

Vasculites Associadas a Anticorpos Anticitoplasma do Neutrófilo (VAA)

Adelaide Spínola (HCF)

Introdução/Epidemiologia

As vasculites associadas aos anticorpos anticitoplasma do neutrófilo (VAA) são vasculites necrosantes sistêmicas, com escassos ou ausência de depósitos imunes, que afetam vasos de pequeno e mediano calibre (capilares, arteríolas, vénulas e artérias pequenas). De acordo com a Classificação de Consenso de *Chapel Hill* de 2012, são vasculites de pequenos vasos.

As VAA englobam a Poliangeíte Microscópica (PAM), a Granulomatose Eosinofílica com Poliangeíte (GEPA) (anteriormente síndrome de Churg-Strauss) e a Granulomatose com Poliangeíte (GPA) (anteriormente Granulomatose de Wegener).

Estas ocorrem em qualquer idade, sendo mais comuns nos adultos, e afetam ambos os géneros de forma semelhante.

A PAM é a mais frequente com uma incidência anual de 2 a 8 casos por milhão de habitantes, seguida da GPA com uma incidência de 2 a 3 casos, e a GEPA com aproximadamente 1 caso por milhão de habitantes.

Além da sua associação frequente com os ANCAs, as VAA partilham características clínicas e histológicas.

Os ANCA detetam-se em 80-90% dos doentes com PAM e GPA, e em 40% dos doentes com GEPA. Na sua nomenclatura adiciona-se como prefixo a reatividade dos ANCAs: ANCA-MPO (mieloperoxidase), ANCA-PR3 (proteinase-3) e ANCA negativo.

Manifestações clínicas

As principais manifestações clínicas, radiológicas e analíticas das VAA estão descritas na tabela 1 e as características histológicas na tabela 2.

Tabela 1. Manifestações clínicas, radiológicas e analíticas mais frequentes das VAA.

Manifestações		PAM	GPA	GEPA
Sistêmicas		Febre, perda ponderal, astenia		
Musculoesquelético		Mialgias, poliartralgias/poliartrite assimétricas		
Pele		Púrpura palpável, nódulos, úlceras cutâneas, <i>livedo reticularis</i>		
Rim		Proteinúria ou hematúria com cilindros hemáticos ou insuficiência renal Histologia: glomerulonefrite (GMN) rapidamente progressiva (com maior frequência na PAM e GPA)		
Pulmão	Clínica	Tosse, hemoptise e dispneia		Asma
	Radiologia	Padrão alvéolo-intersticial (por hemorragia alveolar). Fase avançada: Fibrose pulmonar		
		Nódulos ou infiltrados pulmonares não migratórios	Infiltrados pulmonares migratórios ou nódulos	
ORL		Infrequente/Ausente	Rinorreia purulenta ou hemática, sinusite, otite média, úlceras na mucosa nasal e oral, estenose subglótica e endobrônquica	Rinite, pólipos nasais e sinusite de repetição
Ocular		Uveíte, conjuntivite e episclerite		
			Proptose ocular por massa retro-orbitária (unilateral e bilateral; mais frequente na GPA)	

Manifestações	PAM		GPA		GEPA
Coração	Miocardite, pericardite e isquémia coronária				
Neurológico	Mononeurite múltipla, polineuropatia				
		Envolvimento dos pares cranianos, paquimeningite			
Alterações analíticas	Aumento das proteínas de fase aguda (VS e PCR), anemia e trombocitose				
				Eosinofilia (>10% ou 1.500/μL)	
cANCA/PR3	10-20%	40-90%			0-10%
		80-95% generalizada	40-75% localizada		
pANCA/MPO	60-85%	0-10%			30-60%

A GMN necrosante e focal pauci-imune é comum nas 3 entidades, ocorrendo em quase todos os doentes com PAM e menos frequentemente na GEPA.

O envolvimento pulmonar sob a forma de capilarite pode ser comum à PAM e à GPA, e na GPA e na GEPA podem também ocorrer lesões nodulares ou infiltrados pulmonares.

Doentes com patologia nasal e paranasal recorrente podem desenvolver sintomas de GPA. Alguns doentes com GEPA podem ter antecedentes de rinite alérgica e asma com evolução de 10 ou mais anos, e que precedem o início dos sintomas vasculíticos, com envolvimento da pele, músculo e nervos periféricos.

