva

**Vice-Pres. Região Serrana:**

André da Costa Furtado

**Vice-Pres. Região Norte:**

Luiz Guilherme Ferreira

**Vice-Pres. Região Sul:**

Selma de Oliveira Varela

**Secretário Geral:**

Thiago Thomaz Mafort

**Secretário Adjunto:**

Raphael Zenatti Monteiro da Silva

**Secretário de Assuntos Científicos:**

Eduardo Pamplona Bethlem

**Secretário de Divulgação:**

Jorge Eduardo Pio

**Tesoureiro:**

Valmir Sangalli Lucas

**Presidente do Conselho Deliberativo:**

Luiz Paulo Loivos

**Conselho Fiscal:**

Arnaldo José Noronha Filho

Margareth Gomes Pio

Helio Ribeiro Siqueira

**Departamentos:****Broncoscopia:** Denis Muniz Ferraz**Cirurgia Torácica:** Gustavo Modesto Leal**Defesa Profissional:** Sonia Regina da Silva Carvalho**Edição (Revista Pulmão RJ):** Ana Paula Santos**Pneumologia Pediátrica:** Monica Firmida**Comissões:****Asma:** Carlos Leonardo Pessoa**Câncer de Pulmão:** Marcos Eduardo Machado Paschoal**Doenças Intersticiais:** Claudia Henrique da Costa**Doenças da Pleura:** Joeber Bernardo Soares de Souza**Doenças Ocupacionais:** Luiz Carlos Correa Alves**DPOC:** Alexandre Pinto Cardoso**Educação Médica Continuada:** Paulo Cesar Oliveira**Fisiopatologia:** Agnaldo José Lopes**Imagem:** Ana Celia Baptista Koifmann**Infecção:** Miguel Abdon Aidé**Patologia Respiratória do Sono:** Anamelia Costa Faria**Residência Médica:** Eucir Rabelo**Tabagismo:** Alexandre Milagres**Tuberculose:** Jorge Luiz da Rocha**Terapia Intensiva:** Gustavo Freitas Nobre**Hipertensão Pulmonar:** Silvana Romano**SOPTERJ**

Rua da Lapa, 120 – Grupos 301/302

Centro Rio de Janeiro RJ 20021-180

Fax: (21) 3852-3677

Email: [sopsterj@rjnet.com.br](mailto:sopsterj@rjnet.com.br)Site: [www.sopsterj.com.br](http://www.sopsterj.com.br)**Diagramação e arte:**

Caíque Nunes

[caiquenunes@gmail.com](mailto:caiquenunes@gmail.com)

## EXPEDIENTE

### Editora Chefe

**Ana Paula Santos**

MD, MSc – Médica do HUPE/UERJ

### Editores Adjuntos

**Denise Duprat Neves** - MD, PhD, Unirio

**Bernardo Henrique Ferraz Maranhão** - MD, MSc, Unirio

**Cyro Teixeira da Silva Junior** - MD, PhD, UFF

**Jorge Luiz da Rocha** - MD, HESM

**Luis Paulo Loivos** - MD, MS, UFRJ

**Marcus Barreto Conde** - MD, PhD, UFRJ

**Pierre d'Almeida Telles Filho** - MD, HERJ

**Rafael de Castro Martins** - MD, PUC/RIO

### Conselho Editorial

**Adalberto Sperb Rubin** - MD, PhD

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - RS

**Alexandre Pinto Cardoso** - MD, PhD

Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

**Antonio Monteiro da Silva Chibante** - MD, PhD

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - RJ

**Antonio Ruffino Neto** - MD, PhD

Universidade São Paulo e Faculdade de Medicina de Riberão Preto - SP

**Antonio Segorbe Luis** - MD

Presidente da Sociedade Portuguesa de Pneumologia - PT

**Ashley Woodcock** - MD

University of Manchester and South Manchester University Hospital - UK

**Carlos Alberto de Barros Franco** - MD

Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro - RJ

**Clemax Sant'Anna** - MD, PhD

Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira da Universidade Federal do

Rio de Janeiro - RJ

**Clóvis Botelho** - MD, PhD

Universidade Federal do Mato Grosso - MT

**Domenico Capone** - MD, PhD

Universidade do Estado do Rio de Janeiro - RJ

**Edson Marchiori** - MD, PhD

Univ. Federal do Rio de Janeiro e Univ. Federal Fluminense - RJ

**Eduardo Pamplona Betlhem** - MD, PhD

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - RJ

**Elizabeth Giestal de Araujo** - MD, PhD

Universidade Federal Fluminense - RJ

**Emílio Pizzichini** - MD, PhD

Universidade Federal de Santa Catarina e Global Initiative for Asthma - SC

**Giovanni Antonio Marsico** - MD, PhD

Hospital Geral do Andaraí (MS) e Instituto de Doenças do Tórax (UFRJ)

**Helio Ribeiro de Siqueira** - MD, MS

Universidade do Estado do Rio de Janeiro - RJ

**Hermano Albuquerque de Castro** - MD, PhD

Escola Nacional de Saúde Pública da FIOCRUZ - RJ

**Hisbello da Silva Campos** - MD, PhD

Centro de Referência Prof. Hélio Fraga - Ministério da Saúde - RJ

**Hugo Goulart de Oliveira** - MD, PhD

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - RS

**José Dirceu Ribeiro** - MD, PhD

Universidade Estadual de Campinas - SP

**José Manoel Jansen** - MD, PhD

Universidade do Estado do Rio de Janeiro - RJ

**José Roberto Jardim** - MD, PhD

Universidade Federal de São Paulo - SP

**José Roberto Lapa e Silva** - MD, PhD

Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

**Julio Abreu Oliveira** - MD, PhD

Universidade Federal de Juiz de Fora - MG

**Leila John Marques Steidle** - MD, PhD

Universidade Federal de Santa Catarina - SC

**Lúcia Helena Messias Sales** - MD, PhD

Universidade Federal do Pará - PA

**Marcelo Chalhoub Coelho Lima** - MD, PhD

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - BA

**Margareth Pretti Dalcolmo** - MD, PhD

Centro de Referência Prof. Hélio Fraga - Ministério da Saúde - RJ

**Martyn Partridge** - MD, FRCP

Imperial College London and NHLI Division - UK

**Mauro Musa Zamboni** - MD, MS

Instituto Nacional do Câncer - RJ

**Miguel Abidon Aidé** - MD, PhD

Universidade Federal Fluminense - RJ

**Miguel Aiub Hijjar** - MD

Centro de Referência Prof. Hélio Fraga - Ministério da Saúde - RJ

**Nelson Rosário Filho** - MD, PhD

Universidade Federal do Paraná - PR

**Paulo Augusto Camargos** - MD, PhD

Universidade Federal de Minas Gerais - MG

**Peter John Barnes** - MD, PhD

National Heart and Lung Institute and at Imperial College - UK

**Renato Sotto-Maior** - MD

Hospital de Santa Maria - PT

**Robert J. Meyer** - MD, FACP, FCCP

United States Food and Drug Administration - USA

**Ricardo Marques Dias** - MD, PhD

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - RJ

**Rodolfo Acatauassú Nunes** - MD, PhD

Universidade do Estado do Rio de Janeiro

**Rogério Rufino** - MD, PhD

Univ. do Estado do Rio de Janeiro e National Heart and Lung Institute - UK

**Rui Haddad** - MD, PhD

Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

**Saulo Maia Davila Melo** - MD

Universidade Federal de Sergipe - SE

**Sergio Menna Barreto** - MD, PhD

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - RS

**Sidney Stuart Braman** - MD

Brown Medical School, Rhode Island Hospital, US

**Stephen Townley Holgate** - MD, FRCPPath

Southampton General Hospital - UK

**Suzanne Hurd** - PhD

Global Initiative for Asthma (GINA) and for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) - USA

**Thais Mauad** - MD, PhD

Universidade de São Paulo - SP

**Vera Luiza Capellozzi** - MD, PhD

Universidade de São Paulo - SP

## Mais um desafio...

*Ana Paula Santos*

O segundo número de 2014 da Pulmão RJ traz como tema uma entidade nosológica desafiadora: as Vasculites Pulmonares. Serem classificadas como doenças raras, multissistêmicas, de diagnóstico muitas vezes confuso e tardio, associados a uma terapêutica agressiva, tornam o assunto de extrema importância.

Nesta revista, conseguimos reunir especialistas essenciais na condução multidisciplinar desta doença. Pneumologistas, reumatologistas, radiologistas e patologistas irão "costurar" informações e dados que permitirão uma troca de posições: as vasculites nos desafiam ou nós desafiamos as vasculites?

Bom aprendizado!

Sempre agradecida,

*Ana Paula Santos*

Editora-Chefe – Pulmão RJ

Em nome da SOPTERJ

*Cláudia Henrique Costa*

Caros sócios,

As vasculites pulmonares englobam doenças com características clínicas variadas, mas que apresentam em comum a presença de inflamação nos vasos pulmonares. A suspeita diagnóstica e o posterior reconhecimento de cada entidade são fundamentais para se alcançar o tratamento adequado para cada paciente. Este número da Pulmão RJ engloba artigos de revisão atualizados que, sem dúvida, irão contribuir para a renovação dos conhecimentos na área destas doenças raras, porém implacáveis. Logo no primeiro artigo os autores apresentam o tema de forma didática para o pneumologista. Posteriormente, o leitor pode adquirir ou atualizar seus conhecimentos com relação à classificação, às manifestações clínicas, aos aspectos radiográficos e morfológicos. O tratamento é abordado em um único artigo, facilitando o entendimento das semelhanças entre as vasculites apresentadas. Finalmente, este volume é fechado com a apresentação de algumas situações especiais. Trata-se de um trabalho feito por especialistas com experiência na área que vale a pena ser conferido.

Boa leitura!

*Cláudia Henrique Costa*

Chefe da Comissão de Doenças Intersticiais - SOPTERJ

**Pelo Editor***João G. Pantoja*

Vasculites são doenças sistêmicas incomuns a raras, mas que frequentemente acometem o sistema respiratório, tanto pela sua diversidade antigênica, quanto pela exuberância de vasos sanguíneos necessários para concluir sua atividade principal, as trocas gasosas. Pela sua infrequência, dificilmente são prontamente reconhecidas e isto impacta negativamente nossa capacidade de minimizar a resultante morbimortalidade. Reconhecimento de cenários clínicos específicos, o uso de modernos métodos diagnósticos (incluindo imagem, laboratório e patologia) e recentes avanços terapêuticos estão modificando favoravelmente o horizonte nestes processos patológicos. A revista Pulmão RJ se propôs a discutir estas importantes doenças, com intuito de aumentar a sua visibilidade e identificação pelo pneumologista praticante e informar, de forma objetiva, os avanços e dilemas na área. Tive a honra de receber o convite da Editoria da revista para formar um time multidisciplinar de profissionais tarimbados da Medicina Carioca, e a incumbência de direcioná-los na execução deste número. Todos nós aprendemos ainda mais com a confecção deste exemplar e esperamos contribuir também para o seu aprendizado nestes tópicos.

*"Learn from yesterday, live for today, hope for tomorrow.  
The important thing is not to stop questioning."  
Albert Einstein, German-born Swiss-American physicist*

*João G. Pantoja*

Coordenador de Pneumologia Rede D' Or – São Luiz

Artigo

## Vasculites Pulmonares para o Pneumologista: Uma "Cartilha" Introdutória

João G. Pantoja<sup>1</sup>, 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 antineutrofílico 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 (imunoabsorção 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<br>60% sensibilidade para doença limitada ao tórax<br>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. Manuella 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

## Classificação e clínica das vasculites pulmonares

Rodrigo C Gaudio<sup>1</sup>, Manuella Lima Gomes Ochdrop<sup>2</sup>, Ana Beatriz Santos Bacchiega<sup>2</sup>

### Resumo

As vasculites sistêmicas são doenças raras e heterogêneas que acometem diferentes sistemas. A gravidade da manifestação clínica depende do tamanho, local e extensão do comprometimento do leito vascular. O reconhecimento das manifestações clínicas por diferentes especialidades médicas permite o diagnóstico e o tratamento precoce, interferindo decisivamente no prognóstico. Muitas dessas doenças acometem o trato respiratório e o pneumologista é, com frequência, o especialista envolvido na propedêutica inicial. É importante conhecer as formas de classificação desenvolvidas na tentativa de categorizar as vasculites. O presente artigo propõe-se a rever tais classificações, assim como as doenças que acometem o trato respiratório e os possíveis diagnósticos diferenciais que costumam mimetizar as vasculites. Destacamos que o acometimento pulmonar ocorre principalmente nas 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). A respeito dos critérios classificatórios do *American College of Rheumatology* (ACR), reforçamos que servem para nomear e classificar a vasculite previamente documentada, mas não incluem o exame de ANCA e apresentam restrições em separar pacientes com GPA e MPA.

