



Fibrose pulmonar idiopática pode ser um diagnóstico transitório

Martina Rodrigues de Oliveira¹, Daniel Antunes Silva Pereira¹,
Olívia Meira Dias¹, Ronaldo Adib Kairalla¹, Carlos Roberto Ribeiro Carvalho¹,
Bruno Guedes Baldi¹

AO EDITOR:

A pneumonia intersticial usual (PIU) pode ser acompanhada de diversas condições clínicas, das quais a mais importante provavelmente seja a fibrose pulmonar idiopática (FPI), embora a exata incidência e prevalência de FPI, no Brasil ou em outras localidades, permaneça desconhecida.⁽¹⁻³⁾ O diagnóstico de FPI pode ser estabelecido apenas após a exclusão de outras doenças potencialmente associadas ao padrão de PIU, tais como pneumonite de hipersensibilidade crônica, doenças do tecido conjuntivo, especialmente artrite reumatoide, toxicidade por drogas e asbestose.^(1,2,4,5) A associação entre vasculite *antineutrophil cytoplasmic antibody* (ANCA, anticorpo anticitoplasma de neutrófilos) positiva e doença pulmonar intersticial (DPI) foi descrita recentemente, incluindo outra possível etiologia para o padrão de PIU. Relatamos aqui o caso de um paciente com diagnóstico inicial de FPI que posteriormente desenvolveu vasculite ANCA positiva.

Paciente de 62 anos, do sexo masculino, não fumante, pedreiro, apresentava história de tosse seca e dispneia lentamente progressiva, classificada como grau 2 na escala modificada do *Medical Research Council*, há um ano. Estava em uso de omeprazol, bromoprida e sinvastatina para tratamento de doença do refluxo gastroesofágico e dislipidemia. A ausculta pulmonar revelou estertores crepitantes bibasais, e a SpO₂ era de 97% em ar ambiente. Os achados de TCAR de tórax (Figura 1) eram compatíveis com o padrão de PIU. Os testes de função pulmonar revelaram padrão restritivo leve (CVF, 78% do previsto/3,6 l; VEF₁, 81% do previsto/2,8 l; relação VEF₁/CVF, 0,78; e capacidade pulmonar total, 75% do previsto/5,25 l) com DLCO normal (92% do previsto/27,6 ml/min/mmHg). Durante o teste de caminhada de seis minutos, não houve dessaturação (SpO₂ mínima, 96%), e a distância percorrida foi de 548 m.

Os resultados dos exames laboratoriais foram normais, e os testes de autoanticorpos foram negativos, inclusive os testes para fator reumatoide, anticorpos antinucleares, anti-Jo-1, anti-Scl-70 e ANCA. Os achados do ecocardiograma transtorácico também foram normais. A revisão da biópsia pulmonar cirúrgica realizada em outra instituição demonstrou padrão histopatológico de PIU, confirmando o diagnóstico de FPI. Na época, o paciente ainda estava em tratamento para doença do refluxo gastroesofágico.

Após um ano de estabilidade clínica, o paciente foi internado com história de febre diária (38°C) e hematúria há um mês, juntamente com inchaço e lesões arroxeadas nos membros inferiores. Os exames laboratoriais revelaram anemia (hemoglobina, 9,5 g/dl), proteína C reativa elevada (155 mg/l; intervalo de referência, < 5 mg/l) e creatinina elevada (4,5 mg/dl; *clearance*

estimado de creatinina, 14 ml/min). O exame de urina tipo 1 mostrou hematúria, proteinúria e leucocitúria. Também houve uma leve diminuição de C3 (86 mg/dl; intervalo de referência, 90-180 mg/dl) e C4 (9,6 mg/dl, intervalo de referência, 10-40 mg/dl), assim como positividade de ANCA antimieloperoxidase (1/320), anticorpos antinucleares (1/320, com padrão de coloração nuclear pontilhada fina) e fator reumatoide (97 UI/ml).

