

## VASCULITE DROGA-INDUZIDA - RELATO DE CASO

DRUG-INDUCED VASCULITIS - CASE REPORT

**THOMAZ NETO ANTUNES<sup>1</sup>; ARNAULD KAUFMAN<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Acadêmico do Curso de Medicina da Universidade do Grande Rio- Professor José de Souza Herdy - UNIGRANRIO. Barra da Tijuca, RJ.

<sup>2</sup>Professor do Curso de Medicina da UNIGRANRIO, Barra da Tjuca, RJ. Orientador do Trabalho de Conclusão de Curso.

### RESUMO

As vasculites sistêmicas possuem diferentes etiologias e o seu desenvolvimento pode ser relacionado a causas idiopáticas não compreendidas, doenças autoimunes, doenças oncológicas, infecções e contato com diversos agentes exógenos, incluindo fármacos de uso habitual na prática médica. Drogas de classes e funções distintas são associadas ao desenvolvimento de vasculite e as drogas antitireoidianas estão entre elas. Este relato é sobre um caso de vasculite desencadeada por uso de propiltiouracil durante o tratamento da doença de Graves. O propiltiouracil é uma medicação frequentemente utilizada no tratamento do hipertireoidismo e sua associação com o desenvolvimento de vasculite tornou-se tema recorrente de estudos e pesquisas nas duas últimas décadas. A vasculite induzida pelo propiltiouracil apresenta quadro clínico com manifestações predominantemente cutâneas, contudo casos severos podem apresentar envolvimento renal e pulmonar. Dados pesquisados mostram que o anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) é associado ao uso de propiltiouracil e costuma ser positivo neste tipo de vasculite, por isso o teste de ANCA pode auxiliar na investigação diagnóstica. Definido o quadro de vasculite induzida por droga, a primeira medida realizada deve ser a suspensão imediata do uso da droga desencadeante. Após a retirada da droga, a necessidade de terapia com corticoides e citotóxicos deverá ser considerada.

**PALAVRAS-CHAVE:** Vasculite; Vasculite Sistêmica; Vasculite droga-induzida; Drogas Antitireoidianas; Propiltiouracil; Anticorpo Anticitoplasma de Neutrófilos; ANCA.

## ABSTRACT

Systemic vasculitis has different etiologies and its development may be related to idiopathic causes not understood, autoimmune diseases, oncological diseases, infections and contact with various exogenous agents, including drugs commonly used in medical practice. Drugs of distinct classes and functions are associated with the development of vasculitis and the antithyroid drugs are among them. This report is about a case of vasculitis triggered by use of propylthiouracil during the treatment of Graves' disease. Propylthiouracil is a medication frequently used in the treatment of hyperthyroidism and its association with the development of vasculitis has become a recurring theme of studies and research in the last two decades. Vasculitis induced by propylthiouracil presents a clinical picture with predominantly cutaneous manifestations, however, severe cases may present renal and pulmonary involvement. Research data shows that anti-neutrophil antibody (ANCA) is associated with propylthiouracil use and is usually positive in this type of vasculitis, so ANCA test can help in the diagnostic investigation. Once the drug-induced vasculitis has been defined, the first step should be the immediate suspension of the use of the triggering drug. After withdrawal of the drug, the need for corticosteroid and cytotoxic therapy should be considered.

**KEYWORDS:** Vasculitis; Systemic vasculitis; Drug-induced vasculitis; Antithyroid drugs; Propylthiouracil; Antibody neutrophil cytoplasm; ANCA.

## INTRODUÇÃO

As vasculites sistêmicas, muitas vezes ocorrem como um evento primário, porém, também podem ocorrer em decorrência de uma situação anterior que culminou no desenvolvimento da vasculite, sendo neste caso classificada como vasculite secundária. Estes eventos que precedem a vasculite secundária geralmente são infecções, doenças do tecido conjuntivo, ou uso de determinadas drogas.<sup>1</sup>

A vasculite induzida por drogas é uma inflamação dos vasos sanguíneos causados pelo uso de agentes farmacêuticos que provoca alterações nas paredes dos vasos sanguíneos, incluindo espessamento, enfraquecimento, estreitamento e cicatrizes. Essas alterações dos vasos podem levar a isquemia, resultando em lesões de órgãos e tecidos, alcançando até mesmo a morte em casos graves.<sup>2</sup>

Os sintomas mais frequentes no início são artralgia, mialgia e erupções cutâneas. Geralmente costuma apresentar um quadro clínico mais suave do que as vasculites

primárias de origem idiopática, porém, quando há envolvimento de órgãos como pulmão e rim, os pacientes podem apresentar até mesmo hemorragia alveolar e insuficiência renal.<sup>2</sup>

Apesar de ser uma patologia que pode apresentar múltiplas manifestações, a vasculite induzida por drogas, possui uma estratégia inicial de tratamento simples, que é a retirada da droga indutora. Após a retirada da droga, na maioria dos casos a clínica dos pacientes evolui satisfatoriamente em pouco tempo, já em outros casos com quadros mais severos, pode ser necessário terapia imunossupressora com drogas como corticoides e ciclofosfamida.<sup>3</sup>

## OBJETIVO

O objetivo do presente trabalho é relatar um caso de vasculite droga-induzida.