Descritores: anticorpos anticitoplasma de neutrófilos, classificação, diagnóstico diferencial.

### Summary

Systemic vasculitis are rare and heterogeneous diseases that affect different systems. The severity of clinical manifestation depends on the size, location and distribution of vessel involvement. The prompt recognition of the clinical manifestations allows early diagnosis and treatment, improving the prognosis. There are many vasculitis that affect the respiratory tract, therefore the pulmonologist is often a specialist involved in the initial workup. It is important to know the forms of classification developed in an attempt to categorize vasculitis. This article proposes to revise such classification, as well as diseases affecting the respiratory tract and the possible differential diagnoses that often mimic vasculitis. We emphasize that the pulmonary involvement 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). Regarding the classification criteria of the American College of Rheumatology (ACR), it is important to reinforce its use in naming and classifying vasculitis after rule out infectious and neoplastic diseases, but remember that it does not include the ANCA exam and has its limits in separating patients with GPA and MPA.

Key words: antineutrophil anticytoplasmic antibodies, classification, differential diagnosis.

1 - Médico 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:** anabeatrizsantosbacchiega@yahoo.com

## Introdução

As vasculites sistêmicas são doenças raras e heterogêneas. O termo vasculite refere-se ao acometimento inflamatório da parede vascular causando isquemia e necrose tecidual em decorrência do estreitamento luminal ocasionado por espessamento dessa parede e consequente trombose. Os pacientes com o diagnóstico de vasculite também podem apresentar aneurismas em virtude do adelgaçamento do vaso sanguíneo.

Esse grupo de doenças acomete diferentes sistemas e a gravidade da manifestação clínica depende do tamanho, local e extensão do comprometimento do leito vascular. O reconhecimento das manifestações clínicas por diferentes especialidades médicas permite o diagnóstico e o tratamento precoce, interferindo decisivamente no prognóstico.

Dada à heterogeneidade das doenças, habitualmente não é o reumatologista o primeiro médico a abordar esses pacientes. Portanto, é importante que as diversas especialidades, em destaque a Pneumologia, reconheçam uma síndrome vasculítica com alto grau de suspeição diagnóstica ao se deparar com sintomas constitucionais associados ao acometimento de diferentes órgãos e sistemas.

Algumas formas de classificação foram desenvolvidas na tentativa de categorizar as vasculites, mas o sistema mais aceito utiliza o tamanho dos vasos predominantemente acometidos (pequenos, médios ou grandes vasos), a associação com algum agente etiológico ou doença (primária X secundária) e a associação com os anticorpos ANCA (*antineutrophil cytoplasmic antibodies*). Vale ressaltar a necessidade de considerarmos uma ampla lista de diagnósticos diferenciais antes de aplicarmos qualquer critério para classificação, uma vez que algumas doenças infecciosas e drogas são mimetizadoras das vasculites sistêmicas.<sup>1,2,3</sup> (Tabela 1)

Tabela 1 – Condições que mimetizam vasculites sistêmicas.

| Embólica               | Trombótica                          | Condições Vasculares   | Infecciosas                   |
|------------------------|-------------------------------------|--|-------------------------------|
| Cristais de colesterol | Síndrome antifosfolípideo           | Displasia fibromuscular  | HIV                           |
| Mixoma atrial          | Púrpura trombocitopênica trombótica | Vasoespasma induzido por drogas (cocaína, ergotamina, anfetamina, etc) | Viroses (Hantavírus, Dengue). |
|                        | Calcifilaxia                        | Neurofibromatose   | Sepse bacteriana              |
|                        | Necrose cumarinica                  | Coartação  | Leptospirose                  |
|                        | Outras trombofilias                 | Papulose atrófica maligna  | Endocardite infecciosa        |

Em 1990, foi publicado o critério classificatório para vasculites sistêmicas do *American College of Rheumatology* (ACR), para utilização nas pesquisas clínicas e epidemiológicas. A utilização dos anticorpos ANCA tornou-

-se amplamente disponível apenas após essa publicação. Dessa forma, a classificação mediante a presença dos autoanticorpos não fez parte desse critério, assim como a poliangiíte microscópica não foi descrita separadamente.

Em 1994, foi publicada a nomenclatura para vasculites proposta pelo CHCC (*Chapel Hill Consensus Conference*). Um segundo consenso internacional foi realizado em 2012, na tentativa de aprimorar a nomenclatura existente, baseado no melhor entendimento das doenças.<sup>4</sup> Foi realizado um esforço para que epônimos fossem substituídos por termos que representassem o avanço no estudo da fisiopatologia das vasculites. A nomenclatura proposta pelo Consenso de Chapel Hill não deve ser utilizada com o intuito classificatório ou diagnóstico. Trata-se de um sistema de nomenclatura apenas, que visa especificar o nome a ser utilizado para um processo patológico definido. (Tabela 2)

Tabela 2 - Chapel Hill Consensus Conference 2012

|   |
|---|
| <b>Vasculite de grandes vasos</b>                             |
| Arterite de Takayasu  |
| Arterite de células gigantes                                  |
| <b>Vasculite de vasos de médio calibre</b>                    |
| Poliarterite nodosa   |
| Doença de Kawasaki  |
| <b>Vasculite de pequenos vasos</b>                            |
| Vasculites associadas ao ANCA                                 |
| Poliangiíte microscópica                                      |
| Granulomatose com poliangiíte (Wegener)                       |
| Granulomatose eosinofílica com poliangiíte (Churg-Strauss)    |
| Vasculite de pequenos vasos por imunocomplexos                |
| Doença do anticorpo anti-membrana basal glomerular            |
| Vasculite crioglobulinêmica                                   |
| Vasculite por IgA (Henoch Schönlein)                          |
| Vasculite urticarial hipocomplementêmica (vasculite anti-C1q) |
| <b>Vasculites de calibres variáveis</b>                       |
| Doença de Behçet  |
| Síndrome de Cogan   |
| <b>Vasculite de órgão único</b>                               |
| Angiíte leucocitoclástica cutânea                             |
| Arterite cutânea  |
| Vasculite primária do sistema nervoso central                 |
| Aortite isolada   |
| Outras  |
| <b>Vasculites associadas à doença sistêmica</b>               |
| Vasculite lúpica  |
| Vasculite reumatoide  |
| Vasculite sarcoide  |
| Outras  |
| <b>Vasculites associadas a etiologias prováveis</b>           |
| Vasculite crioglobulinêmica associada ao vírus da hepatite C  |
| Vasculite associada ao vírus da hepatite B                    |
| Aortite associada à sífilis                                   |
| Vasculite por imunocomplexos associada às drogas              |
| Vasculite associada ao ANCA relacionada às drogas             |
| Vasculite associada ao câncer                                 |
| Outras  |

## Vasculites com acometimento do trato respiratório

O acometimento do trato respiratório pode ser dividido em: vias aéreas superiores, vias aéreas inferiores (traqueia, brônquios) e parênquima pulmonar. Mencionamos também, o acometimento da artéria pulmonar.

### Envolvimento vias aéreas superiores

Algumas vasculites sistêmicas podem acometer as vias aéreas superiores. As vasculites ANCA-associadas são as mais relacionadas. Em virtude da alta frequência das manifestações sinonasais (64-80% dos pacientes), o diagnóstico de **GPA** deve ser considerado como potencial entre pacientes com sinusite persistente (Tabela 3).

Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na doença das vias aéreas superiores nos pacientes com **GPA** não estão bem estabelecidos. Muitos fatores foram identificados, incluindo necrose fibrinoide de vasos de pequeno calibre, formação de granulomas e inflamação crônica. A vasculite complica com necrose, levando a destruição tecidual e óssea. O processo inicia-se no septo irrigado pelo plexo de Kiesselbach, eventualmente complicando com a apresentação clínica mais comum de perfuração do septo nasal anterior. Evolutivamente ao acometer o septo cartilaginoso, o paciente pode apresentar desabamento do nariz, o chamado "nariz em sela". Os sintomas podem variar de crostas nasais, sintomas de rinosinusite crônica, obstrução nasal, descarga nasal serosanguinolenta. Pode ocorrer ainda: rinorreia fétida, epistaxe, hiposmia ou anosmia e epífora (por obstrução granulomatosa do ducto lacrimal).<sup>5</sup>

É importante a histopatologia da lesão, apesar da tríade diagnóstica de GPA (granuloma, necrose fibrinoide e vasculite) raramente estar presente. A sensibilidade da biópsia nasal é baixa. Vasculite ou granuloma está presente em menos de 10% dos casos, mas a sensibilidade aumenta para quase 50% quando são biopsiadas lesões maiores e mais profundas nos seios nasais, necessitando de anestesia geral.<sup>6</sup> Quando uma lesão granulomatosa está presente, é importante reforçar o quão vasto é o diagnóstico diferencial para essas lesões nas vias aéreas (Tabela 4).

Rinite pseudoalérgica, sinusite e pólipos nasais são as manifestações de vias aéreas superiores mais comuns nos pacientes com **EGPA**. Ao contrário da GPA, esses pacientes menos comumente apresentam lesões erosivas e destrutivas.

### Envolvimento traqueobrônquico

Ao contrário do envolvimento das vias aéreas su-

periores e do parênquima pulmonar muito bem estabelecido na **GPA**, as manifestações das vias aéreas inferiores (traqueobrônquicas) são subdiagnosticadas pelos médicos. A estenose subglótica que afeta 10-20% dos pacientes com **GPA** e pode ser manifestação isolada da doença será discutida detalhadamente na seção sobre "Situações Especiais". É importante ressaltar que o paciente pode não apresentar atividade de doença sistêmica, e a resposta ao tratamento instituído para outras manifestações não se correlaciona com o grau de estenose subglótica.

A doença obstrutiva de pequenas vias aéreas também pode ocorrer nos pacientes com **GPA**, com acometimento lobar, segmentar ou subsegmentar. Os mecanismos responsáveis incluem áreas localizadas ou difusas de comprometimento do lúmen brônquico, bronquiectasia, cicatrização e bronquiomalácia. Tal acometimento merece especial atenção uma vez que em uma grande coorte (n=701) de pacientes com GPA, até 15% dos pacientes relataram que os sintomas iniciais foram erroneamente atribuídos à asma.<sup>8</sup>

### Envolvimento do parênquima pulmonar

A vasculatura pulmonar pode ser acometida em qualquer calibre - artérias pulmonares, capilares e veias pulmonares, no entanto o sítio mais comumente afetado nas vasculites é o capilar pulmonar. A Hemorragia alveolar difusa (HAD) devido à capilarite é a mais frequente manifestação de envolvimento pulmonar, mais comumente associada à **MPA** e à **GPA**. Menos frequentemente, também tem sido associada com síndrome de Goodpasture, EGPA, púrpura de Henoch-Schönlein, arterite de Takayasu, arterite de células gigantes, crioglobulinemia, poliarterite nodosa ou doença de Beçhet.<sup>9-13</sup> Essa manifestação será abordada mais profundamente na seção de "Situações Especiais".

Pacientes apresentando HAD e glomerulonefrite de forma concomitante são classificados como portadores da "síndrome pulmão-rim". Estes casos são mais comumente atribuíveis às etiologias imuno-mediadas, tais como as vasculites ANCA-associadas, Lupus Eritematoso Sistêmico e Síndrome do anticorpo anti-membrana basal (síndrome de Goodpasture – **SG**). Esta última é rara e o acometimento pulmonar da síndrome (isto é, hemorragia pulmonar) ocorre mais frequentemente em adultos jovens (idade < 30 anos).<sup>15</sup> A presença variável de doença pulmonar parece refletir a falta de acesso dos anticorpos circulantes anti-GBM à membrana basal alveolar. Assim, os pacientes com acometimento pulmonar muitas vezes têm lesão pulmonar subjacente devido ao tabagismo ou, menos frequente, à infecção, à inalação de cocaína, ou à exposição de hidrocarbonetos.

