



ARTIGO DE REVISÃO

VASCULITES: DESAFIO DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICO**VASCULITIS: DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC CHALLENGE**Mellina Silva Gonçalves¹**RESUMO**

As vasculites, como o próprio nome as define, são inflamações vasculares, podendo ser localizadas ou sistêmicas e, em sua maioria, idiopáticas. Costumam acometer diversos órgãos como pele, pulmões e rins. Dentre as classificações a mais usual foi definida no Consenso de Chapel Hill de 2012, que classificou as vasculites de acordo com o calibre do vaso acometido em grande, médio, pequeno e microvasos. As vasculites são um dos maiores desafios diagnósticos na medicina, por sua apresentação clínica inespecífica, que se desenvolve lentamente, durante semanas ou meses. Além da confirmação do diagnóstico requerer testes laboratoriais, por vezes, biópsia de artéria acometida ou sorologia são necessárias. A terapêutica é imprescindível para a melhora sintomática, indução e remissão da doença e para diminuição de morbimortalidade.

Descritores: Vasculites. Doença sistêmica. Desafio diagnóstico.

ABSTRACT

Vasculitis, as the name defines them, are vascular inflammation and may be localized or systemic and mostly idiopathic. Usually affect several organs such as skin, lungs and kidneys. Among the most common classifications is the Chapel Hill Consensus of 2012 rated vasculitis according to vessel size affected in large, medium, small and microvessels. Vasculitis is one of the biggest challenges in medical diagnostics, in nonspecific clinical presentation, which develops slowly over weeks or months. In addition to the diagnostic confirmation tests require laboratory sometimes biopsy of the affected artery or serology are required. Therapy is essential for symptomatic improvement, induction, remission and decreased mortality.

Keywords: Vasculitis. Systemic disease. Diagnostic challenge.

INTRODUÇÃO

As vasculites são um grupo de doenças sistêmicas heterogêneas, caracterizadas pela inflamação na parede vascular. Como consequência desse processo inflamatório o vaso poderá romper, obstruir ou até formar trombos determinando isquemia.

A classificação das vasculites é dificultada pela ausência de etiopatogênese bem estabelecida. Algumas vasculites primárias são consequências de depósitos de imunocomplexos e outras associadas

¹Docente do magistério superior pela UFSB – Universidade Federal do Sul da Bahia; especialista em reumatologia pelo Instituto de Pesquisa e Ensino Médico. E-mail: melgef@hotmail.com.



à presença de anticorpo citoplasmático antineutrofílico. Esse grupo de doenças pode assumir diversas formas de apresentação clínica, desde uma forma autolimitada até um acometimento extenso e grave. Portanto, vasos de qualquer tamanho e localização podem ser atingidos, incluindo artérias de grande, médio e pequeno calibre como arteríolas, capilares, vênulas e veias. Essa pluralidade de vasos afetados justifica a diversidade de manifestações clínicas e os desafios no diagnóstico.

As vasculites são situações crônicas e várias doenças sistêmicas podem, não somente mimetizá-las, como também desenvolver vasculites secundárias, como exemplo, a vasculite da artrite reumatoide. Nesse sentido fica inegável a extrema importância do diagnóstico diferencial para a correta abordagem terapêutica.

A especificidade do tratamento corresponderá ao nível da gravidade da doença. Portanto, a severidade de alguns casos exige uma terapia agressiva, com intuito de reduzir a letalidade entre os pacientes. A agilidade na terapia impede que, por exemplo, ocorra cegueira na arterite de células gigantes ou que uma insuficiência renal surja como complicação da granulomatose com poliangiíte.

Classificação

Devido à patogênese da maioria das formas de vasculites não serem conhecidas, a classificação foi estabelecida de acordo com a apresentação clínica patológica.

Inicialmente, deve-se diferenciar a doença primária, em que a inflamação vascular é a manifestação principal, ou secundária, a qual a inflamação vascular é uma manifestação decorrente de uma doença de base.

Dentro das vasculites primárias, a classificação mais utilizada é a de Chapel Hill (*American College of Rheumatology*), que as classificam conforme o calibre do vaso acometido, dividindo, assim as vasculites em grandes, médios e pequenos vasos. Em 2012 foi realizada uma nova Conferência de Chapel Hill, para aprimorar a nomenclatura e adicionar categorias, incluindo as vasculites de vasos variáveis, as de órgão único, as associadas a doenças sistêmicas e as com etiologia provável.

Vasculite com Predomínio em Grandes Vasos

Arterite de Takayasu

Conhecida como síndrome do arco aórtico ou “doença sem pulso”, essa vasculite que acomete grandes vasos, rara, de etiologia desconhecida, tem predomínio no sexo feminino (10:1) em idade reprodutiva (Bonfá; Pereira; Fuller, 2018).

Trata-se de uma poliarterite granulomatosa, que agride preferencialmente a aorta e seus maiores ramos (carótida, subclávia, renal), além da artéria pulmonar (Vasconcelos et. al., 2019).



O quadro clínico apresenta, inicialmente, sintomas constitucionais, como febre, artralgias, astenia, mialgias e perda de peso, o que dificulta o diagnóstico precoce pela baixa especificidade. Posteriormente alguns pacientes podem apresentar sopros múltiplos, claudicação de extremidades, principalmente em membros superiores; insuficiência aórtica e síncope, que caracteriza acometimento carotídeo; hipertensão arterial, devido estenose de artéria renal; redução dos pulsos e da pressão arterial em um ou em ambos os membros superiores, pelo acometimento de uma ou ambas as artérias subclávias (Carvalho et.al., 2019).