## METODOLOGIA

Revisão de prontuário: Estudo e análise de prontuário, laudos e resultados de exames realizados ao longo do período de internação hospitalar, resgatados através do sistema de prontuário eletrônico do Hospital da Unimed Rio.

Contatos com a equipe médica: Realização de entrevistas com a equipe que conduziu o caso, para esclarecimento de dúvidas.

Pesquisa bibliográfica: Busca de conteúdo pertinente ao tema em livros do acervo da biblioteca da Universidade do Grande Rio e em artigos, disponíveis em sistemas de base de dados bibliográficos como a *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE® - PubMed)*, a *Scientific Electronic Library Online (SciELO)* e a *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)* tanto da literatura médica nacional, quanto internacional.

Critérios de seleção dos artigos: Relevância em relação ao tema estudado; Atualidade (data da publicação); Credibilidade (veículo em que foi publicado)

Formatação e normatização: Seguirá as diretrizes estabelecidas pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE – Vancouver Style).

Questões éticas: O relato do caso foi autorizado pelo paciente.

## FUNDAMENTOS TEÓRICOS

As vasculites sistêmicas são um grupo de doenças cujo único denominador comum e predominante é a presença de infiltrado inflamatório e consequente necrose

fibrinoide na parede vascular. Habitualmente o envolvimento vascular sistêmico causa manifestações clínicas importantes e variadas, resultante de isquemia ou quadros hemorrágicos decorrentes do acometimento de vasos de pequeno, médio ou grande calibre.<sup>4</sup>

O Consenso da Conferência Internacional de Chapel Hill (CHCC) desenvolveu um dos sistemas de nomenclatura mais utilizados que especifica os nomes e definições para a maioria das formas de vasculite. O sistema de nomenclatura do CHCC mudou ao longo das últimas décadas, e as definições apresentadas pelo CHCC em 1994 foram revisadas no CHCC de 2012.<sup>5</sup>

<b>Vasculite de grandes vasos</b>	A arterite de Takayasu A arterite de células gigantes
<b>Vasculite de médios vasos</b>	Poliarterite nodosa Doença de Kawasaki
<b>Vasculite de pequenos vasos</b>	Vasculite associada ao ANCA A poliangiite microscópica Granulomatose de Wegener Churg-Strauss Complexo imunológico Doença de membrana basal anti-glomerular Vasculite crioglobulinêmica Purpura de Henoch-Schoenlein Vasculite urticariana
<b>Vasculite de variados vasos</b>	Doença de Behçet Síndrome de Cogan
<b>Vasculite de órgão único</b>	Angiite leucocitoclástica cutânea Arterite cutânea Vasculite primária do sistema nervoso central
<b>Vasculite Associada à doença sistêmica</b>	Lupus vascularite Vasculite reumatóide Vasculite sarcóide Outras
<b>Vasculite associada à etiologia provável</b>	Vasculite crioglobulinêmica associada ao vírus da hepatite C Vasculite associada ao vírus da hepatite B Aortite associada à sífilis Vasculite droga induzida

Não é possível delinear um único conjunto de sinais e sintomas para diagnosticar pacientes suspeitos de ter qualquer tipo de vasculite devido à heterogeneidade clínica dessas doenças. Em geral, a suspeita de vasculite deve ser considerada em pacientes que apresentam sintomas sistêmicos como febre, fadiga, perda de peso e artralgias aliados a algumas manifestações-chave. Achados direcionados como inflamações oculares, epistaxe, hemoptise sem causa elucidada, insuficiência renal aguda sem doença de base, neuropatia sensitiva ou motora, púrpura palpável, diminuição, ausência ou alteração dos pulsos periféricos e centrais são exemplos de quadros específicos que podem estar ligados a uma forma de vasculite sistêmica.<sup>6</sup>

Os métodos de diagnóstico complementares das vasculites implicam principalmente na realização de testes laboratoriais. Inicialmente devem ser avaliados indicadores menos específicos como marcadores inflamatórios (PCR E VHS), marcadores de função renal (Ureia e creatinina), marcadores de função hepática, crioglobulinas sérica e elementos anormais e sedimentos da urina. No decorrer da investigação diagnóstica, testes mais específicos podem ajudar a fechar o diagnóstico final e devem ser solicitados de acordo com os rumos que a investigação tomar. A pesquisa de Anticorpo Antinuclear, Anticorpo Anticitoplasma de Neutrófilos (ANCA), Anticorpo Anti Membrana Basal Glomerular (Anti-MBG), dosagem sérica de complemento (C3 e C4) e dosagem sérica de imunoglobulinas como IgA são exemplos de testes laboratoriais específicos para pesquisa de determinadas formas de vasculite. Exames de imagens são úteis principalmente nas vasculites de grandes vasos, atualmente a tomografia computadorizada e a ressonância magnética são os métodos preferidos pelo fato de serem menos invasivas, porém quando há necessidade ainda são realizadas arteriografias. As biopsias de tecidos acometidos com análise histopatológica podem ser consideradas o padrão ouro para o diagnóstico de certeza, porém em algumas situações não são viáveis pela não possibilidade de exploração do tecido alvo, como em uma arterite do arco aórtico por exemplo.<sup>4</sup>