Tabela 3 - Manifestações das vasculites sistêmicas nas vias aéreas. ANCA = anticorpo anti citoplasma de neutrófilo

| <b>Manifestações das vasculites sistêmicas nas vias aéreas</b>                                      |  |   |
|---|--|---|
| Vasculite   | Manifestação clínica principal/clássica  | Manifestação das vias aéreas  |
| <b>Vasculites ANCA-associadas</b>   |  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>GPA (Granulomatose com poliangiite)</li> </ul>               | <ul style="list-style-type: none"> <li>Principais órgãos acometidos: vias aéreas, rim (glomerulonefrite pauci imune) e pulmão (hemorragia alveolar, nódulos)</li> <li>Duas formas de apresentação:               <ul style="list-style-type: none"> <li>-localizada/limitada/não grave/precoce (sistêmica ou não sistêmica)</li> <li>-generalizada/grave/sistêmica</li> </ul> </li> <li>Associação com c-ANCA (anti proteinase-3)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ulceração da mucosa nasal/crostas.</li> <li>"Nariz em sela", perfuração do septo nasal/fístulas.</li> <li>Sinusite: dolorosa, frequentemente erosiva (com destruição óssea) e/ou atrófica.</li> <li>Otite média serosa: recorrente e/ou crônica, possibilidade de evoluir para mastoidite.</li> <li>Lesões granulomatosas do ouvido interno/perda auditiva (neurosensorial ou de condução).</li> <li>Anosmia ou hiposmia.</li> <li>Gengivite("gengivite em forma de morango").</li> <li>Epiglote/glote/laringe: ulceração, hemorragia, edema, granulação e estenose (estenose subglótica, vale ressaltar).</li> <li>Traqueia e brônquios: ulceração, hemorragia, edema, granulação e estenose, mucosa em "pedra de calçamento", fístula submucosa, pólipos e pseudopólipos, massas, necrose, traqueobroncomalacia, fístula traqueoesofageana.</li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>EGPA (Granulomatose eosinofílica com poliangiite)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>História prévia de polipose pseudoalérgica e/ou asma de início tardio/eosinofilia e infiltrado tecidual eosinofílico.</li> <li>Associação com p-ANCA (anti mieloperoxidase) em até 1/3 dos casos.</li> <li>Cardiomiopatia: principal fator de mau prognóstico (mais frequente em pacientes ANCA negativo).</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Rinite pseudoalérgica. Podem ocorrer crostas e epistaxe.</li> <li>Polipose nasal.</li> <li>Anosmia ou hiposmia.</li> <li>Sinusite (não erosiva).</li> </ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>MPA (Poliangiite microscópica)</li> </ul>                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Principais órgãos acometidos: rim (glomerulonefrite pauci imune) e pulmão (hemorragia alveolar).</li> <li>Associação com p-ANCA (anti mieloperoxidase).</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Rinite ou sinusite não específica em até 1/3 casos. Não erosiva.</li> </ul>  |
| <b>Vasculites de médios vasos</b>   |  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Doença de Kawasaki</li> </ul>                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>Vasculite na infância</li> <li>Febre, manifestações de pele e mucosa, linfadenopatia.</li> <li>Risco de aneurisma de artérias coronárias.</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Faringite e queilite na fase inicial.</li> </ul>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Poliarterite nodosa</li> </ul>                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>Pode estar relacionada à infecção pelo vírus da hepatite B.</li> <li>Febre, púrpura, mononeurite múltipla, dor abdominal, hipertensão arterial sistêmica, orquite.</li> <li>Microaneurismas nas artérias renais.</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Necrose de língua (muito raro).</li> </ul>   |
| <b>Vasculites de grandes vasos</b>  |  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Arterites de células gigantes</li> </ul>                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes &gt; 50 anos.</li> <li>Sensibilidade na região temporal, cefaleia de início recente, claudicação de mandíbula.</li> <li>Risco de neurite óptica anterior isquêmica.</li> <li>VHS (velocidade de hemossedimentação) muito alto.</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Pode ocorrer necrose/infarto de língua, lábios, septo nasal, laringe.</li> </ul>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Arterite de Takayasu</li> </ul>                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>Mulheres jovens preferencialmente acometidas.</li> <li>Claudicação de membros, ausência de pulsos, diferença de pressão arterial entre membros, sopros (principalmente, carótidas e subclávia), hipertensão arterial de difícil controle por estenose das artérias renais.</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Necrose/infarto do septo nasal.</li> <li>Carotidinia.</li> </ul>   |

Tabela 4 - Diagnóstico diferencial de lesão granulomatosa nas vias aéreas

| Diagnóstico diferencial de lesão granulomatosa nas vias aéreas                                       |
|--|
| <b>Causas infecciosas</b>  |
| Hanseníase ( <i>Micobacterium leprae</i> )   |
| Tuberculose ( <i>Micobacterium tuberculosis</i> )  |
| Sífilis ( <i>Treponema pallidum</i> )  |
| Rinoscleroma ( <i>Klebsiella rinoscleromatis</i> )   |
| Actinomicose ( <i>Actinomyces israelii</i> )   |
| Histoplasmose ( <i>Histoplasma capsulatum</i> )  |
| Paracoccidiodomicose ( <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> )  |
| Leishmaniose cutâneo-mucosa ( <i>L. braziliensis</i> , <i>L. guyanensi</i> e <i>L. amazonensis</i> ) |
| <b>Causas neoplásicas</b>  |
| Histiocitose X   |
| Linfoma não-Hodgkin células B  |
| Granuloma Letal de linha média   |
| <b>Autoimune</b>   |
| GPA (Granulomatose com poliangiite)  |
| Sarcoidose   |
| <b>Outros</b>  |
| Granuloma de reparação após trauma.  |
| Granuloma piogênico.   |
| Granuloma induzido por uso de cocaína.   |

Diferentemente das vasculites, queixas e sinais sistêmicos, como mal estar, perda de peso, febre, ou artralgia, são geralmente ausentes na **SG**.<sup>16</sup>

A fibrose pulmonar, assim como HAD, também pode ser manifestação da **MPA**. Pode estar presente no momento do diagnóstico e sua apresentação precoce associa-se ao pior prognóstico da doença.<sup>17</sup>

A presença de nódulos pulmonares está associada com algumas vasculites ANCA-associadas. Na **GPA** evidenciamos múltiplos nódulos pulmonares, geralmente bilaterais e, ocasionalmente, cavitados.<sup>18</sup> Tais achados são muitas vezes associados a sinais de obstrução brônquica, infiltrado ou fibrose do parênquima pulmonar. Os nódulos pulmonares podem apresentar o "sinal do halo", um anel característico de opacidade em vidro fosco circunjacente ao nódulo. A presença do padrão em vidro fosco associado a nódulos pulmonares maiores do que três centímetros sugere doença em atividade.<sup>19</sup> Embora os achados radiológicos sejam evidentes, o diagnóstico da doença não é sempre simples, porque o desempenho da biópsia transbrônquica ou citologia do LBA é pobre. O melhor método para o diagnóstico histopatológico é a biópsia pulmonar aberta. Na presença de infiltrados pulmonares ou nódulos é possível encontrar granulomas e vasculite necrosante em até 90 % dos casos. Embora muitas lesões do parênquima possam melhorar após o tratamento, é possível encontrar lesões cicatriciais residuais na maioria dos pacientes.

A **EGPA** é outra vasculite ANCA-associada de grande interesse para pneumologia. O curso evolutivo da doença geralmente apresenta várias fases. Inicialmente, existe a presença da asma alérgica com rinite e sinusite e, ocasionalmente, polipose nasal. Posteriormente, eosinofilia aparece no sangue periférico, e finalmente, as manifestações de vasculite sistêmica. A presença da asma é quase constante, está presente em 95 % dos pacientes<sup>20</sup> e pode preceder a vasculite por vários anos.<sup>21</sup> Na maioria dos casos, a asma remite depois da vasculite, mas pode persistir por anos mais tarde. Outras manifestações pulmonares menos frequentes são HDA, anteriormente descrita, e a presença de derrame pleural. Da mesma forma, ela pode afetar outros órgãos além dos pulmões, tais como o sistema nervoso, cardiovascular sistema, pele ou músculo. A apresentação histopatológica nos pulmões pode combinar a presença de granulomas extravasculares, vasculite e pneumonia eosinofílica, no entanto, a coexistência das três lesões é incomum. Os granulomas são constituídos por um centro de eosinófilos cercado por um infiltrado de histiócitos, e a vasculite é também caracterizada por um infiltrado de eosinófilos na camada média e íntima dos vasos sanguíneos.

## Envolvimento da artéria pulmonar

O aneurisma da artéria pulmonar é uma das complicações vasculares na **doença de Behçet**, e constitui a principal causa de óbito nesses pacientes.<sup>22</sup> Existe uma associação com sexo masculino, sendo considerada manifestação quase exclusiva de homens jovens. A hemoptise é o sintoma clínico mais comum, mas também

Tabela 5 - Critérios classificatórios ACR das vasculites ANCA-associadas

| Granulomatose com poliangiite (Granulomatose de Wegener)  | Granulomatose eosinofílica com angiite (Churg- Strauss)                                  |
|---|--|
| Inflamação nasal ou oral (ulcera oral indolor ou dolorosa ou secreção purulenta ou hemorrágica nasal) | Asma ( história de "chiado" ou achado de broncoespasmo durante a expiração)              |
| Alterações radiológicas pulmonares mostrando nódulos, infiltrados fixos ou cavitações                 | Eosinofilia de >10% no diferencial de leucócitos   |
| Alteração do sedimento urinário (hematúria microscópica ou cilindros hemáticos)                       | Mononeurite ( incluindo múltipla) ou polineuropatia                                      |
| Infiltrado granulomatoso em biópsia da artéria ou de área perivascular                                | Opacidade pulmonar transitória ou migratória detectada radiologicamente                  |
| A presença de 2 ou mais dos 4 critérios tem 88% de sensibilidade e 92% de especificidade              | Anomalia nos seios paranasais  |
|   | Biópsia vascular mostrando um acúmulo de eosinófilos em uma área extravascular           |
|   | A presença de 4 ou mais critérios tem uma sensibilidade de 85% e especificidade de 99,7% |



podem ocorrer tosse, dispneia, febre e dor pleurítica, por exemplo.

Em resumo, podemos concluir que o acometimento pulmonar ocorre principalmente 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), granulomato-

se eosinofílica com poliangiite (EGPA, antiga doença de Churg-Strauss). Na Tabela 5 encontram-se representados os critérios classificatórios do *American College of Rheumatology*, citados anteriormente. Vale ressaltar que esses critérios servem para nomear e classificar a vasculite documentada e não incluem o exame de ANCA, amplamente utilizado atualmente, além de apresentarem restrições em separar pacientes com GPA e MPA.

## Referências:

- Naides SJ. Known infectious causes of vasculitis in man. *Cleve Clin J Med*. 2002;69 Suppl 2:SII15-9. Review.
- Pagnoux C, Cohen P, Guillevin L. Vasculitides secondary to infections. *Clin Exp Rheumatol*. 2006 Mar-Apr;24(2 Suppl 41):S71-81. Review.
- Molloy ES, Langford CA. Vasculitis mimics. *Curr Opin Rheumatol*. 2008 Jan;20(1):29-34. doi: 10.1097/BOR.0b013e3282f1dcf2. Review.
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, Flores-Suarez LF, Gross WL, Guillevin L, Hagen EC, Hoffman GS, Jayne DR, Kallenberg CG, Lamprecht P, Langford CA, Luqmani RA, Mahr AD, Matteson EL, Merkel PA, Ozen S, Pusey CD, Rasmussen N, Rees AJ, Scott DG, Specks U, Stone JH, Takahashi K, Watts RA. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013 Jan;65(1):1-11.
- 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.
- Pagnoux C, Wolter NE. Vasculitis of the upper airways. *Swiss Med Wkly*. 2012 Mar 19;142:w13541.
- 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
- Abdou NI, Kullman GJ, Hoffman GS, et al. Wegener's granulomatosis: survey of 701 patients in North America. Changes in outcome in the 1990s. *J Rheumatol* 2002;29(2):309-16.
- Cartin-Ceba R, Krause ML, Specks U, Peikert T. Update on Diffuse Alveolar Hemorrhage and Pulmonary Vasculitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2012 November ; 32(4): 587-600.
- Myers JL, Katzenstein AL. Wegener's granulomatosis presenting with massive pulmonary hemorrhage and capillaritis. *Am J Surg Pathol*. 1987;11:895-8.
- Travis WD, Carpenter HA, Lie JT. Diffuse pulmonary hemorrhage. An uncommon manifestation of Wegener's granulomatosis. *Am J Surg Pathol*. 1987;11:702-8.
- Travis WD, Hoffman GS, Leavitt RY, Pass HI, Fauci AS. Surgical pathology of the lung in Wegener's granulomatosis: review of 87 open lung biopsies from 67 patients. *Am J Surg Pathol*. 1991;15:315-33.
- Yoshimura N, Matsubara O, Tamura A, Kasuga T, Mark EJ. Wegener's granulomatosis: associated with diffuse pulmonary hemorrhage. *Acta Pathol Jpn*. 1992;42:657-61.
- Ewan PW, Jones HA, Rhodes CG, Hughes JM. Detection of intrapulmonary hemorrhage with carbon monoxide uptake: application in Goodpasture's syndrome. *N Engl J Med*. 1976;295:1391-6.
- Savage CO, Pusey CD, Bowman C, Rees AJ, Lockwood CM. Anti-glomerular basement membrane antibody mediated disease in the British Isles 1980-4. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;292(6516):301.
- Kluth DC, Rees AJ. Anti-glomerular basement membrane disease. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10(11):2446.
- Tzelepis GE, Kokosi M, Tzioufas A, et al. Prevalence and outcome of pulmonary fibrosis in microscopic polyangiitis. *Eur Respir J*. 2010;36:116-21.
- Rockall AG, Rickards D, Shaw PJ. Imaging of the pulmonary manifestations of systemic disease. *Postgrad Med J*. 2001;77:21-38.
- Komócsi A, Reuter M, Heller M, Muraközi H, Gross WL, Schnabel A. Active disease and residual damage in treated Wegener's granulomatosis: an observational study using pulmonary high resolution computed tomography. *Eur Radiol*. 2003;13:36-42.
- Lanham JC, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 1984;63:65-81.
- Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1999;78:26-37.
- Yazici H, Esen F. Mortality in Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 Sep-Oct;26(5 Suppl 51):S138-40.