Outras manifestações clínicas comuns às 3 VAA são a vasculite cutânea leucocitoclástica e o envolvimento do sistema nervoso periférico.

Tabela 2. Características histológicas das VAA.

	Tamanho dos vasos envolvidos	Necrose fibrinoide	Celularidade inflamatória predominante	Granulomas
PAM	Pequeno (arteríolas, capilares e vénulas) e Mediano (artérias de pequeno e mediano calibre)	Presença	Neutrófilos e linfócitos	Ausência
GPA			Neutrófilos e linfócitos, macrófagos e células gigantes	Predominantemente extravasculares
GEPA			Linfócitos e eosinófilos	Extra e intravasculares

Diagnóstico

Crítérios de classificação/Definição

Os critérios de classificação da **GPA** do *American College of Rheumatology* (ACR) de 1990 são:

1. Inflamação nasal ou oral

Desenvolvimento de úlceras dolorosas ou não dolorosas, ou secreção nasal purulenta ou hemática.

2. Radiografia de tórax alterada

Presença de nódulos, infiltrados fixos ou cavitações na radiografia de tórax.

3. Sedimento urinário alterado

Microhematúria (>5 eritrócitos/campo) ou cilindros hemáticos.

4. Inflamação granulomatosa

Alterações histológicas de inflamação granulomatosa da parede vascular (artéria ou arteríola) ou em áreas perivasculares ou extravasculares.

Para a sua classificação, devem estar presentes pelo menos 2 dos 4 critérios, o que representa uma sensibilidade de 88,2% e uma especificidade de 92%.

Os critérios de classificação da **GEPA** do *American College of Rheumatology* (ACR) de 1990 são:

1. Asma

Antecedentes de dispneia ou sibilos difusos na expiração.

2. Eosinofilia

Eosinófilos >10% do total de leucócitos.

3. Mononeuropatia ou polineuropatia

Desenvolvimento de mononeuropatia, mononeurite múltipla ou polineuropatia (tipicamente em luva e meia) atribuível à vasculite sistêmica.

4. Infiltrados pulmonares migratórios ou transitórios

Infiltrados na radiografia de tórax (excluindo infiltrados fixos) atribuíveis à vasculite sistêmica.

5. Alteração dos seios perinasais

Antecedentes de dor ou hipersensibilidade dos seios perinasais, de tipo agudo ou crônico, ou opacificação radiográfica dos seios perinasais.

6. Eosinófilos extravasculares

Acumulação de eosinófilos em áreas extravasculares em biópsias que incluam artéria, arteríolas ou vénulas.

Para a sua classificação, devem estar presentes pelo menos 4 dos 6 critérios, o que representa uma sensibilidade de 85% e uma especificidade de 99,7%.

Não existem critérios de classificação ou diagnóstico para a PAM. De acordo com a Classificação de Consenso de *Chapel Hill* de 2012, na PAM a GMN necrosante é muito comum, a capilarite pulmonar é frequente e há ausência de inflamação granulomatosa.

Primeira consulta

Perante a suspeita clínica de VAA, a **história clínica** deve incidir sobre a pesquisa de **sintomas gerais** e **sintomas específicos dos órgãos** que mais frequentemente ocorrem nestas patologias (Tabela 1). O **exame físico** deve ser completo por aparelhos e sistemas, com particular interesse para a possibilidade de existência de lesões cutâneas e de alterações do sistema nervoso periférico (sensitivo e motor), além da observação nasal e dos seios paranasais (percussão dos seios paranasais) e sistema respiratório (fervores crepitantes na hemorragia alveolar, asma na GEPA, e estridor na estenose subglótica ou endobrônquica).

Exames complementares de diagnóstico

Recomenda-se a realização dos seguintes exames complementares de diagnóstico (ECD) a todos os doentes:

Laboratório

- Hemograma completo, VS, PCR, glucose, creatinina, ureia, ácido úrico, colesterol, triglicéridos, AST, ALT, GGT, FA, bilirrubina, LDH, amilase, lipase, CK, sódio, potássio, cálcio, fósforo, proteínas totais, albumina, proteinograma, cálculo da taxa de filtração glomerular, haptoglobina, ferritina, TP e aPTT.
- Sedimento urinário (hematúria e cilindros hemáticos ou mistos) e proteinúria das 24h.
- Imunologia - determinação dos ANCA por:
 - Imunofluorescência indireta (IFI): determina o padrão citoplasmático (cANCA) ou perinuclear (pANCA);
 - ELISA: determina a especificidade antigénica PR3, MPO ou outras menos frequentes;
 - Anticorpos anti-membrana basal, anticorpos anti-nucleares, fator reumatoide, crioglobulinas e doseamento do complemento (*útil para diagnóstico diferencial*).
- Serologias virais: VHB (agHbs e acHbs) e VHC.