O tratamento das diferentes formas de vasculites deve ser realizado de acordo com a natureza e a severidade do quadro clínico. De modo geral, as vasculites sistêmicas necessitam de terapêutica combinada, aliando corticosteroides com drogas citotóxicas, sendo mais frequente o uso da ciclofosfamida.<sup>7</sup>

Propiltiouracil: É uma droga antitireoidiana (DAT) do grupo das tionamidas. A eficácia das tionamidas foi comprovada em 1943 e desde então passaram a ser um instrumento importante no tratamento do hipertireoidismo. As outras tionamidas que completam o grupo das DAT são o Metimazol e o Carbimazol, sendo esta última usada apenas em alguns países da Europa, principalmente no Reino Unido.<sup>8</sup>

As tionamidas atuam reduzindo a síntese dos hormônios tireoidianos através da inibição competitiva da enzima peroxidase tireoidiana. A peroxidase tireoidiana catalisa a iodação da tirosina na tireoglobulina, que é uma importante reação bioquímica da síntese dos hormônios tireoidianos.

Além da atuação sobre a peroxidase tireoidiana, o propiltiouracil possui uma característica exclusiva que as outras tionamidas não possuem. Ele reduz a conversão periférica de tiroxina (T4) em triiodotironina (T3), porém este efeito não apresenta relevância clínica quando comparado com a ação sobre a peroxidase tireoidiana.<sup>8</sup>

No caso da Doença de Graves, as DAT são o tratamento de primeira escolha, assim como no tratamento do hipertireoidismo em gestantes, crianças e adolescentes. As DAT também são utilizadas como preparação para a terapia com o radioiodo e a tireoidectomia total, considerados tratamentos definitivos. Além dos casos de indicação específica, a escolha entre as DAT e os tratamentos definitivos deve sempre considerar os riscos e benefícios que cada uma das modalidades de tratamento oferece e a preferência do paciente.<sup>9,10</sup>

Já a escolha da droga antitireoidiana a ser usada costuma ser realizada de acordo com as preferências pessoais do profissional que conduz o caso, entretanto existem variações que devem ser considerados no momento da escolha. No caso de gestantes o propiltiouracil é preferido, pois apresenta menor transposição da barreira placentária em comparação com outras drogas, além de apresentar menos efeitos nocivos ao feto em caso de contato.<sup>9,10</sup>

As DAT estão associadas a diferentes efeitos adversos, com variados níveis de severidades. Podemos dividir estes efeitos adversos em efeitos adversos “leves” e efeitos adversos “graves”.

**Tabela 2 – Efeitos Adversos das Drogas Antitireoidianas**

	Efeitos Adversos	Frequência	Comentários
Leves	Reações Cutâneas	4 – 6%	Urticárias e lesões
	Artralgia	1 – 5%	Pode preceder poliarterite
	Gastrointestinais	1 – 5%	Desconforto gástrico e
	Sialadenite	Muito raro	Relacionado apenas ao
Graves	Poliartrite	1 – 2%	Síndrome da artrite
	Vasculite ANCA	Raro	Relacionada ao
	Agranulocitose	0,1 – 0,5%	Relacionada ao
	Hematológicos	Muito raro	Trombocitopenia e anemia
	Hepatite tóxica	0,1 – 0,2%	Relacionada ao
	Colestase	Raro	Relacionado ao metimazol
	Hipoglicemia	Raro	Relacionado ao metimazol
	Pancreatite	Muito raro	Apenas um caso relatado

7

Os efeitos adversos menores normalmente não requerem a suspensão da droga antitireoidiana para sua resolução. No caso de reações cutâneas é associada uma droga anti-histaminica para o controle de lesões, para manifestações gastrointestinais são utilizadas medicações anti-eméticas e para artralgia podem ser utilizados analgésicos e anti-inflamatórios. Caso a associação de drogas para controle das reações adversas não apresente o efeito esperado, a conduta seguinte é a troca da droga antitireoidiana por outra tionamida, entretanto estudos indicam chances de 50% de ocorrerem reações cruzadas. Se após a troca das drogas as reações persistirem, nesta situação é recomendada a suspensão do tratamento com as DAT e indicado a escolha de outra modalidade de tratamento para o hipertireoidismo.<sup>11</sup>

Na presença de efeitos adversos maiores, é mandatório a suspensão imediata da terapia com DAT em virtude da maior severidade das reações que podem causar sequelas graves aos pacientes. Portanto nesse caso a utilização de DAT fica excluída como opção de tratamento.<sup>11</sup>

## RELATO DE CASO

L.M.C.C., Feminino, 51 anos, branca, Do Lar, casada, residente em Manaus, foi admitida na Unidade de Tratamento Intensivo (UTI) do Hospital da Unimed Rio no dia 12 de Janeiro de 2016 para dar seguimento a investigação diagnóstica de pancitopenia e tratamento do quadro infeccioso.