O diagnóstico deve ser baseado em dados clínicos, laboratoriais e de imagem. No entanto, poderá haver alterações laboratoriais inespecíficas como anemia, discreta leucocitose, hipergamaglobulinemia, velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR) aumentados na maioria dos casos. Os métodos de imagem como ressonância nuclear magnética (RNM), tomografia computadorizada (TC), ultrassonografia (USG) e a aortografia convencional estarão anormais na maioria dos pacientes com arterite de Takayasu, sendo a angiressonância magnética de grande utilidade para o controle da atividade de doença e tratamento (Cecin; Ximenes, 2015).

O tratamento preconizado inicialmente é prednisona (1mg/kg/dia) durante um mês. Se houver melhora após esse período ou estabilização das manifestações clínicas com normalização das provas inflamatórias, a quantidade diária de prednisona deve ser reduzida semanalmente até a dose de 10mg/dia. Em caso de progressão da doença, durante a descontinuação da prednisona, a introdução de drogas imunossupressoras deve ser considerada, como o metotrexato, na posologia máxima de 0,15 a 0,35 mg/kg/semana. Atualmente este imunossupressor é o mais utilizado, por ser menos tóxico que os demais. No caso de intolerância, de efeitos colaterais do metotrexato ou se houver persistência de atividade de doença, a azatioprina (2mg/kg/dia) é considerada uma opção cabível (West, 2015).

A terapia com agentes biológicos, antiTNF-alfa, tocilizumabe e rituximibe, pode ser usada em casos graves, em pacientes que apesar de responderem a doses altas de corticosteroides, apresentaram recidiva da doença após redução da droga e naqueles que nunca atingiram remissão ou que apresentaram toxicidade inaceitável com uso de corticosteroides (Vasconcelos et.al., 2019).

Arterite Temporal ou de Células Gigantes

É uma vasculite de grandes vasos, sendo a mais comum em adultos na faixa etária acima de 50 anos. Acomete os ramos extracranianos da artéria carótida, com temida complicação visual (amaurose irreversível), podendo ser prevenido através do diagnóstico e tratamento precoce (Carvalho et. al., 2019).



O quadro clínico da arterite temporal caracteriza-se por sintomas constitucionais como fadiga, febre baixa, anorexia e perda de peso. Também se faz presente, de maneira dominante, cefaleia unilateral, temporal ou frontotemporooccipital, claudicação de mandíbula, associação com polimialgia reumática, distúrbios visuais (podendo evoluir para amaurose) e acometimento do arco aórtico (claudicação de membros superiores). A sintomatologia poderá ser abrupta, mas na maioria das vezes cursa de maneira insidiosa (Cecin; Ximenes, 2015).

As alterações laboratoriais inespecíficas como anemia normocítica normocrômica, discreta elevação de plaquetas, discreto aumento das enzimas hepáticas costumam estar presentes, já a VHS apresenta elevação e é utilizado como marcador de atividade de doença, bem como a PCR que costuma estar aumentada. No entanto, o padrão ouro para o diagnóstico é a biópsia da artéria temporal (Cavazza et.al., 2014).

O American College of Rheumatology define cinco critérios clínicos para o diagnóstico da arterite de células gigantes: 1) desenvolvimento de sintomas ou achados iniciais aos 50 anos de idade ou mais; 2) presença de uma nova cefaleia; 3) anormalidade (dolorimento ou diminuição do pulso) da artéria temporal; 4) VHS acima de 50 mm/h, e 5) biópsia da artéria temporal positiva (predominância de infiltrado celular mononuclear ou inflamação granulomatosa, geralmente com células multinucleadas) (Imboden; Hellmann; Stone, 2014).

Nesta patologia, corticosteroide é o tratamento mais efetivo, por isso, é recomendado o uso de prednisona por via oral na posologia de 40 a 60mg/dia podendo reduzir os sintomas em dois dias e em até sete dias o paciente tem a possibilidade de estar assintomático. A redução da dose de prednisona poderá ocorrer trinta dias após o desaparecimento da sintomatologia e normalização da VHS. Recomenda-se a diminuição de 5mg a cada uma ou duas semanas até a dosagem de 20mg/dia, a partir deste valor a dedução de 5mg pode ser feita a cada duas a quatro semanas até a dose de 10mg/dia. Nesta última dose, a redução deve ser mais lenta, 1mg ao mês. Alguns pacientes podem não entrar em remissão completa da doença, nestes casos, a prednisona tem de ser mantida por mais tempo (Patil et. al., 2015).

O metotrexato deve ser considerado uma opção terapêutica adicional ao uso de corticoide em pacientes com arterite temporal, por apresentar efeitos benéficos quanto à manutenção da remissão e a menor necessidade de doses cumulativas de corticosteroides (Rego; Souza, 2018).

Vasculites com predomínio em médios vasos:

Doença de Kawasaki



Caracteriza-se por acometer crianças na faixa etária pré-escolar, entre 1-5 anos de idade, sendo 1,5 vezes mais comum no sexo masculino e tem como complicação o comprometimento das artérias coronárias (Vasconcelos et. al., 2019).

As manifestações clínicas características são: febre de 38° a 40°, contínua por mais de cinco dias, presente na maioria dos pacientes acometidos; linfadenopatia cervical; congestão ocular bilateral; alteração dos lábios e cavidade oral com presença de ressecamento, fissuras, descamação, sangramento labial e hiperemia com proeminência das papilas gustativas (“língua em morango ou framboesa”); eritema e edema palmo plantar; exantema polimorfo acometendo o tronco e posteriormente nas extremidades. Se surgirem vesículas o diagnóstico deverá ser revisto (Vasconcelos et. al., 2019).