Eletrocardiograma de 12 derivações

Radiografia torácica pósterio-anterior e lateral (em casos selecionados)

Recomenda-se a realização dos seguintes ECD de acordo com o órgão envolvido.

Sistema Respiratório Superior

Se inflamação nasal ou dos seios paranasais, perfuração do septo nasal, obstrução do canal lacrimal, envolvimento do ouvido médio:

- Tomografia Computorizada (TC) dos seios paranasais (seio paranasais, células mastoideias e septo nasal);
- Avaliação por ORL das áreas afetadas: otoscopia, rinoscopia, endoscopia funcional dos seios paranasais e biópsia de lesões macroscopicamente suspeitas.

Se quadro clínico sugestivo de estenose subglótica ou endobrônquica (brônquios principais e/ou secundários):

- Laringoscopia/Broncofibroscopia (grau de estenose e eventual biópsia);
- TC laringotraqueal e pulmonar (grau, extensão e número de estenoses).

Pulmão

Se sintomas ou sinais de envolvimento respiratório e/ou radiografia de tórax alterada:

- TC torácica de alta resolução;
- Broncofibroscopia (avaliação da mucosa traqueobrônquica; eventual biópsia endobrônquica ou transbrônquica se lesões nodulares acessíveis; colheita de material para exame microbiológico; lavado broncoalveolar (detecção de hemorragia, eosinofilia ou células neoplásicas);
- Biópsia pulmonar cirúrgica (se lesões nodulares ou massas inacessíveis por via transbrônquica);
- Provas funcionais respiratórias.

Rim

Se sedimento urinário alterado (microhematúria, macrohematúria ou cilindros hemáticos), ou proteinúria (>500 mg/24h) ou deterioração da função renal (creatinina >1,5 gr/dL ou aumento progressivo):

- Biópsia renal (se diagnóstico diferencial é com poliarterite nodosa realizar estudo arteriográfico prévio à biópsia).

Sistema Nervoso e Muscular

Se suspeita de envolvimento miopático ou neuropático:

- Eletromiograma (EMG)
 - Se padrão miopático: biópsia muscular;
 - Se padrão neuropático: biópsia de músculo e nervo (geralmente músculo gastrocnêmio e nervo sural);
 - Se EMG normal e suspeita clínica elevada e sem possibilidade de biópsia de outro órgão: biópsia muscular geralmente do deltoide ou guiada por ressonância magnética (RM).

Olho

Se suspeita de envolvimento ocular, além da observação de assimetrias, avaliação da motilidade ocular e do fundo ocular:

- Avaliação por Oftalmologia (diagnóstico de conjuntivite, esclerite, episclerite, uveíte e vasculite retiniana);
- TC/RM (diagnóstico de patologia da glândula lacrimal);
- TC/RM das órbitas (diagnóstico de massas retro-orbitárias).

Sistema Nervoso Central

Se presença de sinais focais neurológicos:

- RM cerebral (ponderar também angio-RM ou angiografia se envolvimento de vasos cerebrais distais).

Coração

Se suspeita de envolvimento pericárdico ou miocárdico ponderar:

- Ecocardiograma;
- Coronariografia.

Pele

Se lesões nodulares ou *livedo reticularis*:

- Biópsia cutânea incisional.

Se lesões purpúricas ou erupção cutânea:

- Biópsia cutânea por *punch*.

Sistema Digestivo

Se suspeita de isquemia mesentérica, hemorragia digestiva, intra-abdominal ou retroperitoneal; ou

Se suspeita de isquemia ou hemorragia de órgãos sólidos (fígado, baço e pâncreas):

- Ecografia, TC, RM ou angiografia abdominal.