Possui histórico de hipertireoidismo diagnosticado como doença de Graves há 13 anos, tratado na época com propiltiouracil entrando em remissão por 11 anos. Em novembro de 2015 apresentou sintomas sugestivos de recidiva do hipertireoidismo

como perda de peso, tremores, intolerância ao calor e insônia. Ao procurar endocrinologista, foi orientada a iniciar novo tratamento com propiltiouracil e atenolol. Dois meses após o início do uso dessas medicações, em janeiro de 2016, abriu quadro de desconforto respiratório e febre, o que motivou a buscar atendimento hospitalar no dia 7 de janeiro. Durante a investigação do quadro, foi detectado pancitopenia e alterações radiológicas sugestivas de pneumonia. A equipe local iniciou terapia antimicrobiana com Meropenem e Vancomicina além de realizar aspirado de medula óssea. No dia 9 de Janeiro, por decisão familiar, a paciente foi transferida através de suporte aéreo para o Hospital Central do Exército (HCE) no Rio de Janeiro, onde foi acrescentado Voriconazol e Aciclovir ao esquema terapêutico para tratamento da pneumonia. Após três dias de internação no HCE a paciente foi transferida para o Hospital da Unimed Rio, onde foi admitida na UTI. No exame físico de admissão foi observada presença de petéquias por todo o corpo além de lesões cutâneas eritematosas em membros superiores e coxas. A realização de exames laboratoriais confirmou o relato de pancitopenia.

**Tabela 3 - Hemograma 12 de**

Hematimetria	2,88 milhões/mm <sup>3</sup>
Hemoglobina	8,1 g/dL
Hematócrito	23,7 %
Leucócitos	700 /mm <sup>3</sup>
Plaquetas	39.000 /mm <sup>3</sup>



**Figura 1 - Lesões eritematosas em coxas**



**Figura 2 - Lesões eritematosas em membros superiores**

Considerando a hipótese de aplasia medular induzida pelo uso do propiutiouracil, foi realizado novo aspirado de medula óssea e biopsia das lesões cutâneas eritematosas para elucidar o diagnóstico. Também foi prescrito Filgrastim para recuperação da função medular e transfusões sanguíneas de suporte caso forem necessárias.

A paciente evoluiu com boa resposta a terapia antimicrobiana e a terapia de recuperação medular, apresentando evidências de recuperação medular em hemogramas realizados nos dias seguintes.

<b>Tabela 4 - Hemograma 15 de Janeiro e 17 de Janeiro</b>			
15 de Janeiro		17 de Janeiro	
Hematimetria	2,86	Hematimetria	2,89
Hemoglobina	7,8 g/dL	Hemoglobina	7,8 g/dL
Hematócrito	23,5 %	Hematócrito	23,7 %
Leucócitos	2.600 / mm <sup>3</sup>	Leucócitos	5.200 / mm <sup>3</sup>
Plaquetas	52.000 / mm <sup>3</sup>	Plaquetas	55.000 / mm <sup>3</sup>

Apesar da boa evolução do quadro hematológico, em 17 de janeiro a paciente passou a apresentar sinais de congestão pulmonar. Ausculta pulmonar com presença de estertores bolhosos e radiografia de tórax com o padrão de congestão confirmara o quadro. Como conduta foi prescrito diurético e morfina, além da instituição de ventilação não invasiva (VNI). Apesar das medidas implementadas não houve resposta satisfatória e no dia 19 de Janeiro a paciente apresentou considerável piora no padrão respiratório, levando a equipe médica da UTI a optar pela instituição da ventilação mecânica.

A paciente seguiu em ventilação mecânica durante seis dias e chegou inclusive a fazer uso de amina vasoativa em subdose. Durante este período a hematologia suspendeu o uso de Filgrastim, pois já havia se consolidado a recuperação medular e iniciou corticoterapia com 1mg/kg de metilprednisolona em razão da hipótese de síndrome da pega da medula baseada no quadro de congestão pulmonar e marcadores inflamatórios elevados. Seguiu em terapia antimicrobiana de amplo espectro orientada pela comissão de controle de infecções hospitalares (CCIH), pois ainda ocorriam picos febris intermitentes.

Em 24 de Janeiro a paciente foi extubada com sucesso após desmame gradual do suporte ventilatório. Nesta ocasião, apresentava queda dos marcadores inflamatórios e melhora do padrão de congestão pulmonar nos exames de imagem realizados. Permaneceu com conduta mantida, realizando corticoterapia e terapia antimicrobiana orientada pela CCIH. Com passar dos dias houve progressiva evolução clínica com extinção dos picos febris, sendo iniciado o desmame do corticoide, o descalonamento dos antibióticos e a suspensão do voriconazol e do aciclovir.

**Tabela 5 - Evolução dos níveis**

17 de Janeiro	21,00 mg/dL
20 de Janeiro	19,90 mg/dL
21 de Janeiro	8,70 mg/dL
22 de Janeiro	5,50 mg/dL
24 de Janeiro	3,30 mg/dL

Em 28 de Janeiro a paciente apresentou tremores de extremidades, sugerindo retorno dos sintomas do hipertireoidismo. A equipe médica da UTI associou propranolol para controle dos sintomas e solicitou parecer da endocrinologia sobre proposta terapêutica definitiva para o hipertireoidismo. Ao avaliar o caso a equipe de endocrinologia sugeriu realização de tireoidectomia considerando as reações causadas pela medicação antitireoideana. No mesmo dia, a paciente recebe alta pela equipe de hematologia, que julgou não haver mais necessidade de acompanhamento específico em razão da recuperação medular consolidada somada a boa evolução clínica.

