

VASCULITE DE PEQUENOS E MÉDIOS VASOS

Philip Seo
John H. Stone
Arthritis & Rheumatism
December 15, 2007

- VAA = vasculite associada ao ANCA
- CSS= síndrome de Churg- Strauss
- GW = granulomatose de Wegener
- MPA =poliangeíte microscópica

OBJETIVO

- Revisão aspectos atuais com relação à epidemiologia, patogênese, tratamento e prognóstico em vasculites de médio e pequeno calibre.

EPIDEMIOLOGIA

Vasculites sistêmicas estão se tornando mais comuns?

1- aumento nos relatos: viés?

2- Watts et al: estudo prospectivo entre 1989 e 2003 em população demograficamente estável em Norfolk (Inglaterra) de 430.000 pessoas através de dois hospitais universitários referência na região sobre a incidência de vasculites associadas ao ANCA

- a. incidência anual: 19,9 casos/milhão -95% CI
- b. primeiros cinco anos: 20,3 casos/milhão - 95% CI
- c. últimos cinco anos: 17,1 casos/milhão - 95% CI

3) Reinhold-Keller et al com estudo prospectivo por cinco anos, norte Alemanha com população estável de 2,8 milhões pessoas para diagnóstico novo de vasculite sistêmica primária, incluindo ANCA positivos.

- a. Incidência anual: 54 casos/milhão (95% CI)
- b. Primeiro ano: 48 casos/milhão (95% CI)
- c. Último ano: 42 casos/milhão

4- Conclusão autor: estudos populacionais, demograficamente estável, capacitação técnica que demonstram não haver aumento e mesmo leve queda na incidência vasculites sistêmicas no período.

Vasculite reumatóide ainda existe?

- 1) Teria sido possível “escapar” manifestações graves de AR com o modelo de tratamento precoce com drogas imunomoduladoras da última década que visam à prevenção de destruição articular?

- 2) *Rochester Epidemiology Project* de Turesson et al em estudo prospectivo em Minnesota de 1955-1994 que analisou 609 casos de AR para identificação de vasculite reumatóide definida por acometimento vascular cutâneo ou neurológico:
 - a. Incidência cumulativa na primeira década: 2,1%
 - b. Incidência cumulativa última década: 4,3%
 - c. A diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,72$)

- 3) Watts et al analisou incidência em Norwich (England) entre 1988 e 2002 de vasculite reumatóide:
 - a. Incidência anual 7,9 casos/milhão
 - b. Primeiros cinco anos: 11,6 casos/ milhão
 - c. Últimos cinco anos: 3,6 casos/milhão

- 4) Metodologias diferentes, primeiro estudo não mostrou alterações estatisticamente significativas, o segundo apesar de amplo teve início há pouco tempo e com dados menos completos: não há conclusão sobre o assunto e infelizmente o impacto dos anti-TNF sobre a vasculite reumatóide não foi capturado nos estudos.

PATOGENIA

Inibidores dos leucotrienos podem causar CSS?

- 1) Keogh e Specks em estudo prospectivo de 91 pacientes com o diagnóstico de CSS da Clínica Mayo:
 - a. Análise de 23 pacientes que tinham tomado antileucotrienos: 16 antes do diagnóstico e 6 durante a remissão clínica;
 - b. Intervalo médio do início da asma e o desenvolvimento de vasculite não foi diferente em relação à exposição aos antileucotrienos.
 - c. 6 pacientes após o diagnóstico: 4 mantiveram remissão e 2 tiveram recaídas durante uso de corticóide.

PATOGENIA

Inibidores dos leucotrienos podem causar CSS?

- 2) Novos casos CSS em uso de antileucotrienos e sem corticóide continuam surgindo
- 3) Mascaramento pelo corticóide?
- 4) Dados atuais não podem garantir segurança

Qual o significado do ANCA entre os pacientes com CSS?

- 1) Sinico et al com estudo retrospectivo entre 1989 e 2004 com 93 pacientes com CSS:
 - a. 37,6% eram ANCA positivo: maior associação com vasculites pequenos vasos: púrpura (25,7% x 6,9%;p=0,015), hemorragia pulmonar (20% x 0% p=0,001), mononeurite múltipla (51,4% x 12,1% p < 0,001).
 - b. ANCA negativo: doença pulmonar parenquimatosa (34,3% x 60,3% p=0,019) envolvimento cardíaco (57% 22,4% p=0,042)

Qual o significado do ANCA entre os pacientes com CSS?

