

Incidência de tromboembolismo venoso fatal em vasculite associada a anticorpo anticitoplasma de neutrófilos

Incidence of fatal venous thromboembolism in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis

Alfredo Nicodemos Cruz Santana, Teresa Yae Takagaki, Carmen Sílvia Valente Barbas

Ao Editor:

Relatamos aqui o caso de uma paciente com tromboembolismo venoso (TEV) fatal durante vasculite ativa associada a *antineutrophil cytoplasmic antibody* (ANCA, anticorpo anticitoplasma de neutrófilos). Este é o primeiro relato desse tipo a ser publicado em um periódico de língua inglesa dedicado à pneumologia. Além disso, estimamos, pela primeira vez, a taxa de mortalidade por TEV em pacientes com vasculite associada a ANCA.

Classicamente, o surgimento de hemoptise e dispneia em pacientes com vasculite associada a ANCA prontamente leva os médicos a considerar hemorragia alveolar difusa (HAD). Entretanto, há cada vez mais evidências de que o risco de TEV seja elevado na vasculite associada a ANCA, especialmente durante a fase ativa.⁽¹⁻⁶⁾ Além disso, o TEV pode se manifestar por meio de hemoptise e dispneia em qualquer paciente, inclusive naqueles com vasculite associada a ANCA.

Em julho de 2010, realizamos uma busca no banco de dados PubMed, utilizando os termos ((ANCA AND *vasculitis*) OR (*Wegener's* OR *Wegeners* OR *Wegener*) AND *granulomatosis*) AND (*embolism* OR *embolic* OR *thromboembolism* OR *thromboembolic*) e limitando a busca aos últimos 30 anos. Identificamos apenas três artigos publicados em periódicos de língua inglesa dedicados à pneumologia.⁽⁷⁻⁹⁾ Curiosamente, nenhum dos artigos discutia especificamente a associação entre vasculite associada a ANCA e TEV.

Tratamos uma mulher de 61 anos de idade que, 24 meses antes, fora diagnosticada com vasculite associada a ANCA (especificamente, granulomatose de Wegener, com inflamação nasal, radiografia de tórax alterada e inflamação granulomatosa na biópsia pulmonar realizada no momento do diagnóstico) e estivera em remissão durante 18 meses. A paciente procurou nosso

pronto-socorro com um histórico de sete dias de edema de perna esquerda e púrpura em ambas as pernas, além de dispneia e hemoptise durante três dias. Estivera em tratamento com prednisona (10 mg/dia) e sulfametoxazol durante os últimos 6 meses. O exame físico revelou dispneia, edema de perna esquerda e púrpura palpável (Figura 1a). A paciente apresentava SpO₂ = 83% em ar ambiente. Os resultados anormais dos exames complementares foram velocidade de hemossedimentação elevada e positividade para ANCA com padrão citoplasmático, bem como embolia pulmonar (EP), consolidação pulmonar compatível com infarto pulmonar devido a EP e trombose venosa profunda (TVP), como mostra a Figura 1b. Consequentemente, a paciente recebeu o diagnóstico de vasculite ativa associada a ANCA com TEV (sem HAD). Iniciou-se o tratamento com enoxaparina (1 mg/kg duas vezes ao dia), prednisona (60 mg/dia), ciclofosfamida oral, sulfametoxazol e oxigênio (2 L/min, cateter nasal). Houve melhora clínica. Entretanto, dois dias depois, a paciente morreu de forma repentina, e as circunstâncias de sua morte foram compatíveis com a ocorrência de outra EP. A autópsia revelou TVP/EP sem HAD ou infarto do miocárdio.

A mensagem mais importante deste relato é que os pneumologistas devem estar atentos à possibilidade de TEV na vasculite associada a ANCA. A suspeita clínica precoce de TEV evitará atrasos no diagnóstico e no tratamento, o que propiciará melhores resultados clínicos. Classicamente, quando a hemoptise de fato ocorre (na vasculite associada a ANCA), está geralmente relacionada a nódulos ou infiltrados localizados, e não a HAD, o que não inclui EP como causa de hemoptise na vasculite associada a ANCA.⁽⁷⁾ Além disso, embora rara, a síndrome de ativação macrofágica imita HAD em pacientes com vasculite ou doença reumática.⁽¹⁰⁾