Hematimetria	2,96 milhões /
Hemoglobina	8,6 g / dL
Hematócrito	25,7 %
Leucócitos	5.900 / mm <sup>3</sup>
Plaquetas	298.000 / mm <sup>3</sup>

Tiroxina Livre (T4	17,80
Hormônio Tireotrófico	0,015

No dia 31 de janeiro, o caso parecia estar caminhando para resolução, quando a paciente teve alta da UTI e foi admitida na Unidade Semi-Intensiva (USI). Contudo, a partir deste dia a paciente passou a queixar-se de hematúria. Neste momento já estava em discussão com a equipe de cirurgia de cabeça e pescoço a possibilidade de realizar a tireoidectomia e as doses de corticoide estavam praticamente desmamadas, porém a paciente seguiu com a queixa de hematúria por três dias consecutivos e passou a apresentar também elevação do nível sérico das escórias nitrogenadas. Para investigação dos novos achados foi solicitado exame de Elementos Anormais e Sedimentos (EAS) da urina, Ultrassonografia (USG) de rins e vias urinárias e avaliações pelas equipes da urologia e da nefrologia. O EAS confirmou a hematúria e evidenciou proteinúria e a USG mostrou rins de tamanho aumentado.

31 de Janeiro	1,10 mg/dL
1 de Fevereiro	1,26 mg/dL
4 de Fevereiro	2,10 mg/dL
6 de Fevereiro	2,60 mg/dL
8 de Fevereiro	2,70 mg/dL

Caracteres Físicos e		Microscopia de Sedimentos	
Aspecto	Turvo	Células	Raras
Cor	Vermelho	Leucócitos	15 a 20 por
pH	7,0	Hemácias	35 a 40 por
Proteína	Presente ++	Cristais	Alguns de
Hemácias	Presente	Cilindros	Alguns
Nitrito	Negativo	Muco	Raro

Diante da nova disfunção renal, a nefrologia assumiu o caso e passou a acompanhar a paciente e a proposta da tireoidectomia foi postergada momentaneamente. A nefrologia estabeleceu as hipóteses de toxicidade e doença autoimune, considerando respectivamente o histórico de toxicidade pelo Propiltiouracil e as lesões cutâneas eritematosas difusas identificadas durante a admissão. Nesse contexto, foi solicitada dosagem sérica de imunoglobulina A (IgA), componente 3 (C3) e componente 4 (C4), além dos marcadores fator reumatoide (FR), fator antinuclear (FAN) e anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA). Também foi discutida uma possível biopsia renal em caso de progressão da disfunção renal.

A urologia também avaliou o caso e solicitou uma Ressonância Magnética de abdome e pelve que indicou em laudo rins de tamanho aumentado bilateralmente, sem hidronefros e, obstruções e lesões infiltrantes. Não havendo necessidade de intervenção pela urologia, a investigação seguiu a critério da equipe de nefrologia.

Apesar de manter débito urinário preservado, os níveis séricos de ureia e creatinina da paciente seguiram aumentando e no dia 6 de fevereiro a nefrologia decidiu prosseguir com a biopsia renal e iniciar um ciclo de pulsoterapia com doses diárias de 500mg de metilprednisolona considerando a possibilidade de perda da função renal baseado na hipótese de doença autoimune em atividade. Foi feito ciclo de cinco dias de pulsoterapia resultando em queda das escórias nitrogenadas e melhora da função renal e neste mesmo período também foi realizada biopsia renal percutânea guiada por ultrassonografia.

**Tabela 10 - Evolução dos níveis séricos**

8 de Fevereiro	2,70 mg/dL
10 de Fevereiro	2,58 mg/dL
11 de Fevereiro	2,30 mg/dL
12 de Fevereiro	2,04 mg/dL
13 de Fevereiro	2,02 mg/dL

Após o termino da pulsoterapia, foi prescrito dose de manutenção de 1mg/kg de prednisona oral, que foi suficiente para manter os níveis séricos de ureia e creatinina estáveis. No dia 12 de Fevereiro foi liberado o resultado da dosagem de IgA, C3 e C4 que estavam dentro dos valores de referência e dos marcadores FAN, ANCA, FR e Anti-RO que foram todos não reagentes, exceto o anticorpo anticitoplasma de neutrófilos de padrão perinuclear (p-ANCA) que apresentou-se reagente em títulos de 1/240. Este resultado positivo somado ao laudo histopatológico da biopsia renal

liberado no dia 16 de Fevereiro que indicava “glomerulonefrite necrotizante pauci-imune com crescenticas focais”, confirmaram a suspeita de vasculite droga induzida. Diante deste resultado, os nefrologistas cogitaram um novo ciclo de pulsoterapia com ciclofosfamida, entretanto, em razão da piora dos sintomas do hipertireoidismo, a pulsoterapia acabou descartada para que a programação da tireoidectomia fosse retomada, considerado a atual relativa estabilidade da função renal e a prioridade na resolução da doença tireoidiana