## Avaliação radiológica das vasculites pulmonares

*Güis Saint-Martin Astacio<sup>1,2</sup>*

### Resumo

A vasculite pulmonar corresponde a um grupo heterogêneo de doenças e de diagnóstico difícil. Esta revisão aborda o papel da radiologia na avaliação dessas entidades. Os achados de imagem são variados e pouco específicos na vasculite pulmonar, mas uma análise padronizada das alterações radiológicas pode ajudar a estreitar o diagnóstico diferencial. Neste artigo, uma análise radiológica baseada no tamanho dos vasos acometidos é utilizada para classificar as vasculites primárias. A hemorragia alveolar difusa é uma das manifestações das vasculites pulmonares primárias, além de várias doenças, e também é revisada neste artigo. A integração das características clínicas, laboratoriais e radiológicas é importante para um diagnóstico mais específico das várias formas de vasculite pulmonar.

Descritores: Vasculite/radiografia; Doenças Pulmonares/radiografia; Tomografia computadorizada/métodos

### Summary

The pulmonary vasculitides encompass a heterogeneous group of diseases and are usually hard to diagnose. This review addresses the role of imaging in the investigation of pulmonary vasculitis. Imaging are variable and poorly specific in pulmonary vasculitis, but a pattern approach based on radiologic findings may help to refine or narrow the differential diagnosis. In this article, an approach based on the size of the affected vessels is used to classify the primary vasculitides. Diffuse alveolar hemorrhage is one of the manifestations of primary pulmonary vasculitis, among other entities, and is also revisited in this review. Integration of clinical, laboratory, and imaging findings is important for making a specific diagnosis of pulmonary vasculitis.

Keywords: Vasculitis/radiography; Lung Diseases/radiography; Tomography, X-Ray Computed/methods

1 - Instituto de Pesquisa Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ) Brasil;

2 - Hospital Copa D'Or, Rio de Janeiro (RJ), Brasil

**Endereço para correspondência:** Av. Brasil, 4365 – Manguinhos, Rio de Janeiro CEP 21040-360.

**E-mail:** guis.astacio@ipecc.fiocruz.br

## Introdução

A vasculite pulmonar corresponde a um grupo distinto de doenças que afetam os vasos sanguíneos pulmonares, onde ocasionam inflamação celular aguda ou crônica dentro da parede vascular, com possível destruição dessas estruturas e necrose do tecido pulmonar ao redor (1).

Como a vasculite pulmonar pode ser causada por várias doenças, e os achados radiológicos não são específicos (2), para se chegar a um diagnóstico ou, pelo menos, estreitar o diagnóstico diferencial, a correlação dos aspectos clínicos, radiológicos e laboratoriais é fundamental.

Neste artigo, as apresentações de imagem das vasculites pulmonares serão abordadas de acordo com o tamanho dos vasos acometidos, pois esse fator influencia fortemente os aspectos clínicos e radiológicos. Por fim, a hemorragia alveolar difusa também é revisada, pois é uma das manifestações das vasculites pulmonares primárias, além de várias outras doenças.

## Vasculite de grandes vasos

As vasculites de grandes vasos afetam predominantemente a aorta e seus ramos maiores. As duas entidades principais são arterite de Takayasu e a arterite de células gigantes (ACG). Embora histologicamente semelhantes, essas doenças são consideradas distintas com base em diversos critérios clínicos (3). No entanto, casos mais frequentes de ACG com acometimento da aorta e de artérias de grande calibre estão sendo relatados, criando uma sobreposição crescente entre estas entidades (4). A doença de Behçet também é organizada neste grupo, pois pode lesionar vasos pulmonares de grande calibre.

### Arterite de Takayasu

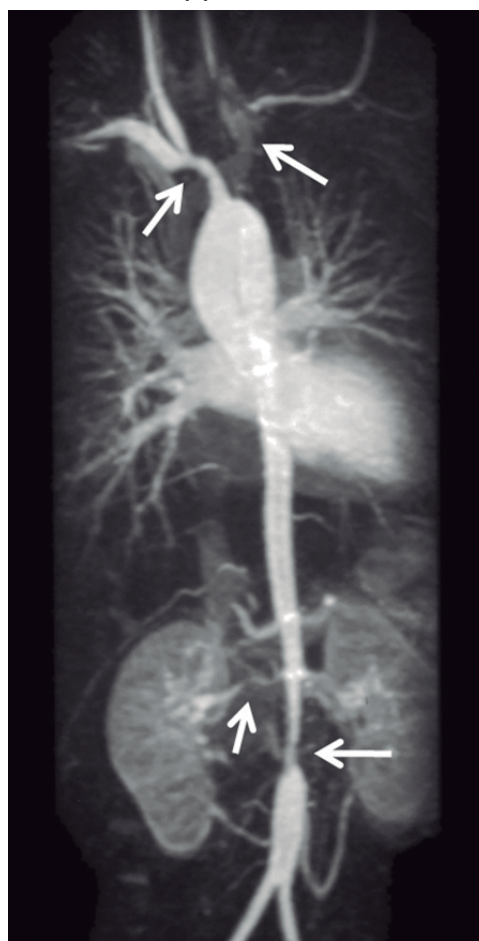
A arterite de Takayasu é uma doença inflamatória idiopática que acomete vasos de grande calibre, principalmente a aorta toracoabdominal e seus ramos maiores (4). Esses processos eventualmente podem levar a estenose, oclusão, dilatações pós-estenóticas e aneurismas (5). O comprometimento da artéria pulmonar é relatado em cerca de 15% dos casos, mas é raro ocorrer isoladamente. Como a apresentação clínica e os resultados dos testes de laboratório são geralmente inespecíficos, o diagnóstico dessa vasculite quase sempre depende de estudos radiológicos.

A radiografia de tórax demonstra alterações na fase fibrótica da doença, onde podem ser identificados em ordem de frequência: contorno ondulado da aorta, calcificações lineares prematuras da parede aórtica, ecta-

sia da aorta, cardiomegalia e redução das marcas vasculares nos pulmões (4).

A tomografia computadorizada (TC) sem contraste pode demonstrar aumento da densidade da parede aórtica ou da artéria pulmonar, com ou sem calcificação. A infiltração da gordura mediastinal ao redor da aorta e da artéria pulmonar principal pode ser encontrada como um sinal de inflamação ativa (6). Na fase arterial após a infusão venosa do meio de contraste, é comum o espessamento parietal circular de 1 a 4 mm. A impregnação parietal pelo contraste iodado na aorta ou artéria pulmonar pode ser observada nas aquisições tardias e é característica de fase inflamatória ativa (6,7). As alterações vasculares podem acompanhar as áreas de perfusão em mosaico no parênquima pulmonar correspondente (6,7). Na fase fibrótica da doença de Takayasu, a TC pode mostrar paredes vasculares calcificadas.

A ressonância magnética (RM) apresenta vantagens em relação à TC para avaliação dos pacientes com arterite de Takayasu, pois não utiliza radiação ionizante, o que é uma consideração importante nestes pacientes, geralmente jovens (7,8) (figura 1). Na RM, também pode ser observada a impregnação tardia pelo meio de contraste nas paredes espessadas quando há algum grau de atividade inflamatória (8).



**Figura 1** - Paciente de 13 anos com arterite de Takayasu. A angiorressonância apresenta extensas áreas de estenose nos ramos do arco aórtico, aorta infrarrenal e artéria renal direita, algumas associadas a dilatação pós-estenótica.

Estudos preliminares com tomografia por emissão de pósitrons (PET) também têm demonstrado potencial para avaliação da resposta ao tratamento ao evidenciar atividade inflamatória da doença por meio do aumento da captação de fluorodesoxiglicose (FDG) nas artérias acometidas (9).

### Arterite de células gigantes

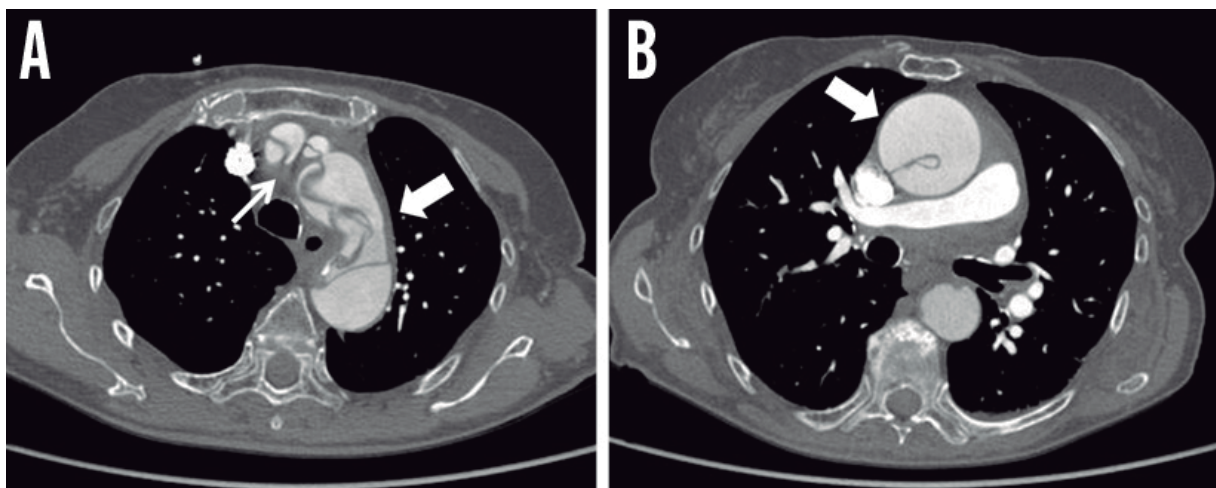
A ACG é a vasculite mais comum de artérias de grande e médio porte, afeta quase exclusivamente indivíduos com mais de 50 anos de idade e acomete predominantemente os ramos da carótida extracraniana e a aorta (10,11).

Até recentemente acreditava-se que a ACG era uma doença predominantemente localizada, afetando principalmente as artérias cranianas, particularmente a artéria temporal, as artérias da retina e o nervo óptico. Entretanto, a ACG está cada vez mais reconhecida como

uma doença vascular generalizada, com potencial para complicações arteriais periféricas graves (11).

O acometimento extracraniano provavelmente é subdiagnosticado nos pacientes com ACG clássico ou confundido com doença aterosclerótica em pacientes sem arterite temporal ou sintomas típicos dessa vasculite. A ACG extracraniana tem sido mais frequentemente relatada no arco aórtico e nas artérias subclávia e axilar (11).

Nos achados histológicos e radiológicos, a ACG extracraniana é semelhante à arterite de Takayasu (11). A ACG pode se apresentar com espessamento da parede arterial, estenose e aneurisma (10). A aorta frequentemente permanece assintomática na fase inicial da doença e evolui mais frequentemente com aneurisma e dissecção. Ao contrário da arteriosclerose, os aneurismas na ACG afetam mais frequentemente a aorta torácica e parecem ser mais propensos a dissecção (12) (figura 2).



**Figura 2** - Paciente com arterite de células gigantes e dor torácica aguda. A angiotomografia apresenta espessamento parietal e dissecção no arco aórtico com extensão às artérias supra-aórticas (A). A aorta está ascendente está aumentada de calibre e também apresenta dissecção (B).