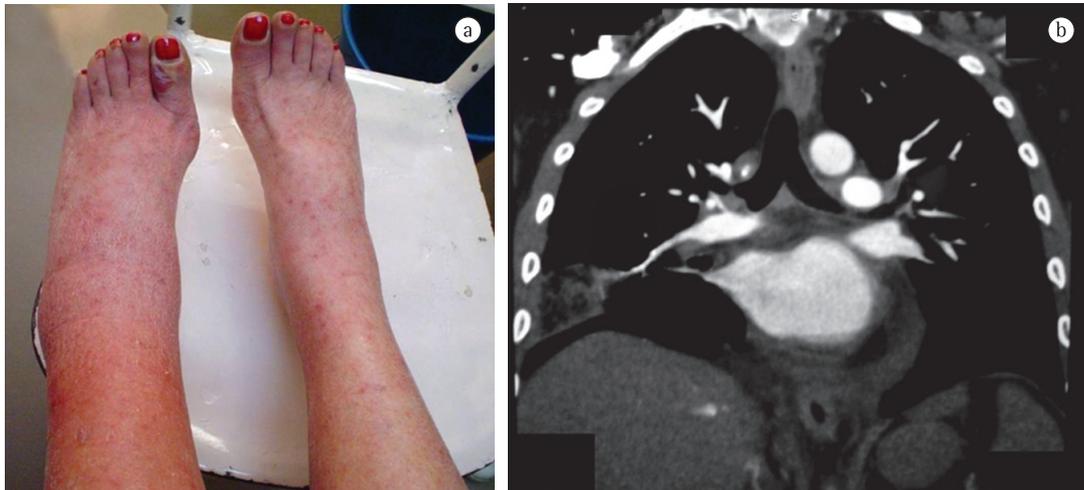


Figura 1 - Em a, fotografia mostrando edema de perna esquerda e púrpura palpável em ambas as pernas. Em b, angiografia pulmonar por TC revelando embolia pulmonar (seta) e consolidação pulmonar com base na pleura e em formato similar ao cuneiforme (compatível com infarto pulmonar devido a embolia pulmonar).

Até agora, apenas quatro estudos descreveram especificamente a prevalência ou incidência de TEV na vasculite associada a ANCA, e nenhum deles foi publicado em periódicos dedicados à pneumologia (Tabela 1).⁽³⁻⁶⁾ Coletivamente, os quatro estudos avaliaram 1.315 pacientes acompanhados durante 5.626,2 paciente-anos. Em 71,5% dos casos, o TEV ocorreu durante a vasculite ativa associada a ANCA. A incidência de TEV foi de 3,73/100 paciente-anos, e a incidência de TEV durante a vasculite ativa associada a ANCA foi de 6,98/100 paciente-anos, uma incidência que é quase tão alta como a observada em pacientes com TEV idiopático prévio (7,2/100 paciente-anos). Os autores

atribuem as elevadas taxas de prevalência/incidência de TEV em vasculite associada a ANCA às alterações fisiológicas induzidas pela própria vasculite.⁽³⁻⁶⁾ Uma dessas alterações é a disfunção endotelial, que é classicamente associada à vasculite associada a ANCA e é um importante componente de várias doenças relacionadas a trombose/embolia.⁽¹⁻⁶⁾ Além disso, a incidência de TEV é maior na fase ativa da vasculite associada a ANCA, ocasião em que a disfunção/lesão endotelial é mais grave.⁽¹⁻⁶⁾ Ainda, a disfunção/lesão endotelial na vasculite associada a ANCA é induzida pela combinação de ANCA e proteinase 3 no soro. A presença de ANCA no soro causa a ativação prematura de

Tabela 1 - Dados provenientes dos quatro artigos que se concentraram especificamente no tromboembolismo venoso em populações de pacientes com vasculite associada a *antineutrophil cytoplasmic antibody* (ANCA, anticorpo anticitoplasma de neutrófilos).

Artigo	Pacientes	Seguimento	TEVa/TEV	Incidência de TEVa	Incidência de TEV	Mortes por TEV
	N	paciente-anos	× 100%	n/100 paciente-anos	n/100 paciente-anos	n
Merkel et al. ⁽³⁾	167	228,0	81,2%	NA	7,00	0
Weidner et al. ⁽⁴⁾	105	367,5	81,2%	NA	4,30	2
Stassen et al. ⁽⁵⁾	198	1.388,8	52,0%	6,70	1,80	0
Allenbach et al. ^{(6)a}	845	3.641,9	NA	7,26	1,84	0
Média	-	-	71,46%	6,98	3,73	-
Total	1.315	5.626,2 ^b	-	-	-	2 ^b

TEVa: tromboembolismo venoso na fase ativa da vasculite associada a ANCA; TEV: tromboembolismo venoso na vasculite associada a ANCA, durante todo o período de seguimento; e NA: (dados) não apresentados (no respectivo estudo original).