No dia 22 de Fevereiro, a tireoidectomia total foi realizada, sem intercorrências durante o procedimento. Três dias após a cirurgia, foi iniciado a reposição de levotiroxina e a paciente permanecia estável clinicamente, não apresentando novos eventos sugestivos de doença autoimune em atividade, mantendo bom padrão hematológico, sem sinais de sepse, sem elevação de marcadores inflamatórios e escórias nitrogenadas estabilizadas. Ficou acertado então que após a liberação da equipe de cirurgia de cabeça e pescoço, a paciente receberia alta hospitalar para seguir o tratamento em acompanhamento ambulatorial com a nefrologia e a reumatologia, o que ocorreu no dia 28 de Fevereiro.

## **DISCUSSÃO**

Muitos agentes exógenos podem provocar reações de hipersensibilidade quando entram em contato com nosso sistema imunológico. A interação desses agentes com o sistema imune resulta na formação de imunocomplexos que se depositam na parede de capilares e vênulas e através de mecanismos quimiotáticos, ativam linfócitos e outros elementos imunológicos que se acumulam em torno desses vasos gerando um mecanismo de lesão.<sup>12</sup>

As drogas farmacêuticas utilizadas na prática clínica fazem parte deste grupo de agentes exógenos associados ao desenvolvimento de vasculite. Existem relatos de vasculite induzida por antibióticos, drogas antitireoidianas, drogas psicoativas, inibidores do fator de necrose tumoral alfa e outras medicações isoladas.<sup>2</sup>

**Tabela 11 – Fármacos associados à indução de vasculites.**

<b>Antibióticos</b>	Cefotaxima Minociclina
<b>Drogas antitireoidianas</b>	Belziltiouracil Carbimazol Metimazol Propiltiouracil
<b>Drogas psicoativas</b>	Clozapina Tioridazina
<b>Inibidores do fator de necrose tumoral alfa</b>	Adalimumabe Etanercepte Infliximabe
<b>Outras drogas</b>	Alopurinol Hidralazina Fenitoína Sulfasalazina Levamisol

2

No caso relatado neste trabalho, a droga indutora do quadro de vasculite foi o Propiltiouracil, droga antitireoidiana (DAT) muito utilizada no tratamento da Doença de Graves, razão pela qual foi prescrita para a paciente do caso em questão.

A chance de usuários de propiltiouracil desenvolver vasculite é pequena. Análises de estudos realizados com diversos grupos de usuários de propiltiouracil mostraram que a maior taxa de incidência de vasculite nesses pacientes não ultrapassou 1,4%<sup>13</sup>, portanto o desenvolvimento de vasculite é uma manifestação adversa considerada rara na terapia com propiltiouracil.<sup>8</sup> Entretanto, pesquisas em bases de dados indicam que atualmente existem mais de 100 relatos publicados de vasculite induzida por propiltiouracil.<sup>2</sup> Foi demonstrado que o propiltiouracil é a mais frequente entre as drogas antitireoidianas associadas à vasculite, sendo responsável pela maioria dos casos de vasculite induzida por drogas antitireoidianas (80% a 90% dos casos), enquanto que os casos relacionados a outras drogas antitireoidianas, como o metimazol, o carbimazol e o benziltiouracilo, são menos frequentes. Isto pode ser resultado da maior utilização do propiltiouracil em relação às outras drogas antitireoidianas.<sup>14</sup>

A vasculite induzida por propiltiouracil cursa com a presença de ANCA positivo. Os anticorpos ANCA se ligam a antígenos citoplasmáticos superficializados de células alvo, e após reconhecer estes antígenos, promovem dano à célula alvo através de

dois mecanismos. No primeiro mecanismo, após o reconhecimento do antígeno superficial, o ANCA se liga através de outra subunidade a uma célula assassina que será ativada liberando mediadores citotóxicos contra a célula alvo. No segundo mecanismo, após o reconhecimento dos antígenos de superfície da célula alvo pelo ANCA, ocorrerá a ligação de moléculas do sistema complemento (especificamente do complexo C5-C9) ao ANCA que ativará essas moléculas que por sua vez exercerão um efeito lítico sobre a célula alvo. O que ainda não é exatamente estabelecido é como os antígenos da superfície da célula alvo migram do citoplasma celular para a superfície da membrana da célula.<sup>12</sup>

O ANCA foi detectado inicialmente através de técnicas de imunofluorescência e através de evoluções dessas técnicas foi possível estabelecer dois padrões diferentes de ANCA. O anticorpo anticitoplasma de neutrófilos de padrão citoplasmático (c-ANCA) ocorre em associação com o antígeno proteínase 3 (PR3), já o anticorpo anticitoplasma de neutrófilos de padrão perinuclear (p-ANCA) é frequentemente associado ao antígeno mieloperoxidase (MPO), porém também é encontrado associado a elastase leucocitária humana (HLE), lactoferrina e a catepsina G. Hoje também se pesquisa com imunofluorescência o ANCA atípico, que é associado a antígenos pouco comuns.<sup>15</sup>