Na doença de Kawasaki a clínica do paciente é a chave para o diagnóstico, por não haver um exame específico. Alterações laboratoriais como anemia normocítica e normocrômica, leucocitose com neutrofilia, trombocitose, provas de fase aguda elevadas (VHS e PCR) e piúria estéril podem estar presentes, porém são inespecíficas para o diagnóstico. O ecocardiograma e a radiografia de tórax deverão ser realizados na suspeita da doença de Kawasaki e a angiografia deve ser realizada quando as alterações coronarianas são encontradas (Imboden; Hellmann; Stone, 2014).

Os Critérios clínicos da *American Heart Association* para doença de Kawasaki são: Febre com duração de pelo menos 5 dias e pelo menos 4 dos 5 parâmetros seguintes: 1) hiperemia conjuntival bilateral, bulbar não supurativa; 2) alteração na mucosa oral ou lábios: eritema de orofaringe, fissuras labiais, descamação, “língua em framboesa”; 3) alteração de extremidades: eritema e edema de palmas e plantas, descamação de pontas de dedos; 4) exantema polimorfo, sem vesículas; 5) adenomegalia cervical maior que 1,5cm. Os sintomas não podem ser explicados por outra doença, como sepse. Na presença de acometimento de coronária, o diagnóstico pode ser feito se houver febre e 3 dos parâmetros presentes. (Vasconcelos et. al., 2019)

O tratamento da doença de Kawasaki é realizado conforme a fase em que o paciente se encontra quando diagnosticado. Na fase aguda, o objetivo é reduzir a resposta inflamatória na parede da artéria coronária, assim prevenindo trombooses ou aneurismas. O uso de imunoglobulina intravenosa na dose única de 2g/kg infundida por um período de 10 a 12 horas, é eficaz nos primeiros 7 a 10 dias do início da doença. O ácido acetilsalicílico por via oral na dosagem de 80 a 100mg/kg, dividido em quatro tomadas diárias e é também usado na fase aguda da doença até normalizarem os parâmetros inflamatórios. Em seguida, é reduzida a posologia da aspirina a 3-5mg/kg/dia e mantida por período de oito semanas do início da doença (Hochberg et.al., 2016).

Nas fases subagudas e de convalescença de pacientes com aneurismas coronarianos, o tratamento visa prevenir a trombose e estenose do vaso. A aspirina em baixas doses (3-5mg/kg/dia) é



a principal terapêutica para crianças com pequenos e médios aneurismas. A utilização de outros agentes antiplaquetários associados à aspirina, como o clopidogrel e a ticlopidina, são as mais efetivas em bloquear a agregação plaquetária (Hochberg et.al., 2016).

Poliarterite Nodosa Clássica (PAN)

A poliarterite nodosa clássica acomete vasos de médio e pequeno calibre, sendo um diferencial das outras vasculites, por poupar arteríolas, capilares e vênulas, não causando glomerulonefrite, nem capilarite pulmonar. Existe, em cerca de 30% dos pacientes com PAN, associação com positividade para o vírus da hepatite B (Vasconcelos et. al., 2019).

A sintomatologia da PAN clássica dependerá do local afetado, podendo se manifestar como doença leve até acometer quase todos os sistemas do organismo. É comum a presença de febre, perda ponderal, mialgias, poliartralgias, lesões cutâneas (úlceras, púrpuras, livedo reticular e nódulos subcutâneos), polineuropatia, vasculite renal, vasculite mesentérica e mais raramente, orquite (Hochberg et.al., 2016).

Como evidência, os achados laboratoriais incluem aumento das provas inflamatórias (VHS maior que 100mm/h), anemia normocítica e normocrômica, leucocitose neutrofílica, trombocitose, elevação da creatinina. Exames mais específicos para confirmação diagnóstica são a análise histopatológica (revelando a arterite necrotizante característica, sendo pele, músculo e nervo os locais preferenciais para realização da biópsia) e a angiografia, para demonstrar microaneurismas (Imboden; Hellmann; Stone, 2014).

Os critérios diagnósticos para poliarterite nodosa deverão preencher três dos dez seguintes parâmetros: 1) perda ponderal de mais de 4 kg; 2) livedo reticular; 3) Dor ou edema testicular; 4) mialgia; 5) neuropatia periférica; 6) pressão arterial diastólica superior a 90mmHg; 7) elevação de ureia e creatinina; 8) positividade para hepatite B (HBsAg positivo); 9) anormalidades arteriográficas (aneurismas ou oclusões); 10) alterações histopatológicas (granulócitos ou granulócitos e mononucleares na parede arterial). (Rego; Souza, 2018).

O tratamento dependerá se a PAN é idiopática ou se está ligada ao vírus da hepatite B. Na primeira situação os glicocorticoides e os agentes citotóxicos são à base da terapêutica. Em casos graves de PAN idiopática, é recomendável o uso de pulsos endovenosos de metilprednisolona (15mg/kg/dia por 3 dias), mantendo como medicamento mais adequando, posteriormente, prednisona oral (1mg/kg/dia por período de 1 mês, a seguir iniciar a redução progressiva pelo período de 6-11 meses). Nos pacientes com doença refratária ao uso dos corticoides ou que apresentem acometimento grave de órgãos importantes, a ciclofosfamida será a droga mais indicada (2mg/kg/dia VO, ou 0,6g/m²/mês IV, de 6 a 12 ciclos), quando administrada por pulsos endovenosos geralmente é



tão efetiva quanto a droga oral diária, mas com menos efeitos adversos como cistite hemorrágica e leucopenia (Imboden; Hellmann; Stone, 2014).