^aForam incluídos apenas os dados a respeito da vasculite associada a ANCA, excluindo-se os dados relacionados à poliarterite nodosa. ^bEstimativa da taxa de mortalidade por TEV = total de mortes por TEV/seguimento total (paciente-anos) = 2/5626,2 paciente-anos = 0,000355 paciente-anos = 35,5/100.000 paciente-anos (IC95%: 4,3-128,2/100.000 paciente-anos).

neutrófilos, o que interrompe as interações entre os neutrófilos e o endotélio, causando dano endotelial deletério. A proteinase 3 produzida por neutrófilos ativados correlaciona-se com a atividade da vasculite e causa apoptose de células endoteliais. Além disso, os elementos da tríade de Virchow revisitada, que propõe os mecanismos responsáveis por TVP/EP, são a lesão e a inflamação do endotélio vascular, ambas as quais estão presentes na vasculite associada a ANCA. Finalmente, a presença de anticorpos antiplasminogênio, que retardam a conversão do plasminogênio em plasmina e a dissolução de coágulos de fibrina, também favorece a ocorrência de TEV na vasculite associada a ANCA.

Como se pode observar na Tabela 1, estimou-se a taxa de mortalidade por TEV na vasculite associada a ANCA (total de mortes por TEV na vasculite associada a ANCA dividido pelo seguimento total na vasculite associada a ANCA) em 35,5/100.000 paciente-anos (IC95%: 4,3-128,2/100.000 paciente-anos). Essa taxa é semelhante à taxa de mortalidade por crise hiperglicêmica em adultos diabéticos (23,8/100.000 paciente-anos nos Estados Unidos em 2002). Todos esses dados corroboram a importância epidemiológica/clínica do TEV na vasculite associada a ANCA.

Em conclusão, os pneumologistas devem considerar a possibilidade de TEV em pacientes que apresentem vasculite associada a ANCA, hemoptise e dispneia, especialmente durante a vasculite ativa. A suspeita clínica precoce de TEV permite que tanto o diagnóstico como o tratamento sejam também precoces, um fator que está associado a melhores resultados clínicos.

Alfredo Nicodemos Cruz Santana
Médico Assistente,
Departamento de Doenças do Tórax,
Hospital Regional da Asa Norte – HRAN –
Escola Superior de Ciências da Saúde/
Secretaria de Estado da Saúde – ESCS/
SES – Brasília (DF) Brasil

Teresa Yae Takagaki
Médica Assistente, Instituto do Coração,
Hospital das Clínicas da Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
– InCor/HC-FMUSP –
São Paulo (SP) Brasil

Carmen Sílvia Valente Barbas
Professora Livre-Docente de Pneumologia,
Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo – FMUSP –
São Paulo (SP) Brasil

Referências

1. Santana AN, Ab'Saber AM, Teodoro WR, Capelozzi VL, Barbas CS. Thrombosis in small and medium-sized pulmonary arteries in Wegener's granulomatosis: a confocal laser scanning microscopy study. *J Bras Pneumol.* 2010;36(6):724-30.
2. Santana AN. Circulating endothelial progenitor cells in ANCA-associated vasculitis: the light at the end of the tunnel? *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(10):1183-4.
3. Merkel PA, Lo GH, Holbrook JT, Tibbs AK, Allen NB, Davis JC Jr, et al. Brief communication: high incidence of venous thrombotic events among patients with Wegener granulomatosis: the Wegener's Clinical Occurrence of Thrombosis (WeCLOT) Study. *Ann Intern Med.* 2005;142(8):620-6.
4. Weidner S, Hafezi-Rachti S, Rupperecht HD. Thromboembolic events as a complication of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2006;55(1):146-9.
5. Stassen PM, Derks RP, Kallenberg CG, Stegeman CA. Venous thromboembolism in ANCA-associated vasculitis--incidence and risk factors. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(4):530-4.
6. Allenbach Y, Seror R, Pagnoux C, Teixeira L, Guilpain P, Guillemin L, et al. High frequency of venous thromboembolic events in Churg-Strauss syndrome, Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis but not polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study on 1130 patients. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(4):564-7.
7. Green RJ, Ruoss SJ, Kraft SA, Duncan SR, Berry GJ, Raffin TA. Pulmonary capillaritis and alveolar hemorrhage. Update on diagnosis and management. *Chest.* 1996;110(5):1305-16.
8. Alves dos Santos JW, Torres A, Michel GT, de Figueiredo CW, Mileto JN, Foletto VG Jr, et al. Non-infectious and unusual infectious mimics of community-acquired pneumonia. *Respir Med.* 2004;98(6):488-94.
9. von Vigier RO, Trummel SA, Laux-End R, Sauvain MJ, Truttman AC, Bianchetti MG. Pulmonary renal syndrome in childhood: a report of twenty-one cases and a review of the literature. *Pediatr Pulmonol.* 2000;29(5):382-8.
10. Brandão-Neto RA, Santana AN, Danilovic DL, Bernardi Fdel C, Barbas CS, de Mendonça BB. A very rare cause of dyspnea with a unique presentation on a computed tomography scan of the chest: macrophage activation syndrome. *J Bras Pneumol.* 2008;34(2):118-20.