### Doença de Behçet

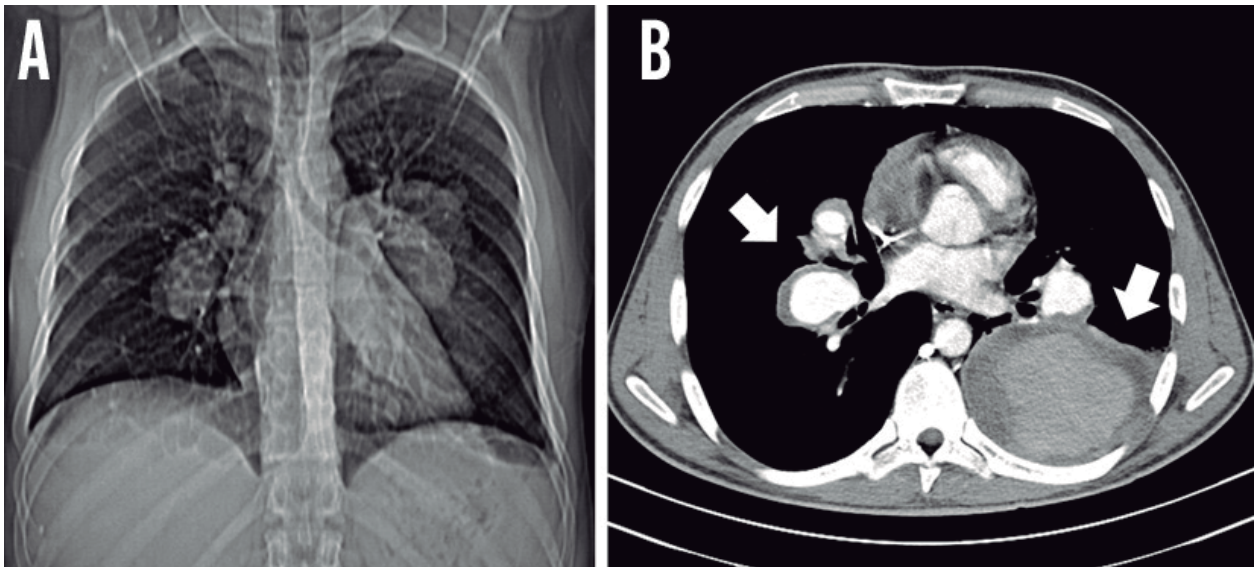
A doença de Behçet é uma vasculite multissistêmica crônica que pode acometer vasos grandes, médios e pequenos da circulação arterial e (ou) venosa (13).

Essa doença é a causa mais comum de aneurisma de artéria pulmonar (14) em função da inflamação do vasa vasorum e destruição das fibras elásticas vasculares. Na radiografia de tórax, pode ocorrer alargamento hilar ou opacidade arredondada peri-hilar decorrente de aneurisma pulmonar. Os aneurismas pulmonares são usualmente fusiformes ou saculares, múltiplos, bilaterais e localizados nos lobos inferiores ou principais artérias pulmonares (14) (figura 3). É frequente a trombose parcial ou total desses aneurismas. Nos pacientes não tratados, a formação de aneurisma pulmonar está associada a uma alta taxa de mortalidade (até 30% dentro de dois anos)

(15). No entanto, há evidências recentes de resolução completa em até 75% dos aneurismas em pacientes com tratamento imunossupressor (16).

O espessamento parietal dos vasos pode ser visto na aorta e na veia cava superior em função de vasculite. A trombose da veia cava superior, muitas vezes acompanhada de trombose de outras veias do mediastino, também é relatada neste grupo de pacientes (14).

As alterações pulmonares parenquimatosas mais comuns são opacidades alveolares subpleurais mal definidas e opacidades arredondadas ou em forma de cunha, que representam vasculite focal e trombose dos vasos pulmonares, resultando em infarto, hemorragia e atelectasia focal (14,16).



**Figura 3** - Paciente de 25 anos com doença de Behçet. O topograma da tomografia computadorizada apresenta alargamento dos hilos pulmonares e opacidades nodulares com predomínio nas regiões peri-hilares (A). A angiotomografia demonstra múltiplos aneurismas pulmonares, alguns parcialmente trombosados (B).

## Vasculite de pequenos vasos

Essa categoria de vasculite afeta os vasos menores do que as artérias, como arteríolas, vênulas e capilares. No entanto, a vasculite de pequenos vasos também pode acometer vasos grandes e médios (17). Portanto, para se considerar a possibilidade de vasculite de pequenos vasos, tem que se buscar características de acometimento vascular dos capilares e vênulas, como púrpura, glomerulonefrite ou capilarite pulmonar (4). As vasculites de pequenos vasos mais comuns nos adultos são primárias, frequentemente associadas ao anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) e incluem três categorias principais: granulomatose de Wegener, síndrome de Churg-Strauss e poliangiite microscópica. (17).

### Granulomatose com poliangiite (granulomatose de Wegener)

A granulomatose com poliangiite (conhecida também como granulomatose de Wegener, epônimo que se preconiza abandonar) é a mais comum das vasculites associadas ao ANCA. Pode se apresentar clinicamente com a tríade clássica de acometimento das vias aéreas superiores, do trato respiratório inferior e glomerulonefrite (18).

As alterações de imagem mais comuns nesta doença (encontradas em até 90% dos pacientes) consistem de nódulos pulmonares e massas (19), os quais são geralmente múltiplos e bilaterais, tendem a se localizar principalmente nas regiões subpleurais e menos frequentemente nas regiões peribroncovasculares. Com a progressão da doença, os nódulos e massas tendem a aumentar em tamanho e número, com coalescência por vezes, e podem variar de milímetros a mais de 10 cm de diâmetro. Na TC, a maioria dos nódulos maiores que

2 cm apresentam escavação no interior. As escavações geralmente têm paredes espessadas, mas podem evoluir com redução de dimensões e paredes finas ao longo do tratamento (19). O sinal do halo na TC (halo com atenuação em vidro fosco ao redor da lesão pulmonar) é visto em até 15% dos casos (21) (figura 4). Nos estudos de TC com contraste iodado venoso, a maioria dos nódulos e massas tem baixa atenuação central (provavelmente por necrose), com ou sem impregnação periférica pelo contraste iodado (20).

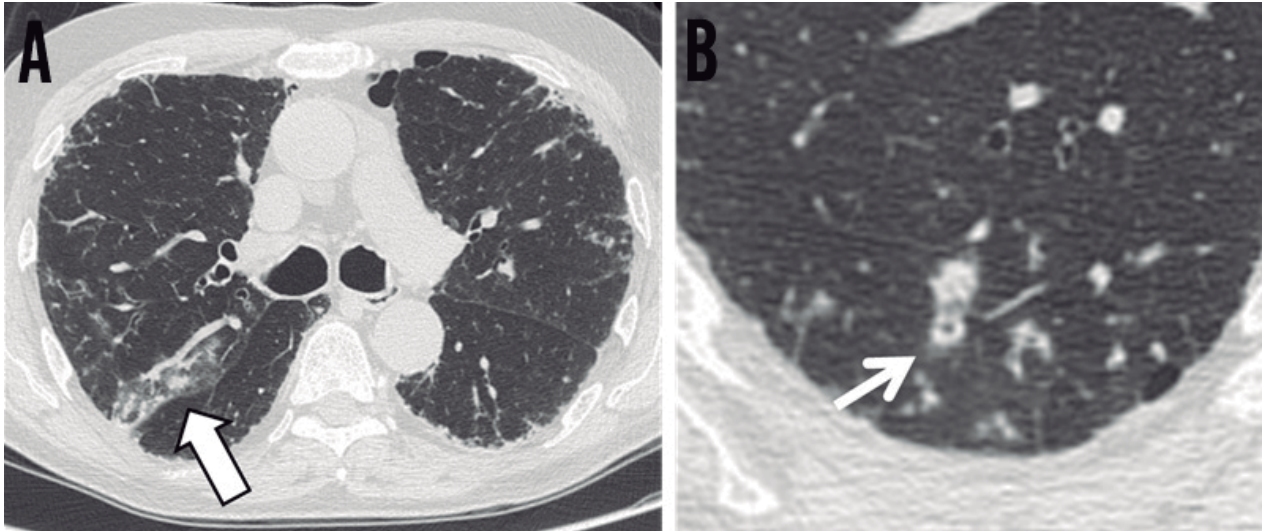
Consolidações pulmonares e opacidades em vidro são o segundo achado radiográfico mais comum (20 a 50% dos casos) e frequentemente refletem a doença pulmonar vascular na forma de pneumonite ou hemorragia alveolar (21,22). As consolidações podem ter uma distribuição aleatória e se localizar na periferia pulmonar ou região peribrônquica. As opacidades em vidro fosco bilaterais e difusas normalmente representam hemorragia alveolar difusa (HAD), que ocorre em aproximadamente 10 % desses pacientes (22).

As anormalidades brônquicas já foram consideradas incomuns, mas o espessamento de paredes brônquicas já foi relatado em 40 a 70 % dos pacientes (23). Bronquiectasias são vistas com menos frequência (10 a 20%) (19,21). O espessamento parietal concêntrico da traqueia devido à inflamação com estreitamento da luz das vias aéreas está presente em 15% dos pacientes (23). O acometimento da traqueia subglótica é mais típico, com a extensão variável às cordas vocais, traqueia distal e brônquios proximais (23).

A radiografia de tórax é o método de escolha para avaliação inicial nesses pacientes. Entretanto, a radiografia de tórax apresenta limitações para a avaliação da via aérea e pode não demonstrar suficientemente o

padrão e a distribuição da doença torácica. Nesses casos, recomenda-se a realização de TC, usualmente sem a utilização de contraste iodado. A RM é pouco utilizada na

avaliação desses pacientes, mas pode ser uma alternativa no estudo de casos com estenose subglótica (24).



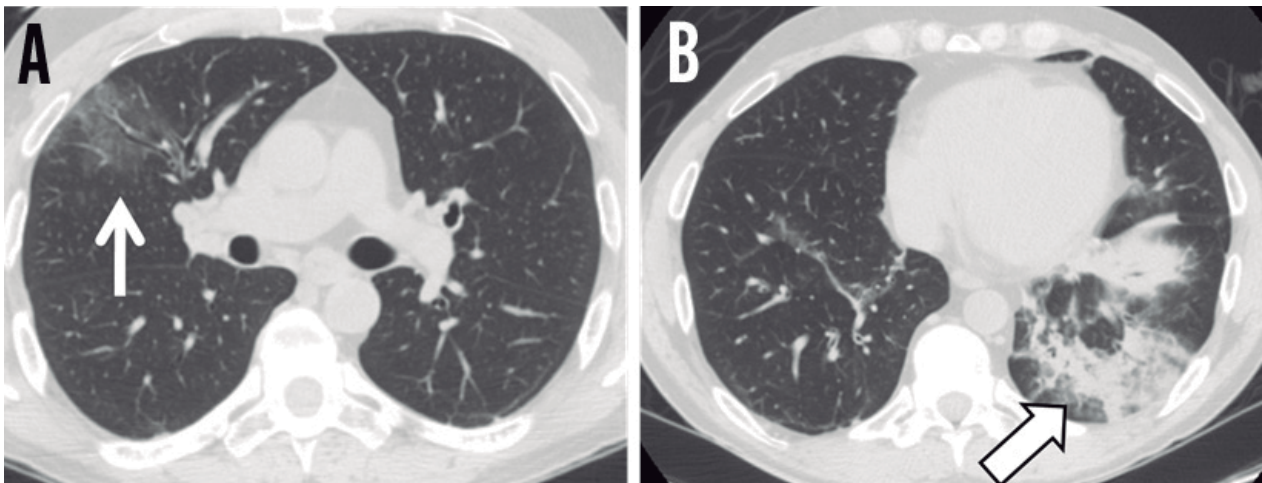
**Figura 4** - Paciente com granulomatose de Wegener. A tomografia computadorizada apresenta pequenos nódulos no segmento posterior do lobo superior circundados por atenuação em vidro fosco (seta) e discreta fibrose periférica (A). Alguns nódulos apresentam discreta escavação no interior (B).

### Síndrome de Churg-Strauss

A síndrome de Churg-Strauss (SCS) é caracterizada pela tríade clínica de asma, hipereosinofilia e vasculite necrotizante (18). O pulmão é o órgão mais comumente acometido, seguido pela pele. Hemorragia pulmonar e glomerulonefrite são muito menos comuns do que nas outras vasculites de pequenos vasos (25).

As alterações na TC mais frequentes são consolidações pulmonares e opacidades em vidro fosco tran-

sitórias, bilaterais e muitas vezes periféricas (25,26,27) (figura 5). Essas consolidações podem se assemelhar a síndrome de Löffler quando são transitórias ou pneumonia eosinofílica crônica/ pneumonia em organização quando têm localização periférica (27). Outro achado relativamente comum é o espessamento septal, encontrado em aproximadamente 50% dos pacientes (27). O espessamento dos septos interlobulares pode representar edema ou infiltração eosinofílica septal, às vezes sendo o único achado na TC (24).



**Figura 5** - Paciente com síndrome de Churg-Strauss. A tomografia computadorizada apresenta área com atenuação em vidro fosco no lobo superior direito (A) e consolidação no lobo inferior esquerdo (B).

As alterações das vias aéreas que se manifestam por pequenos nódulos centrolobulares, preenchimento bronquiolar, dilatação brônquica e espessamento parietal brônquico provavelmente são decorrentes do quadro de asma (26). No entanto, o espessamento da parede brônquica também pode ser ocasionado por infiltração

eosinofílica (26).