Na PAN associada ao vírus da hepatite B a abordagem inicial é realizada com prednisona (1mg/kg/dia), para suprimir a inflamação. Logo após, o paciente fará ciclos de plasmaférese (três trocas por semana) por 6 semanas. As doses dos glicocorticoides serão reduzidas ao longo de 2 semanas e, em seguida, o paciente começa a receber tratamento antiviral (exemplo: lamivudina, 100mg/dia) (Ozen, 2017).

Vasculites com predomínio em pequenos vasos:

Granulomatose com Poliangiíte (GPA)

É uma vasculite necrotizante associada à produção de anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), classificada como de pequenos vasos, por acometê-los na maior parte das vezes, mas também vasos de médio calibre podem ser afetados. A granulomatose com poliangiíte pode surgir tanto em circulação arterial quanto em circulação venosa (Rego; Souza, 2018).

Doença multissistêmica, podendo acometer trato respiratório superior cursando com rinite, faringite, laringite, mastoidite e trato respiratório inferior com conseqüente hemorragia alveolar, pleurite, cavitações, infiltrado, nódulos pulmonares e traqueobronquite. Envolvimento renal com glomerulonefrite focal e segmentar necrotizante, crescentes, glomerulonefrite rapidamente progressiva e uremia. Acometimento ocular com episclerite e pseudotumor orbitário; alterações de pele e mucosa através de lesões purpúricas, nódulos subcutâneos e úlceras orais, além de sintomas constitucionais como mialgias e poliartralgias (Imboden; Hellmann; Stone, 2014).

Os achados laboratoriais encontrados incluem anemia normocítica e normocrômica, leucocitose moderada, hipergamaglobulinemia, VHS e PCR elevadas, ANCA-c positivo em 60 a 90% (ANCA-p também poderá positivar, porém em um número bem menor, cerca de 10%) dos pacientes com GPA. Os exames de imagem como radiografia do tórax e seios da face poderão ser úteis. Em alguns casos há a necessidade de biópsia para concluir o diagnóstico (Hochberg et.al., 2016).

Nesses casos, a terapêutica é relativa à gravidade da doença. A doença grave (com ameaça imediata à função de um órgão vital ou à vida do paciente) requer tratamento com a combinação de ciclofosfamida (2mg/kg/dia VO para pacientes com função renal normal ou 0,6g/m²/mês IV) e glicocorticoides (1mg/kg/dia de prednisona oral), que produz excelente resposta. A dose de corticosteroides é, posteriormente reduzida de forma gradual, até a retirada por volta de 12 meses. A ciclofosfamida é mantida por um ano após a remissão da doença (Yates et. al, 2016).



A doença limitada da GPA (sem acometimento sistêmico) responde a uma combinação de metotrexato (até 25mg/semana) e glicocorticoides (ou azatioprina), buscando evitar o uso da ciclofosfamida e seus indesejáveis efeitos adversos (Rego; Souza, 2018).

Pacientes portadores de GPA com histórico de infecções de vias aéreas superiores intercorrentes, deverão fazer uso de sulfametoxazol trimetoprima para prevenção de infecção por *Pneumocystis carinii*. (Imboden; Hellmann; Stone, 2014; Rego; Souza, 2018).

Poliangiíte Microscópica (PAM)

A poliangiíte microscópica é uma doença rara, que afeta indivíduos de ambos os sexos, na sexta década de vida, no entanto com predominância do sexo masculino na proporção de 2:1. É uma vasculite sistêmica de pequenos vasos, com frequente associação a positividade do ANCA-P, que pode acometer médios vasos e microvasculatura como glomerulonefrite e capilarite pulmonar (Rego; Souza, 2018).

A PAM manifesta-se com sintomas constitucionais como mialgia, poliartralgia, perda ponderal, febre e anorexia; sintomas musculoesqueléticos como artrite do tipo migratória, de variados padrões articulares (poliartrite de pequenas articulações, pauciarticular com grandes articulações), não ocorrendo lesões destrutivas; acometimento cutâneo como púrpura palpável, livedo reticularis, úlceras, necrose digital e nódulos subcutâneo; manifestações nasal, oral e ocular (rinite, úlceras orais, esclerouveíte); alterações no sistema nervoso periférico, mononeurite múltipla sensorial ou motora; glomerulonefrite e capilarite pulmonar (Bonfá; Pereira; Fuller, 2018).

Os exames de laboratório podem revelar anemia normocítica e normocrômica, assim anemias agudas são possíveis na ocorrência de hemorragia alveolar. Contudo, a leucocitose discreta a moderada e a trombocitose podem estar presentes no hemograma. Os reagentes de fase aguda, VHS e PCR, encontram-se elevados e correlacionados à atividade de doença. O FAN e outros autoanticorpos, tais como anti-DNA, anti-SM e anti-RO, encontram-se negativos, auxiliando no diagnóstico diferencial da PAM com outras patologias reumáticas, porém o fator reumatoide é positivo em cerca de 50% dos casos. O ANCA pode estar positivo em 75 a 90% dos pacientes com PAM e a forma perinuclear (ANCA-P) é a mais comum, mas o ANCA-C também pode ser observado (Hochberg et.al., 2016).