Realizou-se nova biópsia renal, sendo que a análise da amostra da biópsia confirmou o diagnóstico de glomerulonefrite crescêntica pauci-imune associada a poliangiite microscópica (PAM), e a biópsia de tecido de membros inferiores demonstrou vasculite leucocitoclástica. Foi administrada pulsoterapia com metilprednisolona 1 g/dia por três dias e, em seguida, foi iniciado tratamento com prednisona na dose de 1 mg/dia, a qual foi gradualmente reduzida. O tratamento posterior com micofenolato (1,5 g/dia) produziu melhora clínica gradual. Após dois anos de tratamento, o paciente continuava apresentando dispneia leve (grau 1 na escala modificada do *Medical Research Council*), função renal normal e negatividade de ANCA, assim como achados de TCAR e resultados de testes de função pulmonar estáveis.

Em pacientes com vasculite ANCA positiva, particularmente PAM, a DPI é um achado incomum e geralmente afeta homens mais velhos, com ANCA antimieloperoxidase e padrão de PIU na histopatologia. Porém, a fisiopatologia da associação de DPI e vasculite ANCA positiva ainda não foi totalmente elucidada.⁽⁶⁾

Estudos recentes demonstraram que há um subconjunto de pacientes com FPI que são ANCA positivos no momento do diagnóstico ou que apresentam conversão para positividade de ANCA durante o acompanhamento e posteriormente desenvolvem PAM.^(6,7) Kagiyama et al.⁽⁷⁾ avaliaram a positividade de ANCA e a incidência de PAM em 504 pacientes com FPI. Os autores constataram que 36 (7%) dos pacientes eram ANCA positivos no momento do diagnóstico de FPI. Dos 264 pacientes que foram posteriormente testados, 29 (11%) apresentaram conversão para positividade de ANCA durante os primeiros cinco anos de acompanhamento. Dos 35 pacientes que eram ANCA positivos no momento do diagnóstico ou que posteriormente apresentaram conversão para positividade de ANCA, 9 foram diagnosticados com PAM. Dois medicamentos, o nintedanibe e a pirfenidona, ambos os quais retardam o declínio da função pulmonar, foram recentemente aprovados para o tratamento da FPI.^(8,9) Porém, até hoje, não há nenhuma recomendação sobre o uso desses medicamentos em pacientes com DPI associada a vasculite ANCA positiva, para os quais o uso de corticosteroides mais ciclofosfamida

1. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

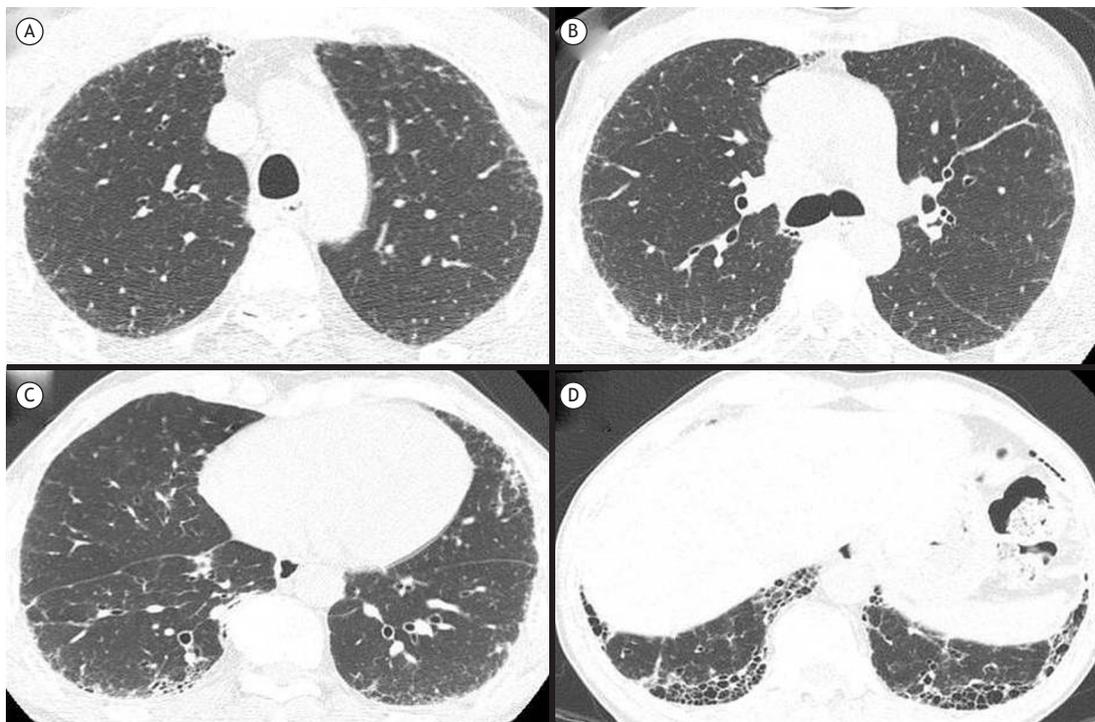


Figura 1. Imagens de TCAR de tórax mostrando achados compatíveis com o padrão de pneumonia intersticial usual: A) discretas opacidades reticulares subpleurais nos lobos superiores; B) opacidades reticulares subpleurais e discretas áreas de anormalidade em vidro fosco no nível da carina; C) opacidades reticulares periféricas, bronquioectasias de tração e discretas áreas de anormalidade em vidro fosco predominantemente nos lobos inferiores; e D) faveolamento periférico e bronquioectasias de tração nos lobos inferiores.

ou rituximabe foi sugerido como melhor abordagem.⁽⁶⁾ Pode-se também considerar a combinação de micofenolato e corticosteroides.

O prognóstico de pacientes com DPI associada a vasculite ANCA positiva ainda não foi totalmente estabelecido. Em um estudo com 49 desses pacientes (82% com PAM), a mortalidade foi de 34% nos primeiros 60 meses após o diagnóstico. Em uma revisão com 65 pacientes (85% com padrão de PIU) que foram acompanhados por 45 meses, 35% apresentaram progressão da DPI e os 65% restantes apresentaram estabilidade ou melhora,⁽⁶⁾ o que sugere que o prognóstico da vasculite ANCA positiva é melhor do que o da FPI.⁽⁶⁾

Em conclusão, este relato destaca o potencial para a ocorrência de DPI, inclusive do padrão de PIU, em pacientes com vasculite ANCA positiva. Nessa forma de vasculite, o acometimento pulmonar intersticial pode preceder as manifestações sistêmicas e os pacientes podem ser inicialmente diagnosticados com FPI. Ressaltamos a importância de uma extensa investigação etiológica dos pacientes que apresentam padrão de PIU, especialmente daqueles nos quais a doença tem um curso indolente. O diagnóstico de uma causa secundária pode facilitar a definição da melhor estratégia terapêutica e a determinação do prognóstico desses pacientes.

REFERÊNCIAS

- Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(6):788-824. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.2009-040GL>
- Baddini-Martinez J, Baldi BG, Costa CH, Jezler S, Lima MS, Rufino R. Update on diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *J Bras Pneumol.* 2015;41(5):454-66. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132015000000152>
- Baddini-Martinez J, Pereira CA. How many patients with idiopathic pulmonary fibrosis are there in Brazil? *J Bras Pneumol.* 2015;41(6):560-1. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562015000000165>
- Wuyts WA, Cavazza A, Rossi G, Sverzellati N, Spagnolo P. Differential diagnosis of usual interstitial pneumonia: when is it truly idiopathic? *Eur Respir Rev.* 2014;23(133):308-19. <http://dx.doi.org/10.1183/09059180.00004914>
- Smith M, Dalurzo M, Panse P, Parish J, Leslie K. Usual interstitial pneumonia-pattern fibrosis in surgical lung biopsies. Clinical, radiological and histopathological clues to aetiology. *J Clin Pathol.* 2013;66(10):896-903. <http://dx.doi.org/10.1136/jclinpath-2013-201442>
- Comarmond C, Crestani B, Tazi A, Hervier B, Adam-Marchand S, Nunes H, et al. Pulmonary fibrosis in antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(24):340-9. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000000217>
- Kagiyama N, Takayanagi N, Kanauchi T, Ishiguro T, Yanagisawa T, Sugita Y. Antineutrophil cytoplasmic antibody-positive conversion and microscopic polyangiitis development in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMJ Open Respir Res.* 2015;2(1):e000058. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjresp-2014-000058>
- King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glasspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2083-92. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1402582>
- Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and Safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2071-82. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1402584>