Derrame pleural é relatado em 10 a 50% dos pacientes e pode ser causado por insuficiência cardíaca resultante de cardiomiopatia ou pleurite eosinofílica (26).

O estudo por imagem inicial na avaliação pulmonar de pacientes com asma é a radiografia de tórax. A TC

raramente acrescenta informação adicional, mas é indicada quando há complicações, pacientes não responsivos ao tratamento ou radiografias com padrões atípicos (24).

## Poliangiite microscópica

A poliangiite microscópica é uma vasculite sistêmica necrotizante, não granulomatosa, cujas manifestações clínicas são geralmente renais. O acometimento pulmonar é menos comum nessa doença, mas nesses pacientes, a HAD com capilarite é a manifestação mais frequente (2,28).

O diagnóstico de poliangiite microscópica deve ser suspeitado nos pacientes que apresentam glomerulonefrite rapidamente progressiva, com P-ANCA presente e que mostram achados clínicos e radiológicos compatíveis com hemorragia pulmonar (24).

Os achados radiográficos nas doenças que causam HAD podem ser idênticos e são descritos a seguir.

## Hemorragia alveolar difusa

A HAD pode ser definida quando há hemoptise, opacidades alveolares difusas e queda no nível de hematócrito. Os sintomas incluem tosse, hemoptise, dispneia e anemia. No entanto, os achados de radiografia e TC são inespecíficos (inclusive, as opacidades alveolares podem ser unilaterais) e a manifestação de hemoptise pode não estar presente (mesmo em pacientes com hemorragia suficiente para acarretar anemia) (1,2).

Seja qual for a causa subjacente da HAD, o preenchimento hemorrágico dos espaços aéreos pulmonares costuma provocar opacidades que variam de acordo com a intensidade da hemorragia; de discretas opacidades em vidro fosco a extensa consolidação (29,30).

As alterações na radiografia de tórax consistem de opacidades do espaço aéreo bilaterais, esparsas ou difusas. Na TC, a opacidade em vidro fosco é alteração mais comum e característica, apesar de inespecífica. As opacidades em vidro fosco são bilaterais e as áreas de consolidação são geralmente generalizadas, mas podem ser mais proeminentes nas áreas peri-hilares e nas zonas pulmonares médias e inferiores (29). Não há distribuição típica, e as opacidades podem ser esparsas ou uniformes. O achado de consolidação com alta densidade pode representar o preenchimento dos alvéolos com sangue. Nódulos centrolobulares mal definidos podem predominar em alguns pacientes. (29,30).

As entidades que causam HAD podem ser classificadas em três grupos:

(a) Vasculites de pequenos vasos associadas ao ANCA, geralmente com capilarite pulmonar (granuloma-

tose de Wegener, SCS e poliangiite microscópica);

(b) Síndromes causadas por depósitos imunes que podem ser detectados com imunofluorescência, como a síndrome de Goodpasture e lúpus eritematoso sistêmico;

(c) Um grande grupo de doenças diversas que inclui dano alveolar difuso, reações medicamentosas, coagulopatias, infecções e doenças idiopáticas, como a hemossiderose pulmonar idiopática.

A maioria dos casos de HAD é causada por capilarite associada a doenças autoimunes sistêmicas, tais como vasculite de pequenos vasos associada ao ANCA, síndrome de Goodpasture e lúpus eritematoso sistêmico (2).

## Conclusão

As vasculites primárias são compostas por doenças raras e de diagnóstico difícil, pois seu quadro clínico é inespecífico, podendo simular infecções, doenças do tecido conjuntivo e neoplasias. Sinais e sintomas como urticária, exantemas cutâneos incomuns, artrite ou relatos de sinusite devem ser considerados relevantes, quando associados a alterações radiológicas torácicas, falta de ar ou insuficiência renal. As radiografias de tórax e, especialmente, a TC, são bastante úteis para o diagnóstico não-invasivo de pacientes com vasculite pulmonar e, em combinação com as características clínicas e laboratoriais, pode permitir um diagnóstico mais precoce.

## Referências

- Brown KK. Pulmonary vasculitis. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3(1):48–57.
- Marten K, Schnyder P, Schirg E, Prokop M, Rummeny EJ, Engelke C. Pattern-based differential diagnosis in pulmonary vasculitis using volumetric CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184(3):720–733.
- Michel BA, Arend WP, Hunder GG. Clinical differentiation between giant cell (temporal) arteritis and Takayasu's arteritis. *J Rheumatol.* 1996;23(1):106–111.
- Castañer E, Alguersuari A, Gallardo X, Andreu M, Pallardó Y, Mata JM, et al. When to suspect pulmonary vasculitis: radiologic and clinical clues. *Radiographics.* 2010;30(1):33–53.
- Johnston SL, Lock RJ, Gompels MM. Takayasu arteritis: a review. *J Clin Pathol.* 2002;55:481–486.
- Park JH, Chung JW, Im J-G, Kim SK, Park YB, Han MC. Takayasu arteritis: evaluation of mural changes in the aorta and pulmonary artery with CT angiography. *Radiology.* 1995;196(1):89–93.
- Gotway MB, Araoz PA, Macedo TA, Stanson AW, Higgins CB, Ring EJ, et al. Imaging findings in Takayasu's arteritis. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184:1945–1950.
- Nastri MV, Baptista LPS, Baroni RH, Blasbalg R, de Avila LF, Leite CC, et al. Gadolinium-enhanced three-dimensional MR angiography of Takayasu arteritis. *RadioGraphics.* 2004;24: 773–786.
- Meller J, Strutz F, Siefker U, Scheel A, Sahlmann CO, Lehmann K, et al. Early diagnosis and follow-up of aortitis with [(18)F]FDG PET and MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003; 30(5):730–736.
- Marten K, Schnyder P, Schirg E, Prokop M, Rummeny EJ, Engelke C. Pattern-based differential diagnosis in pulmonary vasculitis using volumetric CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184:720–733.
- Tatò F, Hoffmann U. Giant cell arteritis: a systemic vascular disease. *Vasc Med.* 2008;13(2):127–140.
- Evans JM, O'Fallon WM, Hunder GG. Increased incidence of aortic aneurysm and dissection in giant cell (temporal) arteritis: a population-based study. *Ann Intern Med.* 1995;122:502–507.
- Erkan F, Gül A, Tasali E. Pulmonary manifestations of Behçet's disease. *Thorax.* 2001;56:572–578.
- Hiller N, Lieberman S, Chajek-Shaul T, Bar-Ziv J, Shaham D. Thoracic manifestations of Behçet disease at CT. *RadioGraphics.* 2004;24:801–808.
- Erkan F, Gül A, Tasali E. Pulmonary manifestations of Behçet's disease. *Thorax.* 2001;56:572–578.
- Tunaci M, Ozkorkmaz B, Tunaci A, Gul A, Engin G, Acunas B. CT findings of pulmonary artery aneurysms during treatment for Behçet's disease. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;172:729–733.
- Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med.* 1997;337(21):1512–1523.
- Frankel SK, Cosgrove GP, Fischer A, Meehan RT, Brown KK. Update in the diagnosis and management of pulmonary vasculitis. *Chest.* 2006;129:452–465.
- Lohrmann C, Uhl M, Kotter E, Burger D, Ghanem N, Langer M. Pulmonary manifestations of Wegener granulomatosis: CT findings in 57 patients and a review of the literature. *Eur J Radiol.* 2005;53(3): 471–477.
- Travis WD, Hoffman GS, Leavitt RY, Pass HI, Fauci AS. Surgical pathology of the lung in Wegener's granulomatosis: review of 87 open lung biopsies from 67 patients. *Am J Surg Pathol.* 1991; 15(4):315–333.
- Komócsi A, Reuter M, Heller M, Muraközi H, Gross WL, Schnabel A. Active disease and residual damage in treated Wegener's granulomatosis: an observational study using pulmonary high-resolution computed tomography. *Eur Radiol.* 2003; 13(1):36–42.
- Ananthakrishnan L, Sharma N, Kanne JP. Wegener's granulomatosis in the chest: high-resolution CT findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;192(3): 676–682.
- Lee KS, Kim TS, Fujimoto K, Moriya H, Watanabe H, Tateishi U, et al. Thoracic manifestation of Wegener's granulomatosis: CT findings in 30 patients. *Eur Radiol.* 2003;13(1):43–51.
- Silva CIS, Müller NS. Vasculites. In: Silva CIS et al., editores. *Tórax.* 1 Edição. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010, p. 527-540.
- Choi YH, Im JG, Han BK, Kim JH, Lee KY, Myoung NH. Thoracic manifestation of Churg-Strauss syndrome: radiologic and clinical findings. *Chest.* 2000;117(1):117–124.
- Silva CI, Müller NL, Fujimoto K, Johkoh T, Ajzen SA, Churg A. Churg-Strauss syndrome: high resolution CT and pathologic findings. *J Thorac Imaging.* 2005;20(2):74–80.
- Worthy SA, Müller NL, Hansell DM, Flower CD. Churg-Strauss syndrome: the spectrum of pulmonary CT findings in 17 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;170:297–300.
- Akikusa B, Sato T, Ogawa M, Ueda S, Kondo Y. Necrotizing alveolar capillaritis in autopsy cases of microscopic polyangiitis: incidence, histopathogenesis and relationship with systemic vasculitis. *Arch Pathol Lab Med.* 1997;121:144–149.
- Primack SL, Miller RR, Müller NL. Diffuse pulmonary hemorrhage: clinical, pathologic, and imaging features. *AJR Am J Roentgenol.* 1995;164(2): 295–300.
- Hansell DM. Small-vessel diseases of the lung: CT-pathologic correlates. *Radiology.* 2002;225(3):639–653.



**Artigo****Vasculites Pulmonares: Achados Morfológicos e Diagnóstico Diferencial***Alessandra F. Nascimento<sup>1</sup>***Resumo**

As vasculites são um conjunto de entidades clínico-patológicas sistêmicas caracterizadas pela destruição da parede de vasos sanguíneos. O parênquima pulmonar é consistentemente mais afetado por três vasculites em particular: granulomatose de Wegener (ou granulomatose com poliangiite), síndrome de Churg-Strauss e poliangiite microscópica. Demograficamente, estas doenças inflamatórias afetam adultos de meia idade, e apresentam-se com sinais e sintomas respiratórios, além de sintomas sistêmicos. O diagnóstico destas entidades recai na correlação da apresentação clínica e correlação desta com achados radiológicos e morfológicos. O diagnóstico diferencial das três vasculites pulmonares mais comuns é principalmente com infecções granulomatosas, como micobacterioses e infecções fúngicas, linfomas e outras vasculites. Este artigo explora as principais características histopatológicas e o diagnóstico diferencial destas entidades.

Descritores: vasculite, ANCA, granulomatose de Wegener, síndrome de Churg-Strauss, poliangiite microscópica

**Abstract**

Vasculitides are a group of systemic diseases characterized by the destruction of the blood vessel walls. The pulmonary parenchyma is consistently affected by three vasculidites in particular, namely, Wegener granulomatosis (or granulomatosis with polyangiitis), Churg-Strauss syndrome and microscopic polyangiitis. Demographically, these entities affect middle aged adults, and present with pulmonary signs and symptoms, besides systemic symptoms. The diagnosis of this group of diseases is based on the correlation of the clinical picture with radiologic and morphologic findings. Differential diagnosis is mostly done with granulomatous infections, such as mycobacteria and fungus, lymphomas and other vasculidites. This article explores the main histopathologic characteristics of these vasculidites as well as their main differential diagnoses.

Key words: vasculitis, ANCA, Wegener granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, microscopic polyangiitis.

1. Coordenadora do Banco Nacional de Tumores e DNA, Departamento de Patologia do Instituto Nacional de Câncer - INCA; Diretora da Anatomia Patológica e Citopatologia Rede D'Or

**Endereço para correspondência:** Rua Almirante Baltazar, 435 – Setor Anatomia Patológica e Citopatologia D'Or. São Cristóvão, Rio de Janeiro, RJ  
**Email:** anascimento@inca.gov.br

## Introdução

As vasculites são um conjunto de entidades clínico-patológicas sistêmicas caracterizadas histologicamente pela inflamação e destruição da parede de vasos sanguíneos e, clinicamente, pelo tipo e localização dos vasos afetados. Dada a complexidade e heterogeneidade deste grupo de doenças, o diagnóstico definitivo das vasculites recai na correlação de dados clínicos, radiológicos e laboratoriais, principalmente o anticorpo antineutrofílico citoplasmático (ANCA), com os achados morfológicos. Acredita-se que a etiologia das vasculites é de natureza autoimune, porém a patogênese ainda é vastamente desconhecida. O principal diagnóstico diferencial a ser feito é com processos infecciosos, uma vez que as vasculites são, de uma forma geral, tratadas com agentes imunossupressores.