Nos casos de disfunção renal e glomerulonefrite rapidamente progressiva verifica-se hiperpotassemia, urinálise com presença de hematúria, cilindros hemáticos e proteinúria. (Imboden; Hellmann; Stone, 2014).

O tratamento da PAM é realizado com a combinação de ciclofosfamida e glicocorticoides. Os pacientes diagnosticados em estado grave, com acometimento de órgão alvo deverão ser submetidos a



pulsoterapia com metilprednisolona (1g/dia ou 15mg/kg/dia durante 3 dias via intravenosa) seguida pelo uso de prednisona oral (1mg/kg/dia durante 3 semanas a 1 mês, após isto, iniciar redução progressiva em 6-11 meses), associado a ciclofosfamida em esquema diário (2mg/kg/dia, via oral) por período de três a seis meses ou até a remissão da doença. Outra possibilidade é a ciclofosfamida em pulsos intravenosos, 15mg/kg – dose máxima 1200mg/pulso a cada 15 dias por 1 mês, em seguida a cada 3 semanas, por 3 a 6 meses (Yates et. al., 2016).

Após a indução da remissão, a terapia com ciclofosfamida é suspensa e introduz-se a azatioprina (2mg/kg/dia) para manutenção da remissão da doença, por ser menos tóxica e reduzir o tempo de exposição à ciclofosfamida. O tempo recomendável da manutenção com a azatioprina é de um ano, período mínimo (Imboden; Hellmann; Stone, 2014).

Granulomatose Eosinofílica com Poliangiíte (GEPA)

A granulomatose eosinofílica com poliangiíte é uma rara vasculite sistêmica, primária, de pequenos e médios vasos, caracterizada por ser uma inflamação granulomatosa, rica em eosinófilos do trato respiratório. Esta pode ser associada à asma e a positividade do ANCA, mais comum na forma perinuclear de apresentação, ANCA-P (Cecin; Ximenes, 2015).

Dentre as manifestações clínicas podem ser encontrados sintomas constitucionais de febre e emagrecimento; manifestações cutâneas como púrpuras e nódulos; sintomas articulares, como artralguas ou artrite, acompanhados por mialgias. Já os sintomas respiratórios são: infiltrado pulmonar eosinofílico, sinusite, polipose nasal, rinite e asma grave. Além desses, também sintomas neurológicos de mononeurite múltipla ou polineuropatia sensitiva motora (raro) e manifestações gastrointestinais que surgem devido infarto e perfuração intestinal com clínica de dor abdominal, náuseas e vômitos. O comprometimento cardíaco pode se apresentar como pericardite, insuficiência cardíaca congestiva e infarto agudo do miocárdio (Hochberg et.al., 2016).

Outras manifestações da GEPA são perda auditiva de condução, que pode ocorrer devido tecido de granulação no ouvido médio com infiltrados eosinofílicos. Contudo, diferente do observado em outras vasculites, o envolvimento renal é menos comum na GEPA, aparecendo raramente, como glomerulonefrite focal e segmentar (Groh et. al., 2015).

No que correspondem as alterações laboratoriais pode se perceber leucocitose com eosinofilia maior que 1000/mm³, anemia, trombocitose, provas inflamatórias aumentadas, ANCA positivo, sendo mais comum ANCA-P, mas a forma ANCA-C também pode ser raramente observada. Exames de imagem como uma radiografia de tórax, podem evidenciar infiltrados pulmonares migratórios bilateralmente (Groh et. al., 2015).



Os critérios classificatórios para o diagnóstico da GEPA, devem preencher, no mínimo, quatro dos seis critérios: 1) asma; 2) eosinofilia periférica (Eosinofilia superior a 10%); 3) neuropatia periférica (mono ou polineuropatia); 4) infiltrado pulmonar (migratório ou transitório à radiografia de tórax); 5) anormalidades nos seios paranasais (histórico de dor, edema ou opacificação em radiografia dos seios paranasais); 6) eosinófilos extravasculares (biópsia incluindo artérias, arteríolas ou vênulas, que revela eosinófilos em regiões extravasculares).

O tratamento com glicocorticoides é o mais indicado para combater a GEPA. A prednisona é utilizada na posologia de 1mg/kg/dia, por via oral, no início da terapia. Em casos de doença grave e disseminada, como por exemplo, manifestações cardíacas e gastrointestinais graves, empregam-se pulsos endovenosos de metilprednisolona na dosagem de 15mg/kg por um a três dias consecutivos, posteriormente usa-se prednisona oral (1mg/kg/dia durante 3 semanas a 1 mês, após iniciar redução progressiva em 6-11 meses). Em casos de falha no tratamento inicial com prednisona, a droga de escolha é a ciclofosfamida intravenosa, ministrada mensalmente, de 6 a 12 pulsos, na dose de 0,6g/m²/superfície corpórea. Outra opção para casos graves seria a administração de ciclofosfamida (2mg/kg/dia, via oral) pelo período de três a seis meses e após esse período, fazer a manutenção com azatioprina (2mg/kg/dia, via oral), pelo período de um ano, ao menos (Imboden; Hellmann; Stone, 2014).

Vasculites com predomínio em microvasos:

Vasculite de hipersensibilidade

As angiites, com depósitos imunes, representam afecções com característica de formação de imunocomplexos e deposição nos capilares, tendo maior frequência em vênula pós-capilar, que origina a vasculite leucocitoclástica por fragmentação neutrofílica nas paredes dos pequenos vasos. Cursa com manifestações clínicas de púrpura palpável, lesões urticariformes, sintomas constitucionais de anorexia, mal-estar, febre, artralgia e mialgia (Carvalho et. al., 2019).