Os antígenos citoplasmáticos superficializados associados ao ANCA mais frequentes em quadros de vasculite induzida por drogas são a mieloperoxidase (MPO), elastase leucocitária humana (HLE), catepsina G e a lactoferrina.<sup>16</sup>

A prevalência de ANCA em pacientes que fazem uso de drogas antitireoidianas variou de 4% a 46% em variados grupos de usuários estudados, porém nem todos os pacientes que passam a apresentar ANCA reagente desenvolvem vasculite.<sup>12,17</sup>

Em estudo realizado no Hospital Universitário de Groningen na Holanda, 107 pacientes em tratamento com drogas antitireoidianas realizaram pesquisa para presença de ANCA através de técnicas de imunofluorescência e *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay* (ELISA). Destes 107 pacientes, 11 apresentaram ANCA reagente durante o tratamento ou algum tempo após a suspensão da droga antitireoidiana, o que representa 10,3% do total de pacientes avaliados. Destes 11 pacientes que apresentaram ANCA positivo, quatro apresentaram sinais e sintomas de vasculite, o que representa 36,4% dos pacientes que apresentaram ANCA reagente e 3,7% do total de pacientes avaliados.

Estes dados confirmam a relação do ANCA com o desenvolvimento de vasculite e sugere que pacientes em uso de drogas antitireoidianas devem realizar rastreio para a presença do ANCA e caso este seja encontrado, os pacientes deverão ser monitorados com atenção especial pois a chance destes pacientes desenvolverem vasculite é considerável.<sup>17</sup>

As manifestações clínicas surgem, em geral, uma a três semanas após a administração da droga, porém podem ocorrer após meses ou até anos do início do tratamento. Os achados iniciais clássicos são febre, artralgia, dor de garganta e erupções cutâneas, sendo a pele o órgão mais frequentemente envolvido. As lesões de pele se manifestam como equimose, petéquias, púrpura, eritema polimorfo ou urticária.<sup>18</sup> Entretanto há relatos de manifestações que atingem além da pele, pulmão, rim, coração e mais raramente outros órgãos.<sup>12</sup>

Dentre os órgãos interno, o rim é um dos mais acometidos na vasculite induzida por drogas. Hematúria com presença de dismorfismo eritrocitário, proteinúria e elevação da creatinina sérica são achados laboratoriais que indicam o envolvimento renal. A vasculite causa lesão glomerular necrotizante crescêntica que normalmente cursa com glomerulonefrite rapidamente progressiva.<sup>19</sup>

O envolvimento pulmonar se manifesta como hemorragia alveolar difusa que resulta de capilarite pulmonar inflamatória. Esta lesão cursa com quadro de dispneia, tosse, hemoptise, hipoxemia e eventualmente pode ser associada à anemia decorrente do sangramento.<sup>20</sup> Nesta situação medidas de suporte ventilatório devem ser implementadas para evitar ou corrigir hipoxemia. Dependendo do nível de saturação de oxigênio do paciente pode ser administrado oxigênio por cateter nasal ou através de dispositivos de *continuous positive airway pressure* (CPAP) e *bilevel positive airway pressure* (BIPAP), mantendo as unidades alveolares pressurizadas, reduzindo assim o sangramento. Se mesmo após implementar estas medidas não houver melhora da hipoxemia, a ventilação mecânica através de tubo orotraqueal deverá ser instituída.<sup>21</sup>

Em uma análise de 31 casos de pacientes portadores de vasculite induzida por drogas antitireoidianas, 18 pacientes apresentaram lesão renal, 8 pacientes apresentaram lesões pulmonares e 5 pacientes apresentaram lesões renal e pulmonar concomitantemente. Isto representa respectivamente 60%, 26,6% e 16,6% do total de pacientes do grupo em questão.<sup>14</sup>

Em relação à conduta terapêutica empregada na vasculite droga induzida, é consenso entre todos os autores citados neste trabalho que a retirada da droga indutora do quadro deve ser medida adotada imediatamente diante da suspeita deste diagnóstico.<sup>2,8,11,12,13,14,17,18,22</sup>

O uso continuado da droga indutora após os primeiros sinais de vasculite induzida implica em sensível piora do prognóstico desses pacientes. Suspender o uso da droga indutora no início das manifestações pode ser o fator determinante para o paciente não desenvolver vasculite severa com envolvimento de órgãos vitais.

A terapia imunossupressora com ciclofosfamida e prednisona oral é indicada em casos de envolvimento de órgãos nobres para induzir a remissão da vasculite. A dose habitual de ciclofosfamida é de 2 mg/kg/dia administrados até um mês após a vasculite entrar em remissão. Já a prednisona é utilizada na dose de 1 mg/kg/dia durante um mês ou a redução dos sinais inflamatórios, após isso a dose deve ser reduzida gradualmente até a suspensão completa. Defini-se que a vasculite está em remissão quando não há mais presença de hematúria no exame de EAS e lesão pulmonar ativa identificável.<sup>23</sup>

Já a metilprednisona é indicada quando há envolvimento pulmonar e renal especificamente. É utilizada na forma de pulsoterapia endovenosa com doses diárias variando entre 500 mg a 1000 administrada durante três dias.<sup>23</sup>

Em casos de pacientes graves, com envolvimento de múltiplos órgãos que evoluem com mau estado geral e risco elevado, pode ser considerada a realização de plasmaferese para potencializar e acelerar a terapia.<sup>23</sup>

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi explanada a possibilidade do desenvolvimento de vasculite decorrente do uso de drogas e fármacos empregados na prática clínica de rotina.