Tratamento

O esquema terapêutico da GPA e PAM é semelhante e baseia-se na estratificação proposta pelo *European Vasculitis Study Group* (EUVAS). O tratamento da GEPA baseia-se nos fatores de risco descritos no *Five Fator Score* (FFS).

GPA e PAM

É baseado na extensão e gravidade da doença. A EUVAS definiu 5 categorias:

- **Doença Localizada:** envolvimento do Sistema Respiratório superior ou inferior, sem outras manifestações sistêmicas ou sintomas constitucionais;
- **Doença Sistêmica Precoce:** envolvimento de qualquer órgão (exceto o rim), sem lesão de órgãos vitais (respiratório, cardíaco, gastrointestinal, sistema nervoso central (SNC) e ocular);
- **Doença Generalizada:** envolvimento renal (creatinina $<5,7$ mg/dL) $\pm$ envolvimento de outros órgãos vitais (respiratório, cardíaco, gastrointestinal, SNC e ocular);
- **Doença com Envolvimento Renal Grave:** envolvimento renal (creatinina $>5,7$ mg/dL) $\pm$ envolvimento de outros órgãos vitais (respiratório, cardíaco, gastrointestinal, SNC e ocular);
- **Doença Refratária:** doença progressiva que não responde aos corticoides (CS) e ciclofosfamida (CYC).

Doença localizada ou doença sistêmica precoce

Indução da remissão

Prednisolona (PDN): 1 mg/kg/dia *per os* (p.o.) **associada a:**

Metotrexato (MTX): dose inicial de 0,3 mg/kg/semana até dose máxima de 20-25 mg/semana p.o. ou via subcutânea (s.c.), se intolerância gastrointestinal. Recomenda-se a suplementação com ácido fólico 5 mg/semana p.o. no dia seguinte à administração do MTX.

Manutenção da remissão

PDN: 1 mg/kg/dia p.o. durante 4 semanas com posterior diminuição progressiva da dose (Tabela 3) **associada a:**

MTX: manter a dose de indução durante pelo menos 12 meses após a remissão ter sido alcançada; posteriormente recomenda-se ponderar a diminuição progressiva de 2,5 mg/mês. Recomenda-se a suplementação com ácido fólico 5 mg/semana.

Recomenda-se a administração de sulfametoxazol/trimetopim 800/160 mg p.o. 3/semana para profilaxia do *Pneumocystis Jirovecii*.

Se doença não controlada, tratar como Doença Generalizada.

Doença generalizada

Indução da remissão

PDN: 1 mg/kg/dia p.o. **associada a um dos seguintes:**

Pulsos endovenosos (e.v.) CYC: dose inicial de 15 mg/kg a cada 2 a 3 semanas e, posteriormente mensais, até alcançar a remissão (mínimo de 6 administrações); ou

Rituximab (RTX): dose de 375 mg/m²/semana e.v., durante 4 semanas, ou 2 administrações de 1 gr e.v. com 2 semanas de intervalo. Indicado se presença de contraindicação para CYC ou dose acumulada excessiva de CYC.

Manutenção da remissão

PDN: 1 mg/kg/dia p.o. durante 4 semanas com posterior diminuição progressiva da dose, **associada a um dos seguintes:**

Azatioprina (AZA): 2 mg/kg/dia p.o. Iniciada posteriormente ao esquema de indução com CYC e mantida no mínimo 18 meses; posteriormente se a doença está controlada e se suspendeu a PDN, recomenda-se ponderar a redução de 25 mg/mês até à sua suspensão.

MTX: dose inicial de 0,3 mg/kg/semana até dose máxima de 20-25 mg/semana p.o. ou s.c. (se intolerância gastrointestinal). Indicado em alternativa à AZA. Recomenda-se a suplementação com ácido fólico 5 mg/semana p.o. no dia seguinte à administração do MTX.

Leflunomida (30-40 mg/dia): ter em conta a elevada percentagem de efeitos adversos.

Micofenolato de Mofetil (2 gr/dia p.o.) ou **Ácido Micofenólico** (720 mg/12 horas p.o.).

RTX: 500 mg a cada 6 meses (3 doses de manutenção após o esquema de indução).