As vasculites formadas por imunocomplexos possuem diferentes etiologias. Entre elas estão as desencadeadas por fármacos, crioglobulinemia mista, vasculite originados por IgA, vasculite urticariforme hipocomplementêmica (VUH), vasculite associada a neoplasia e as vasculites secundárias as doenças sistêmicas autoimunes (artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmica, polimiosite/dermatomiosite, síndrome de Sjogren, esclerose sistêmica) (Carvalho et. al., 2019).

O diagnóstico é baseado na clínica e a histologia evidencia necrose fibrinoide com infiltrado de polimorfonucleares e células mononucleares. A imunofluorescência identifica depósito de imunoglobulinas e complemento. O diagnóstico diferencial, entre as vasculites por imunocomplexos, é



a clínica e os exames laboratoriais, exceto a vasculite por IgA, a qual a biópsia tecidual revela o predomínio de IgA. (Carvalho et. al., 2019).

Pacientes com VUH apresentam lesões urticariformes associado a menor intensidade do prurido, se comparada a urticária idiopática crônica. Também, apresenta a duração sintomática superior 24hs e hiperpigmentação residual. Entre os exames laboratoriais, pode-se evidenciar a redução do complemento sérico (C3, C4, CH50) e, em até 50% dos casos, a positividade para o anticorpo anti-C1q (Rego; Souza, 2018).

O tratamento dependerá da etiologia, intensidade, duração e gravidade da doença. Uma vez estabelecido o diagnóstico de vasculite cutânea de pequenos vasos e feita, quando possível, a elucidação da etiologia da vasculite de hipersensibilidade a terapêutica específica deve ser estabelecida. Concomitantemente a terapêutica emprega-se a terapia não farmacológica incluindo elevação e repouso das áreas afetadas (Carvalho et. al., 2019).

Para os casos de VUH leves à moderados indica-se o uso de anti-histamínicos, anti-inflamatórios não hormonais ou glicocorticoides. Nas circunstâncias em que não houver regressão mediante as medidas de suporte, terapia inicial e que cursam sem úlceras, ou gangrena, pode-se usar colchicina (0,5mg 2 vezes/dia), hidroxiquina 200-400mg/dia e/ou dapsona (50-100mg/dia). Indivíduos com comprometimento visceral grave podem necessitar doses maiores de glicocorticoides, assim como do uso de imunossupressores, micofenolato de mofetila 1-1,5g/dia, metotrexato 15mg/semanal, azatioprina 2,5mg/kg/dia e/ou ciclosporina 2,5 a 5mg/kg/dia. As manifestações refratárias e com risco eminente de morte, podem se beneficiar do uso de imunobiológico anti-CD20, rituximabe. (Rego; Souza, 2018).

Vasculite por IgA

É a vasculite leucocitoclástica com predomínio de IgA que afeta pele, articulações, rins e trato gastrointestinal. Apesar da prevalência na infância, pode também afetar indivíduos adultos, sendo mais frequente no sexo masculino (Vasconcelos et. al., 2019).

O quadro clínico apresenta púrpura palpável em nádegas e membros inferiores, febre alta, artralguas ou artrite oligoarticular, transitória e autolimitada, afetando principalmente grandes articulações, tais como joelhos e tornozelos. As manifestações no trato gastrointestinal são: dor abdominal (do tipo cólica), náuseas, vômitos e até enterorragia. O envolvimento renal pode ser manifestado com hematúria microscópica transitória até glomerulonefrite rapidamente progressiva, assim como insuficiência renal. Por vezes a sintomatologia é precedida por infecção do trato respiratório superior (Hochberg et.al., 2016).



A investigação diagnóstica é realizada por exames laboratoriais, que podem evidenciar leucocitose, aumento de IgA sérica, elevação de PCR e VHS, complemento normal e EAS com hematuria e cilindros hemáticos. A biópsia de lesões cutâneas pode revelar vasculite leucocitoclástica e a biópsia renal: depósito mesangial de IgA (Hochberg et.al., 2016; Vasconcelos et. al., 2019).

Os Critérios de classificação para vasculite por IgA são: 1) critério mandatório: púrpura ou petéquias, predominantemente em membros inferiores e a associação dos seguintes critérios (presença de, no mínimo 1): 2) dor abdominal difusa, de início agudo; 3) histopatologia mostrando vasculite leucocitoclástica, ou glomerulonefrite proliferativa, com predominância de depósitos de imunoglobulina A (IgA); 4) artrite ou artralgia, de início agudo; 5) envolvimento renal, com hematuria ou proteinúria. (Rego; Souza, 2018; Vasconcelos et. al., 2019)

Por ser uma doença autolimitada e benigna o tratamento poderá ser realizado com analgésicos, elevação dos membros e repouso, desde que não haja acometimento abdominal com dor intensa, sangramento digestivo e nefrite grave, sendo necessário pulsoterapia com glicocorticoides (Vasconcelos et. al., 2019).

Os anti-inflamatórios não hormonais podem ser utilizados nos quadros de artrite, como exemplo: naproxeno 10-15mg/kg/dia ou ibuprofeno 40-60mg/kg/dia, mas devem ser evitados nos pacientes com acometimento gastrointestinal ou doença renal (Rego; Souza, 2018).

Os glicocorticoides, como exemplo, a prednisona na posologia de 1-2mg/kg/dia, por até duas semanas, atenuam as queixas articulares e gastrintestinais (para queixa de dor abdominal o uso de ranitidina pode ser benéfico). Tais manifestações, assim como a púrpura, muitas vezes são autolimitadas, sem necessidade de terapias específicas (Vasconcelos et. al. 2019).