Das vasculites conhecidas, três afetam o parênquima pulmonar de forma consistente e, frequentemente, primária. São elas: granulomatose de Wegener (GW) ou granulomatose com poliangiite, síndrome de Churg-Strauss (SCS) e poliangiite microscópica (PM).<sup>1,2</sup> Outras vasculites como granulomatose sarcoide necrotizante, arterite de células gigantes, poliarterite nodosa, arterite de Takayasu, síndrome de Behçet, entre outras, afetam o parênquima pulmonar de forma rara e secundária. Aqui serão discutidos os achados morfológicos das vasculites que mais comumente afetam as vias respiratórias, características que auxiliam no diagnóstico clínico e o diagnóstico diferencial destas entidades.

## Granulomatose de Wegener (GW) ou Granulomatose com poliangiite

### Achados Clínicos e Laboratoriais

A GW, ou granulomatose com poliangiite, é uma doença rara que afeta principalmente o trato respiratório e os rins, e em que a principal manifestação histológica é a vasculite. GW ocorre principalmente em adultos, com idade média de 50 anos.<sup>3</sup> As principais manifestações clínicas no momento da apresentação da doença e durante o curso clínico incluem, mas não estão limitadas a, sinusite, obstrução nasal, manifestações pulmonares, infiltrados e nódulos pulmonares, tosse, hemoptise e pleurite.<sup>4-6</sup>

Pacientes afetados por WG geralmente demonstram leucocitose, trombocitose, aumento da velocidade de sedimentação eritrocitária e anemia normocítica normocrômica, além de sorologia positiva para c-ANCA.<sup>7</sup> Um número menor de pacientes apresentará positividade para p-ANCA.<sup>7</sup> Estudos demonstram que os achados histopatológicos são similares entre os pacientes portadores de c-ANCA e aqueles portadores de p-ANCA.<sup>8</sup>

Radiologicamente, pacientes diagnosticados

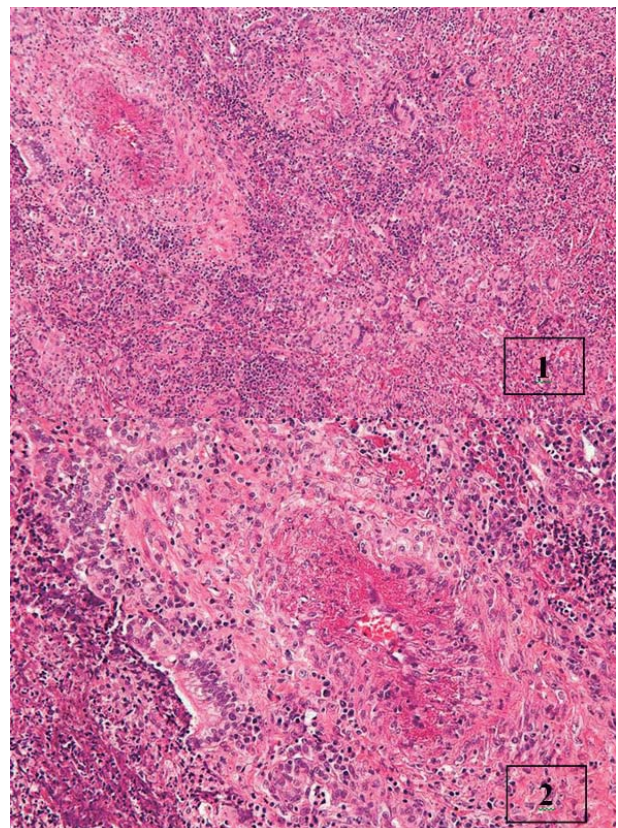
com GW podem demonstrar nódulos ou massas pulmonares de diversos tamanhos e conformações, bem como cavitações, afetando principalmente os lobos inferiores.

### Características Histológicas

O diagnóstico histopatológico de GW deve ser idealmente baseado em biópsias em cunha do parênquima pulmonar. Material proveniente de biópsias da região de cabeça e pescoço são frequentemente difíceis e inconclusivas e, portanto, devem ser evitadas. É válido ressaltar que o diagnóstico de GW, bem como de outras vasculites, é impossível em exames de congelação e punções por agulha fina (PAAF), sendo imprescindível o exame de parafina de rotina. Finalmente, o conhecimento de tratamento imunossupressivo prévio parcial é fundamental para a interpretação dos achados histológicos, uma vez que os achados "clássicos" podem estar ausentes na biópsia de pacientes tratados, dificultando o diagnóstico.

Macroscopicamente, GW é caracterizada por inúmeros nódulos e consolidações pulmonares bilaterais, frequentemente com cavitação. A necrose pode ser pontual ou geográfica. Amostragem destes nódulos deve ser reservada para cultura de microorganismos.

Os principais achados histopatológicos de GW incluem: vasculite, necrose parenquimatosa e inflamação granulomatosa (figuras 1 e 2).



Figuras 1 e 2 - Principais achados histopatológicos de granulomatose com poliangiite: vasculite, necrose parenquimatosa e inflamação granulomatosa

A vasculite é caracterizada por inflamação granulomatosa caseosa com histiócitos empalisados envolven-

do as camadas adventícia e média de arteríolas e vênulas, bem como inflamação aguda em capilares, em vários estágios de atividade e cicatrização. A necrose parenquimatosa tem características basofílicas devido aos debris celulares de neutrófilos. As áreas necróticas podem ser bem delimitadas ou vagas, e são geralmente acompanhadas de um infiltrado inflamatório misto, incluindo neutrófilos, eosinófilos, linfócitos e plasmócitos. A inflamação granulomatosa tipicamente inclui células gigantes em pequenos agregados e histiócitos empalisados arranjados ao redor de áreas necróticas.

Achados histológicos menores e menos específicos de GW incluem: fibrose intersticial nodular, pneumonia lipóide endógena, hemorragia alveolar, fibrose intraluminal organizada, agregados linfóides, infiltrado eosinofílico, lesões xantogranulomatosas, acúmulo de macrófagos alveolares, bronquiólite crônica, broncopneumonia aguda, bronquiólite obliterante, granulomatose broncocêntrica, bronquiólite folicular e estenose brônquica.

### Diagnóstico Diferencial

Os principais diagnósticos diferenciais a serem considerados quando avaliando uma biópsia para a possibilidade de GW incluem: infecções granulomatosas (micobacterioses e infecções fúngicas), granulomatose linfomatoide e SCS. Infecções granulomatosas mais frequentemente apresentam-se com lesões nodulares e cavitárias únicas, em contraste com a multinodularidade característica de GW. Colorações especiais para microorganismos bem como cultura de lesões cavitárias são imprescindíveis para o diagnóstico definitivo. Como mencionado inicialmente, o tratamento das duas condições difere significativamente e o diagnóstico de GW requer correlação com outros achados clínicos e laboratoriais.

A granulomatose linfomatoide é uma variante rara do linfoma não Hodgkin B de grandes células difuso. Histologicamente, há um infiltrado linfóide composto de células B grandes circundando vasos, bem como em áreas de necrose. Apesar do nome, a formação de granulomas é incomum em granulomatose linfóide. Por fim, em contraste com GW, granulomatose linfóide é caracterizada por linfócitos neoplásicos infectados pelo vírus Epstein-Barr (EBV).

O diagnóstico diferencial de GW com SCS será discutido em maiores detalhes na sessão abaixo.

## Síndrome de Churg-Strauss (SCS)

### Achados Clínicos e Laboratoriais

A SCS, também conhecida como granulomatose eosinofílica com poliangiite, é clinicamente caracterizada pela tríade de asma, eosinofilia em sangue periférico e vasculite. De acordo com a classificação tradicional, ini-

cialmente estabelecida em 1990, a presença de quatro (4) dos seis (6) critérios diagnósticos permite o diagnóstico de SCS com sensibilidade de 85% e especificidade de 99.7%.<sup>9</sup> Os seis critérios diagnósticos são: asma, eosinófilos > 10% na contagem leucocitária, mono ou polineuropatia, infiltrados pulmonares radiologicamente não fixos, anormalidade dos seios paranasais e biópsia demonstrando vasos sanguíneos com eosinófilos extravasculares.<sup>9</sup>

A SCS afeta homens e mulheres adultos igualmente, com idade média de 50 anos.<sup>10-12</sup> Frequentemente, envolve o trato respiratório superior, pulmões, pele e nervos periféricos.<sup>10-12</sup> A fase precoce ou prodrômica da doença é caracterizada por rinite alérgica, asma, eosinofilia periférica e/ou doença eosinofílica infiltrativa.<sup>10-12</sup> Esta fase é seguida da fase vasculítica em que pacientes apresentam sinais e sintomas de vasculite.<sup>10-12</sup> A terceira fase da doença é a pós-vasculítica com neuropatia, hipertensão, asma e rinite alérgica persistentes.<sup>10-12</sup>

Estes pacientes tipicamente demonstram positividade sorológica para p-ANCA.<sup>10-12</sup> Outros achados laboratoriais não-específicos incluem: anemia normocítica normocrômica, velocidade de sedimentação eritrocitária elevada, leucocitose, elevados níveis de IgE e hipergamaglobulinemia.<sup>10-12</sup>

Radiologicamente, pacientes demonstram a presença de infiltrados pulmonares multifocais que alternam de localização e tamanho, bem como consolidações. Nódulos cavitários, em contraste com GW, são raros.

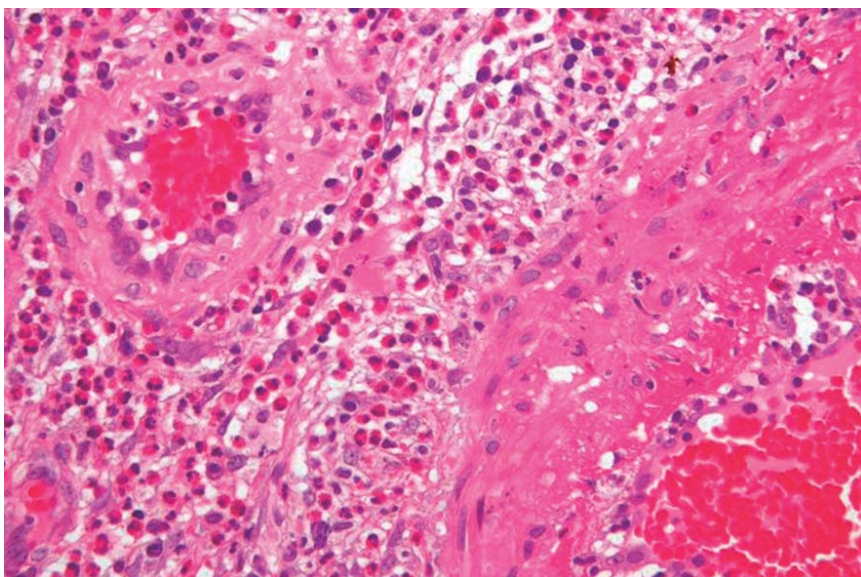
### Características Histológicas

O lavado broncoalveolar em pacientes com SCS geralmente são ricos em eosinófilos, que geralmente contabilizam > 33% das células componentes da amostra. A biópsia pulmonar é somente necessária em casos em que os sintomas sistêmicos não são acompanhados de achados radiológicos. Os achados histopatológicos dependerão da fase da doença e de tratamentos parciais prévios recebidos pelo paciente.

Na fase vasculítica, a biópsia geralmente demonstra a presença de granulomas extra-vasculares com histiócitos empalisados e células gigantes com centro necrótico, rico em eosinófilos e debris celular (figura 3). A vasculite afeta principalmente as artérias e é caracterizada por um infiltrado inflamatório misto, com eosinófilos e neutrófilos. Hemorragia pulmonar também pode estar presente.

### Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial de SCS inclui GW, doença fúngica broncopulmonar alérgica, infecções parasíticas e linfoma de Hodgkin. A principal diferença entre SCS e GW é a eosinofilia periférica característica da primeira



**Figura 3** - Síndrome de Churg-Strauss: granulomas extra-vasculares com histiócitos empalisados e células gigantes com centro necrótico

bem como a manifestação clínica de asma. Além das diferenças clínicas, a positividade sorológica para p-ANCA também pode ser usado para o diagnóstico de SCS.

A doença fúngica broncopulmonar alérgica não é acompanhada de eosinofilia tecidual e vasculite. Apesar de parasitas como *Strongyloides stercoralis* desencadearem o acúmulo de eosinófilos nos tecidos, vasculite geralmente não é achado nestas condições. O linfoma de Hodgkin é frequentemente caracterizado por eosinofilia e, mais raramente, da formação de granulomas. Todavia, na SCS não se encontra a presença das típicas células de Reed-Sternberg (RS) do linfoma de Hodgkin.