Doença com envolvimento renal grave

Indução da remissão

Recomenda-se a **associação** de:

Metilprednisolona (MPN): pulsos e.v. de 1 gr/dia durante 3 dias, seguida de prednisolona 1 mg/kg/dia p.o. **e**

Pulsos e.v. CYC: dose inicial de 15 mg/kg a cada 2 a 3 semanas e, posteriormente mensais, até alcançar a remissão; ou **RTX** na mesma dose que na *Doença Generalizada* **e**

Plasmaferese: mínimo de 7 sessões associadas à administração de imunoglobulina humana e.v. (200 mg/kg) a cada 2 sessões, isto é, após a 2ª, 4ª e 6ª sessão.

Na presença de insuficiência renal progressiva apesar do tratamento sistêmico, recomenda-se a realização de técnicas de substituição da função renal (se acordo com os protocolos específicos).

Recomenda-se o mesmo esquema terapêutico da *Doença com Envolvimento Renal Grave* nos casos de *Hemorragia Pulmonar Difusa por Capilarite Pulmonar com Insuficiência Respiratória*, independentemente do grau de envolvimento renal, além da terapêutica de suporte.

Manutenção da remissão

Recomenda-se esquema terapêutico semelhante ao da *Doença Generalizada*.

Recidivas

Moderada a ligeira

PDN: aumento da dose para aquela em que a doença estava controlada e manter 1 mês **associada a**:

AZA (2 mg/kg/dia p.o.) ou **MTX** (0,3 g/kg/semana - ponderar alterar para administração s.c. por maior absorção). Recomenda-se a suplementação com ácido fólico 5 mg/semana p.o. no dia seguinte à administração do MTX.

RTX: se CYC foi previamente administrada para indução da remissão. Recomenda-se a mesma dose utilizada para a indução da remissão na *Doença Generalizada*.

Se doença não controlada, recomenda-se administrar algum dos fármacos utilizados na *Doença Refratária*.

Grave (com envolvimento renal ou de outro órgão vital)

CYC: se dose prévia não foi superior a 6 meses (segundo esquema da *Doença Generalizada*).

RTX: se doença não controlada ou contraindicação para CYC, recomenda-se a administração do esquema utilizado para a indução da remissão na *Doença Generalizada*.

Doença refratária

Doença progressiva que não responde aos CS, CYC ou RTX, ou doentes com intolerância, alergia ou efeitos adversos secundários aos imunossuppressores utilizados para a indução e manutenção da remissão.

De entre os fármacos que demonstraram ser úteis inclui-se:

Infliximab: 3-5 mg/kg/dose e.v. às 0, 2 e 6 semanas, e posteriormente cada 4-8 semanas.

GEPA

Tratamento é baseado na gravidade da doença. Os critérios de gravidade propostos pelo French Vasculitis Study Group, em 2005, conhecidos como FFS, são:

1. Envolvimento gastrointestinal grave (hemorragia, perfuração, enfarte ou pancreatite);
2. Envolvimento renal (creatinina $\geq 1,58$ mg/dL);
3. Envolvimento renal (proteinúria ≥ 1 g/dia);
4. Envolvimento cardíaco (enfarte ou insuficiência cardíaca);
5. Envolvimento do sistema nervoso central.

Os FFS têm valor prognóstico.

Indução da remissão

FFS = 0 (ausência de critérios de gravidade):

PDN: 1 mg/kg/dia p.o.

FFS ≥ 1 (presença de pelo menos 1 critério de gravidade):

PDN: 1 mg/kg/dia p.o. ou MPN: pulsos e.v. de 1 gr/dia durante 3 dias, seguida de 1 mg/kg/dia p.o. **associada a Pulsos e.v. CYC:** 0,6g/m² mensais (ou a cada 2 ou 3 semanas se ausência de resposta inicial), durante 6 a 12 meses, até alcançar a remissão (mínimo de 6 administrações).

Nos **casos graves**, nos quais a CYC está contraindicada, recomenda-se a administração do esquema de **RTX** utilizado para a indução da remissão na PAM e GPA.

Manutenção da remissão

FFS = 0:

PDN: 1 mg/kg/dia p.o. durante 4 semanas com posterior diminuição progressiva da dose (Tabela 3).

Nos doentes em que seja necessário manter uma dose de PDN entre 7,5-10 mg/dia, recomenda-se a associação de um imunossupressor adicional poupador de CS (AZA ou MTX).