De acordo com Henriques e Fortes, na ocorrência de nefrite grave o tratamento com metilprednisolona em altas doses (15-30mg/kg/dia, intravenoso) por três dias, seguido de prednisona associada a um agente imunossupressor (ciclofosfamida ou azatioprina) pode ser uma boa alternativa terapêutica. Outras possibilidades de tratamento para manifestações graves da vasculite por IgA são a gamaglobulina endovenosa e a plasmaférese (Henriques; Forte, 2014).

Crioglobulinemia mista

A crioglobulinemia é caracterizada por imunoglobulinas que se precipitam em baixas temperaturas, sendo do tipo mista quando há um complexo de duas imunoglobulinas, pode ocorrer de forma secundária a infecções virais pelo vírus Epstein-Barr, Citomegalovírus, HIV ou os vírus das hepatites B e principalmente da hepatite C. Quando esta ocorre sem nenhuma evidência de outra doença sistêmica, é denominada crioglobulinemia essencial ou idiopática (Rego; Souza, 2018).



As manifestações clínicas principais e os achados laboratoriais são púrpura palpável, poliartralgia, glomerulonefrite do tipo membranoproliferativa, neuropatia periférica, redução do complemento (C4), VHS e PCR elevados, ANCA negativo, sorologia para hepatite C positiva em cerca de 90% dos casos de crioglobulinemias dos tipos II e III, o FAN e o fator reumatoide poderão estar positivos. A biópsia das lesões purpúricas de aparecimento recente em geral demonstra vasculite leucocitoclástica e a imunofluorescência revela os depósitos de imunoglobulinas e complemento (Vasconcelos et. al., 2019).

O tratamento será dependente da gravidade, pacientes com acometimento moderado respondem bem a terapia com prednisona 0,5 a 1mg/kg/dia; casos graves recebem terapia com plasmaférese, corticoide e ciclofosfamida. Os pacientes com infecção por HCV deverão ser tratados com antivirais de ação direta (Bonfá; Pereira; Fuller, 2018; Rego; Souza, 2018).

OUTRAS VASCULITES

Doença de Behçet

É uma vasculite sistêmica que envolve artérias e veias de qualquer calibre. Ambos os sexos são igualmente acometidos e a idade de início situa-se em torno de 20-40 anos (Bonfá; Pereira; Fuller, 2018).

As manifestações clínicas mais prevalentes na doença de Behçet são: úlceras aftosas orais recidivantes, úlceras genitais recidivantes, pseudofoliculite, patergia, uveíte anterior, uveíte posterior, panuveíte, vasculite retiniana e neurite óptica (Rego; Souza, 2018).

O tratamento é direcionado as manifestações presentes em cada caso individual. As úlceras orais podem ser controladas com corticoides tópicos. Parar de fumar e tratar afecções dentárias, periodontites e gengivites são medidas benéficas a estes pacientes. A colchicina por via oral na dose de 0,5mg/dia tem boa resposta para lesões mucocutâneas (Rego; Souza, 2018).

Nos casos com acometimento ocular devem ser acompanhados por oftalmologista regularmente. Episódios agudos de uveíte anterior podem ser tratados com colírios de corticoide, enquanto na uveíte posterior está indicado o uso de glicocorticoide sistêmico, podendo ser a prednisona (0,5mg/kg/dia por via oral). Devido o risco de perda visual com sucessivos surtos de inflamação ocular, o uso de um imunossupressor, como a azatioprina (2mg/kg/dia via oral) está indicado. A ciclosporina (5-10mg/kg/dia), tem se revelado um potente indutor de remissão da uveíte (Rego; Souza, 2018).

Síndrome de Cogan



A síndrome de Cogan foi descrita pelo oftalmologista David Cogan em 1945. Caracteriza-se por acometer pacientes na terceira década de vida, sem predileção por sexo, com quadro sindrômico raro de ceratite intersticial, cursando com hiperemia ocular, dor, fotofobia e embasamento visual, tendo como diagnóstico diferencial a infecção por clamídia. Outras camadas do olho podem ser comprometidas, podendo evoluir com vasculite retiniana (Carvalho et.al., 2019).

A incursão do aparelho auditivo pode não se associar ao quadro oftálmico, ocasionando alterações vestibuloauditórias bilaterais, similares a síndrome de Ménière. Nessas condições a audiometria apresenta uma perda auditiva neurosensorial com redução da percepção de frequências extremas e poupa as intermediárias (Vasconcelos et. al., 2019).

A aortite (vasculite sistêmica) pode estar presente em 10% dos pacientes com síndrome de Cogan. Segundo Vasconcelos estes correm riscos e complicações como: 1) dilatação da aorta; 2) insuficiência de valva aórtica; 3) obstrução de ramos aórticos com claudicação de membros; 4) estenose de artéria renal; 5) aneurismas toracoabdominais (Vasconcelos et.al., p.665-666, 2019).

Não é incomum que o surgimento das manifestações oftálmicas e vestibuloauditórias não ocorram conjuntamente. Por consequência, atrapalha e retarda o diagnóstico, uma vez que não há marcadores séricos específicos (Vasconcelos et. al., 2019).

O tratamento é realizado com corticosteroides, prednisona 1mg/kg/dia, em doses fracionadas. O tratamento progride com redução das doses após três semanas, se houver melhora sintomática. Os casos refratários, quando não há resposta após duas semanas do início da prednisona, podem ser tratados com imunossuppressores sintéticos como metotrexato, azatioprina, ciclosporina e ciclofosfamida. O imunobiológico, infliximabe, pode ser uma outra alternativa para o tratamento das manifestações audiovestibulares que falharam com uso de corticoides (Vasconcelos et. al., 2019; Carvalho et.al. 2019).