## Poliangiite Microscópica (PM)

### Achados Clínicos e Laboratoriais

PM é definida como uma vasculite restrita a arteríolas, vênulas e capilares, sem depósitos imunes. Geralmente afeta homens e mulheres de meia idade e afeta o parênquima pulmonar em aproximadamente 50% dos casos.<sup>13-16</sup> As manifestações sistêmicas de glomerulonefrite, febre, mialgia e artralgia, perda de peso e manifestações cutâneas são, em geral, mais comuns.<sup>13-16</sup> Pacientes afetados por PM frequentemente demonstram evidência sérica de p-ANCA. Radiologicamente, PM é caracterizada por hemorragia pulmonar.

### Características Histológicas

O lavado broncoalveolar demonstra a presença de hemorragia aguda ou macrófagos contendo hemosiderina. A biópsia pulmonar evidencia a hemorragia pulmonar bem como macrófagos carregados de hemosiderina em espaços alveolares (essencial para o diagnóstico) e capilarite neutrofílica difusa, com neutrófilos nas pare-

des vasculares e extravasados para espaços alveolares. Deposição de fibrina nos capilares e em espaços alveolares também é evidente.

### Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial de PM deve ser feito principalmente com GW, poliarterite nodosa e outras vasculites afetando vênulas, capilares e arteríolas como púrpura de Henoch-Schönlein, crioglobulinemia e vasculite lúpica. A principal diferença com GW é a ausência de inflamação granulomatosa em PM bem como a evidência sérica de p-ANCA. Poliarterite nodosa geralmente afeta artérias de médio porte e geralmente poupa o parênquima pulmonar. Por fim, em contraste com outras vasculites que também afetam vasos de calibre pequeno, PM não está associada à presença de depósitos imunes no pulmão.

## Referências

1. Falk RJ, Gross WL, Guillevin L, et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2011;63: 863-864.
2. Jennette, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37:187-192.
3. Godman GC, Churg J. Wegener's granulomatosis: pathology and review of the literature. *Arch Pathol* 1954;58:533-553.
4. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, et al. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 1983;98:76-85.
5. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1101-1107.
6. Duna GF, Galperin C, Hoffman GS. Wegener's granulomatosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21:949-986.
7. Hu N, Westra J, Kallenberg CG. Membrane-bound proteinase 3 and its receptors: relevance for the pathogenesis of Wegener's Granulomatosis. *Autoimmun Rev*;2009;8:510-514.
8. Tomasson G, Lavalley M, Tanriverdi K, et al. Relationship between markers of platelet activation and inflammation with disease activity in Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol* 2011;38:1048-1058.
9. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990;33:1094-1100.
10. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum* 2013;65:270-281.
11. Mahr A, Moosig F, Neumann T, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): evolutions in classification, etio-pathogenesis, assessment and management. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26:16-23.
12. Vaglio A, Buzio C, Zwerina J. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): state of the art. *Allergy* 2013;68:261-273.
13. Villiger PM, Guillevin L. Microscopic polyangiitis: clinical presentation. *Autoimmun Rev* 2010;9:812-819.
14. Borao-Cengotita-Bengoa M, Corral-Gudino L, Del Pino-Montes J, et al. Long-term follow-up of microscopic polyangiitis, 17-year experience at a single center. *Eur J Intern Med* 2010;21:542-547.
15. Gibelin A, Maldini C, Mahn A. Epidemiology and etiology of Wegener granulomatosis, microscopic polyangiitis, churg-strauss syndrome and goodpasture syndrome: vasculitides with frequent lung involvement. *Semin Respir Crit Care Med* 2011;32:264-273.
16. Ahn JK, Hwang JW, Lee J, et al. Clinical features and outcome of microscopic polyangiitis under a new consensus algorithm of ANCA-associated vasculitides in Korea. *Rheumatol Int* 2012;32:2979-2986.

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<br>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 plasmaférese, 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 plasmaférese 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                    | Plasmaférese + 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

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Screaton NJ, Sivasothy P, Flower CD, et al. Tracheal involvement in Wegener's granulomatosis: evaluation using spiral CT. *Clin Radiol* 1998;53(11):809-15.
- Guerrero M, Gall E, Tilahun E, et al. Wegener's granulomatosis presenting as subglottic stenosis. *J Clin Rheumatol* 2001;7(2):91-6.
- 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.
- Pagnoux C, Wolter NE. Vasculitis of the upper airways. *Swiss Med Wkly*. 2012 Mar 19;142:w13541.
- Yazici H, Esen F. Mortality in Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 Sep-Oct;26(5 Suppl 51):S138-40. Review.
- 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.)

**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

### CARACTERÍSTICAS DA REVISTA

O **Pulmão RJ** ISSN-1415-4315, publicado trimestralmente, é órgão oficial da Sociedade de Pneumologia do Rio de Janeiro, destinado à publicação de revisões atualizadas e discutidas, no escopo da Pneumologia e áreas correlatas. Cada número versará acerca de um tema de destaque, sendo que todos os artigos serão feitos por meio de convite aos principais especialistas da área.

Nossa meta é poder apresentar ou disponibilizar ao Pneumologista de forma objetiva e concisa, revisões acerca de um determinado tema específico, enfatizando os artigos mais importantes e as eventuais controvérsias existentes na atualidade. Essa forma facilitará a leitura dos profissionais de saúde, atualizando-os e dando acesso ao sumário dos recentes avanços na área. Todos os manuscritos serão avaliados por revisores qualificados, sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento. Os artigos podem ser escritos em português, espanhol ou inglês. Todos os artigos serão disponibilizados eletronicamente em [www.sopterj.com.br](http://www.sopterj.com.br), ISSN-1415-4315 na versão em língua latina ou em inglês.

### CRITÉRIOS DE AUTORIA

A inclusão de um autor em um manuscrito encaminhado para publicação só é justificada se ele contribuiu significativamente, do ponto de vista intelectual, para a sua realização. Fica implícito que o autor participou de todas as fases na elaboração do artigo. A revista considera 3 o número máximo aceitável de autores para redação do artigo. No caso de maior número de autores, enviar carta a Secretaria da Revista justificando a participação no artigo.

### APRESENTAÇÃO E SUBMISSÃO DOS MANUSCRITOS

Os manuscritos deverão ser obrigatoriamente encaminhados via eletrônica a partir da própria home page do Jornal. As instruções e o processo de submissão estão disponíveis no endereço [www.sopterj.com.br](http://www.sopterj.com.br). Ainda que os manuscritos sejam submetidos eletronicamente, deverão ser enviadas por fax, correio eletrônico (pdf) ou pelo correio Carta de Transferência de Copyright e Declaração de Conflitos de Interesses, assinadas por todos os autores, conforme modelo disponível no endereço [www.sopterj.com.br](http://www.sopterj.com.br). Pede-se aos autores que sigam rigorosamente as normas editoriais da revista, particularmente no tocante ao número máximo de palavras, tabelas e figuras permitidas, bem como às regras para confecção das referências bibliográficas. A não observância dessas instruções implicará na devolução do manuscrito pela Secretaria da revista para que os autores façam as correções pertinentes antes de submetê-lo aos revisores.

A revista reserva o direito de efetuar nos artigos aceitos adaptações de estilo, gramaticais e outras.

Com exceção das unidades de medidas, siglas e abreviaturas devem ser evitadas ao máximo, devendo ser utilizadas apenas para termos consagrados. Estes termos estão definidos na Lista de Abreviaturas e Acrônimos aceitos sem definição presentes na [www.sopterj.com.br](http://www.sopterj.com.br). Quanto a outras abreviaturas, sempre definilas na primeira vez em que forem citadas, por exemplo: lavado broncoalveolar (LBA). Após a definição da abreviatura, o termo completo não deverá ser mais utilizado. Com exceção das abreviaturas aceitas, não utilizá-las em títulos ou em resumo dos manuscritos.

Quando os autores mencionarem qualquer substância ou equipamento incomum, deverão incluir o modelo, o nome da fabricante, a cidade e o país.

### PREPARO DO MANUSCRITO

A página de identificação deve conter o título do trabalho, em português e inglês, nome completo e titulação dos autores, instituições a que pertencem, endereço completo, inclusive telefone, fax e e-mail do autor principal, e nome do órgão financiador da pesquisa, se houver.

**Resumo:** Deve ser estruturado consistindo de três parágrafos, não excedendo 200 palavras. O primeiro parágrafo deve descrever o objetivo da revisão, isto é por que a revisão é relevante. O segundo parágrafo descreverá os achados mais recentes e o terceiro será um resumo descrevendo as principais implicações dos achados na pesquisa ou prática clínica.

**Abstract:** Uma versão em língua inglesa, correspondente ao conteúdo do resumo deve ser fornecida.

**Descritores e Keywords:** Deve ser fornecido de três a cinco termos em português e inglês, que definam o assunto do trabalho. Devem ser, obrigatoriamente, baseados nos DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), publicados pela Bireme e disponíveis no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>, enquanto os keywords em inglês devem ser baseados nos MeSH (Medical Subject Headings) da National Library of Medicine, disponíveis no endereço eletrônico [www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html).

**Texto:** A introdução deve discutir os principais aspectos da revisão. O texto deve ter no máximo 2000 palavras, excluindo referências e tabelas. Deve conter no máximo 5 tabelas e/ou figuras. O número de referências bibliográficas não deve exceder a 30.



**Tabelas e Figuras:** Tabelas e gráficos devem ser apresentados em preto e branco, com legendas e respectivas numerações impressas ao pé de cada ilustração. As tabelas e figuras devem ser enviadas no seu arquivo digital original, as tabelas preferencialmente em arquivos Microsoft Word ou Microsoft Excel e as figuras em arquivos Tiff ou JPG. Fotografias de exames, procedimentos cirúrgicos e biópsias onde foram utilizadas colorações e técnicas especiais serão consideradas para impressão colorida, sem custo adicional aos autores. As grandezas, unidades e símbolos devem obedecer ao sistema métrico internacional e às normas nacionais correspondentes (ABNT: <http://www.abnt.org.br>). As figuras que necessitem de permissão deverão ser comunicadas ao editor. Se for necessária permissão solicita-se que seja encaminhada cópia da ilustração original da figura, endereço de contato, email, fax e número de telefone.

**Legendas:** Deverão acompanhar as respectivas figuras (gráficos, fotografias e ilustrações) e tabelas. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a suas citações no texto. Além disso, todas as abreviaturas e siglas empregadas nas figuras e tabelas devem ser definidas por extenso abaixo das mesmas.

**Referências:** Devem ser indicadas apenas as referências utilizadas no texto, numeradas com algarismos arábicos e na ordem em que foram citadas. A apresentação deve estar baseada no formato Vancouver Style, atualizado em outubro de 2004, conforme os exemplos abaixo e disponíveis em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=citmed>. Os títulos dos periódicos citados devem ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela List of Journal Indexed in Index Medicus, da National Library of Medicine disponibilizados no endereço: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/journals/loftext.noprov.html>.

Para todas as referências, cite todos os autores até seis. Acima desse número, cite os seis primeiros autores seguidos da expressão et al.

Nas referências de principal interesse deve-se marcar um \* e descrever abaixo 1 a 2 sentenças com a idéia principal do artigo. Nas referências de maior impacto marcar \*\* e realizar uma anotação mais detalhada. As

referências marcadas com \* ou \*\* devem ter sido publicadas nos últimos 12 meses. As referências sem \* ou \*\* não precisam de anotações. Resumos ou trabalhos ainda não publicados não podem ser marcados e/ ou anotados.

#### **Exemplos:**

#### **Artigos Originais**

1. Xisto DG, Farias LL, Ferreira HC, Picanço MR, Amitrano D, Lapa E Silva JR, et al. Lung parenchyma remodeling in a murine model of chronic allergic inflammation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171(8):829-37.

#### **Resumos**

2. Saddy F, Oliveira G, Rzezinski AF, Ornellas DS, Garcia CSN, Nardelli L, et al. Partial Ventilatory Support improves oxygenation and reduces the expression of inflammatory mediators in a model of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177:A766.

#### **Capítulos de Livros**

3. Barbas CS, Rocco PR. Monitorização Da Mecânica Respiratória em Indivíduos respirando espontaneamente e ventilados mecanicamente. In: Rocco PR; Zin WA, editores. *Fisiologia Respiratória Aplicada.* 1 Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009, p. 193-206.

#### **Publicações Oficiais**

4. World Health Organization. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. *WHO/Tb,* 1994;178:1-24.

#### **Homepages/Endereços Eletrônicos**

7. Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>

#### **Outras situações:**

Na eventualidade do surgimento de situações não contempladas por estas Instruções Redatoriais, deverão ser seguidas as recomendações contidas em International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Updated October 2004. Disponível em <http://www.icmje.org/>.