- 2) Sablé-Fourtassou et al em estudo retrospectivo entre 1994-2002 com 112 pacientes com CSS:
 - a. 38% ANCA positivo: manifestações relevantes estatisticamente mais prevalentes de glomerulonefrite e sintomas neurológicos
 - b. ANCA negativo: envolvimento cardíaco
 - c. De 71 pacientes com biópsia com vasculite: ANCA positivo: 69% X 40% e maior atividade
- 3) Síndrome é confluência de processo eosinófilo dirigido e processo vasculítico ANCA associado, porém o *overlap* clínico demonstra que o ANCA não é o único determinante.

TRATAMENTO

Poderia o transplante renal ser postergado em pacientes com AAV e ANCA negativos?

- 1) 11 estudos retrospectivos em 1999 com 127 pacientes transplantados devido falência renal relacionada AAV:
 - a. 17,3% agudizaram doença no seguimento
 - b. Tempo médio agudização após o transplante foram 31 meses
 - c. 60% agudizações envolveram os rins
 - d. A situação ANCA no momento do transplante só pode ser na minoria, a percentagem de recorrência foi semelhante entre os grupos ($p=0,75$), dados absolutos não disponíveis.

- 2) Um trabalho com 378 pacientes com GW transplantados renais e seguimento de 10 anos:
 - a. 80% sobrevida, 65,2% viabilidade do enxerto. Favorável se comparado à outras doenças.
- 3) Imunossupressores do transplante parece proteger agudizações da doença
- 4) Não existem dados para indicar período controle da doença antes do transplante.

Plasmáfereze tem espaço no tratamento das AAV?

- 1) EUVAS com ensaio clínico randomizado com 137 pacientes com disfunção renal severa ($Cr_{e} > 5,8\text{mg/dl}$). Braço A com plasmáfereze 7 sessões em 2 semanas e braço B com pulsos de metilprednisolona 1g/dia por 3 dias. Ambos com manutenção de ciclofosfamida 2,5mg/Kg/d + prednisolona 60mg/dia:
 - a. Óbito 26%
 - b. Função renal independente após 12 meses 52%(59% braço A versus 45% braço B $p=0,125$)
 - c. Recuperação renal mais rápida no braço A ($p=0,001$)
 - d. Creatinina sérica final do estudo não foi diferente.

Cursos breves CYC são efetivos no tratamento das AAV?

- 1) CYCAZAREM estudo multicêntrico prospectivo aberto randomizado com pacientes com diagnóstico de GW ou MPA.

Indução com CYC 2mg/Kg/dia e prednisolona 1mg/Kg/dia mínimo 3 meses. Os que alcançaram remissão foram randomizados: braço A ciclofosfamida 1,5mg/Kg/dia e braço B com azatioprina 2mg/Kg/dia por 12 meses, ambos com prednisolona 7,5mg/dia.

Após 12 meses todos os pacientes receberam azatioprina 1,5mg/Kg/dia e prednisolona 7,5mg/dia por até 18 meses.

- a. Indução remissão 93%.
- b. Recaída: não houve diferença estatística (14% ciclofosfamida x 16% AZA (p=0,65)).
- c. Entretanto recorrência em 18 meses ou menos (46,5% braço A x 69,5% braço B (p=0,02))
- d. A dose cumulativa do corticóide foi menor no braço A que no braço B.

Quando os agentes de manutenção de remissão poderiam ser descontinuados em AAV?

- 1) CYCAZAREM X NORAM as baixas doses de corticóide que foram mantidas no primeiro estudo em relação à descontinuação do corticóide no segundo estudo, foi provavelmente a causa de menores taxas de recorrência da doença no primeiro estudo.
- 2) CYCAZAREM emerge que entre as AAV na GW as taxas de agudização são superiores em relação à MPA{ 17 de 92 (18%) X 4 de 52 (8%) p=0,03}
- 3) Existem algumas evidências não absolutas que paciente ANCA – no final da terapêutica terá mais agudizações.

Os anti TNF são efetivos no tratamento das AAV?

- 1) WGET 8 centros americanos envolvendo 180 pacientes para testar Etanercepte X Placebo associados à terapêutica padrão de base para manter remissão antes e após terapêutica padrão, acompanhados por 27 meses.
 - a. 174 pacientes puderam ser avaliados
 - b. 72,4% de todos os pacientes alcançaram remissão, porém apenas 49,4% mantiveram até o término da pesquisa
 - c. Não houve diferença estatisticamente relevante entre os pacientes com Etanercepte em relação à indução de remissão ($p=0,39$), períodos longos sem atividade ou tempo para alcançar remissão.
 - d. 6 pacientes com Etanercepte tiveram malignidades sólidas, e nenhum dos controles ($p=0,01$). Todos receberam também CYC.
- 2) Dados com Infliximabe em GW são limitados