CONCLUSÃO

Este artigo revisou as síndromes vasculíticas, classificando-as de acordo com o calibre do vaso acometido e sua etiologia, idiopática ou secundária. Foi revisto as diferentes manifestações clínicas, critérios diagnósticos e tratamentos.

Na prática médica, as vasculites, são consideradas de difícil diagnóstico, pela raridade na incidência e por sua variável sintomatologia, com apresentações iniciais inespecíficas, o que torna necessário a atenção e o cuidado para a percepção dos diagnósticos diferenciais.

Nessa perspectiva é observável que este estudo de revisão objetiva a difusão de conhecimento para que se possa facilitar o diagnóstico e a terapêutica de pacientes com síndromes vasculíticas.



considerada sob o ponto de vista estrutural e de recursos humanos, sempre partindo das necessidades dos pacientes.

A pesquisa não teve a intenção de avaliar o serviço nem desvelar verdades, portanto possui limitações e impossibilita generalizações. Apesar disso, traz alguns pontos que merecem especial dedicação do próprio serviço e de sua gestão para de fato realizar atenção integral às pessoas com HIV/AIDS.

REFERÊNCIAS

1. BONFÁ, E. S. D. O.; PEREIRA, R. M. R.; FULLER, R. **Série Manual do Médico-Residente – Volume Reumatologia**. 1. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2018. P. 139-184.
2. CARVALHO, M. A. P. et. al.; **Reumatologia: diagnóstico e tratamento**. 5. ed. São Paulo: AC Farmacêutica, 2019. P. 459-489.
3. CAVAZZA, A. et.al.; **Inflamed temporal artery: histologic findings in 354 biopsies, with clinical correlations**. Am J Surg Pathol. 2014; 38 P.: 1360-70.
4. CECIN, H. A.; XIMENES, A. C. **Tratado Brasileiro de Reumatologia**. São Paulo: Editora Atheneu, 2015. P 633-657.
5. GROH, M. et. al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. **Eur. J. Intern. Med.** 2015;26 P:545-53.
6. HENRIQUES, L.S.; FORTE, W.C.M. **Púrpura de Henöch-Schönlein**. http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=1613 05/05/2014, 21:466.
7. HOCHBERG, M. C. et. al.; **Reumatologia**; 6.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. P. 983-1067.
8. IMBODEN, J. B.; HELLMANN, D. B.; STONE, J. H.; CURRENT. **Reumatologia: diagnóstico e tratamento**. 3. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014. P. 245-325.
9. OZEN, S. The changing face of polyarteritis nodosa and necrotizing vasculitis. **Nat Rev Rheumatol**. 2017; 13 P.: 381-386.
10. PATIL, P. et. al.; Fast track pathway reduces sight loss in giant cell arteritis: results of a longitudinal observational cohort study. **Clin. Exp. Rheumatol**. 2015;33(2 Supple 89); S103-S6.
11. REGO, J.; SOUZA, A. W. S. **Manual de Vasculites**. São Paulo: Segmento Farma, 2018. P. 22-79.
12. VASCONCELOS, J. T. S. et. al. **Livro da Sociedade Brasileira de Reumatologia**. 1.ed. Barueri: Manole, 2019. P. 276-333.
13. WARDLE, A.J. et. al. Corticosteroids for the treatment of Kawasaki disease in children. **Cochrane Database Syst Rev**. 2017;1;CD011188.



14. WEST, S. G. **Rheumatology Secrets**. 3.ed. Philadelphia: Elsevier, 2015. P. 201-257.

15. YATES, M. et. al.; EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75 P.: 1583-94

QUADROS

Quadro 1 - Critérios de classificação da arterite de Takayasu do *American College of Rheumatology*^a

1. **Início antes dos 40 anos de idade.**
 2. **Claudicação de extremidades, especialmente membros superiores.**
 3. **Pulso de artéria braquial reduzido.**
 4. **Pressões desiguais nos braços (maior que 10mmhg).**
 5. **Sopro subclávio ou aórtico.**
 6. **Evidências angiográficas de estreitamento ou obstrução da aorta ou de seus ramos primários ou arterite de grandes membros.**
-

Quadro 2 - Critérios do *American College of Rheumatology* para a classificação da granulomatose com poliangiíte

Necessidade da presença de dois ou mais destes critérios:

- Inflamação oral ou nasal (úlceras orais dolorosas ou não ou descarga nasal purulenta)**
 - Radiografia de tórax com nódulos, infiltrados fixos ou cavidades**
 - Sedimento urinário alterado (hematúria microscópica com ou sem cilindros)**
 - Inflamação granulomatosa na biópsia de uma artéria ou área perivascular**
-

Fonte: Bonfá; Pereira e Fuller (2018).

**Quadro 3 - Critério Internacional de Classificação da Síndrome de Behçet (ICBD, 2014)**

-Lesões oculares	2pts
-Aftas genitais	2pts
-Aftas orais	2pts
-Lesões cutâneas	1pt
-Manifestações neurológicas	1pt
-Manifestações vasculares	1pt
-Teste patergia positivo	1pt*

Diagnóstico de Behçet se ≥ 4 .

*O teste de patergia é opcional. Caso seja realizado, um ponto adicional pode ser atribuído se der positivo.

Fonte: Rego; Souza (2018).