FFS ≥ 1 (presença de pelo menos 1 critério de gravidade):

PDN: 1 mg/kg/dia p.o. durante 4 semanas com posterior diminuição progressiva da dose (Tabela 3), **associada a um dos seguintes:**

AZA: 2 mg/kg/dia p.o. ou **MTX:** dose inicial de 0,3 mg/kg/semana até dose máxima de 20-25 mg/semana p.o. ou s.c. (se intolerância gastrointestinal). Iniciada posteriormente ao esquema de indução com CYC e mantida durante, pelo menos, 18-24 meses. Recomenda-se a suplementação com ácido fólico 5 mg/semana p.o. no dia seguinte à administração do MTX.

Salienta-se que, durante a fase de manutenção da remissão na GEPA, poderá ser necessário manter uma dose baixa a moderada de CS para o controlo dos sintomas respiratórios (asma), apesar das restantes manifestações estarem controladas.

Recidivas e doença refratária

Recidivas em doentes tratados apenas com PDN

PDN: aumento da dose para aquela em que a doença estava controlada e manter 1 mês **associada a AZA** (2 mg/kg/dia p.o.).

Recidiva grave com envolvimento de órgão vital (ou FFS ≥ 1)

Recomenda-se utilização do esquema de indução de remissão.

Se doença não controlada, recomenda-se administrar algum dos fármacos utilizados na doença refratária.

Doença refratária sem critérios de gravidade (FFS = 0) ou doença não controlada

Na qual é necessário manter uma dose de **PDN** entre 7,5-10 mg/dia, recomenda-se a associação de um imunossupressor adicional, nomeadamente a **AZA** (2 mg/kg/dia p.o.).

Doença refratária

De entre os fármacos que demonstraram ser úteis inclui-se:

RTX: recomenda-se a administração do esquema utilizado para a indução da remissão na PAM e GPA.

Fármacos anti-TNFα: infliximab ou etanercept.

Seguimento

A classificação da EUVAS deve ser revista ao longo do seguimento dos doentes com PAM ou GPA, uma vez que, a extensão e gravidade da doença se podem modificar ao longo da sua evolução.

Recomenda-se o **cálculo do Birmingham Vasculitis Score (BVAS)** – acessível em: <http://www.vasculitis.org/images/documents/bvas%202003.pdf>; e regras de pontuação em: <http://www.vasculitis.org/images/documents/bvas%202003%20glossary.pdf>, e do **Vasculitis Damage Index (VDI)** – acessível em: <http://www.vasculitis.org/images/vdi.pdf>. O BVAS é um índice que permite a avaliação da atividade da vasculite através da avaliação dos diferentes órgãos e sistemas, e o VDI permite definir o dano tecidual provocado pela vasculite ou pelo tratamento. Devem ser utilizados no momento do diagnóstico e durante o seguimento dos doentes.

Consultas de seguimento

Periodicidade:

- **Indução da Remissão** – mensal;
- **Manutenção da Remissão** – trimestral.

Se estabilidade da VAA com dose mínima de tratamento ou sem tratamento após 2 anos de seguimento – 4 a 6 meses.

Em cada consulta recomenda-se a realização de:

- **Anamnese:** questionar e pesquisar aspetos relacionados com atividade persistente ou recidiva da doença;
- **Exame físico:** semelhante à da primeira consulta e tendo como objetivo avaliar a alteração de achados prévios ou surgimento de novos achados;
- **Cálculo do BVAS ou do VDI;**
- **Laboratório:** hemograma completo (salienta-se a contagem de leucócitos para ajuste de tratamento imunossupressor), VS, PCR, creatinina, ureia, AST, ALT, GGT, FA, bilirrubina, LDH e sedimento urinário; Imunologia - determinação dos ANCA individualizada, uma vez que, não se correlaciona bem com a atividade da doença;
- **Controlo de fatores de risco vascular:** perfil tensional, perfil lipídico e glicémia;
- **Controlo e tratamento de fenómenos tromboembólicos.**

Prognóstico

- O diagnóstico e tratamento precoces são cruciais para a melhoria do prognóstico dos doentes com VAA.
- Na GEPA, os FFS têm valor prognóstico, sendo maior a mortalidade quanto maior for o número de fatores presentes.
- Atualmente a sobrevivência aos 10 anos é de aproximadamente 80 a 90%.