Demonstrou-se a associação entre o ANCA e a vasculite induzida pelas drogas antitireoidianas. A prevalência deste anticorpo nos casos de vasculite induzida por esta classe de drogas torna-o um importante instrumento no diagnóstico deste tipo de vasculite, podendo inclusive ser utilizado como forma de rastreamento em pacientes que realizam tratamento com estas drogas.

Fica claro a importância de identificar precocemente os sinais de vasculite induzidos por drogas e suspender o uso da medicação em questão imediatamente, evitando assim formas agressivas da doença. Por isso, pacientes em tratamento com drogas

que podem induzir vasculite devem ser acompanhados e avaliados pelo médico responsável regularmente.

Casos com envolvimento de órgãos nobres caracterizam um quadro grave que requer da equipe profissional cuidados especiais e destreza no manejo do paciente. Nesses casos a terapia com drogas imunossupressoras é necessária para cessar a atividade da doença sobre os órgãos fundamentais. Apesar do risco envolvido nestes casos, pacientes bem assistidos e conduzidos de acordo com as orientações, apresentam bom prognóstico e podem evoluir bem, como a paciente do caso relatado.

## REFERÊNCIAS

1. Scott DG, Mukhtyar C. Vasculitis in clinical practice. 2 ed. New York: Springer; 2010.
2. Radić M, Martinović Kaliterna D, Radić J. Drug-induced vasculitis: a clinical and pathological review. The Netherlands Journal of Medicine. 2012 January. 70(1):17-12.
3. Merkel PA. Drug-induced vasculites. Rheumatic disease clinics of North America. 2001. 27(4):849-862.
4. Bonfá ESDO, Yoshinari NH. Reumatologia para o Clínico. 2 ed. São Paulo: Roca; 2011.
5. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis & Rheumatism. 2013. 65(1):1-11
6. Niles JL, et al. The syndrome of lung hemorrhage and nephritis is usually an ANCA-associated condition. Archives of internal medicine. 1996. 156(4):440-445.
7. Barros M T. Barros RT. Vasculites: classificação, patogênese e tratamento. Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia. 1998. 21(4):128-38.
8. David S. Cooper MD. Antithyroid Drugs. The New England Journal of Medicine. 2005 March. 352:905-917
9. Maia AL. et al. Consenso brasileiro para o diagnóstico e tratamento do hipertireoidismo: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia. 2013. 57(3):205-32.

10. Nicholas WC. Fischer RG. Stevenson RA. Bass JD. (1995). Single daily dose of methimazole compared to every 8 hours propylthiouracil in the treatment of hyperthyroidism. *Southern Medical Journal*. 1995. 88(9):973-976
11. Cooper DS. The side effects of antithyroid drugs. *The Endocrinologist*. 1999. 9(6):457-478
12. Carvalho MAP. Lanna CCD. Bértolo MB. Ferreira GA. *Reumatologia: Diagnóstico e Tratamento*. 4 ed. Rio de Janeiro: AC Farmacêutica; 2014.
13. Milanez FM, Costa LAGA, José FF, Enokihara MM & Souza AWS. Vasculite cutânea induzida por propiltiouracil. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2008 Janeiro/Fevereiro. 48(1):55-58.
14. Calañas-Continente A. Espinosa M. Manzano-García G. Santamaría R. Lopez-Rubio F. Aljama P. Necrotizing glomerulonephritis and pulmonary hemorrhage associated with carbimazole therapy. 2005. *Thyroid*, 15(3):286-288
15. Radu AS. Levi M. Anticorpos contra o citoplasma de neutrófilos. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2005. 31(1):S16-S20
16. Wiik A. Methods for the detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies. Recommendations for clinical use of ANCA serology and laboratory efforts to optimise the informative value of ANCA test results. *Springer Seminars in Immunopathology*. 2001. 23:217-29
17. Slot MC. Links TP. Stegeman CA. Tervaert JWC. Occurrence of antineutrophil cytoplasmic antibodies and associated vasculitis in patients with hyperthyroidism treated with antithyroid drugs: A long-term followup study. *Arthritis Care & Research*. 2005. 53(1):108-113.
18. Dinato SLM, Dinato MC, Dinato MM, Ribeiro MCM, Yamashiro CY & Romiti N. Vasculite necrotizante como manifestação de hipersensibilidade ao propiltiouracil. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2009 Abril. 53(3):374-377.
19. John, R. & Herzenberg AM. Renal toxicity of therapeutic drugs. *Journal of clinical pathology*. 2009. 62(6), 505-515.
20. Lopes AJ. Pereira ALD. Zanela VB. Noronha AJ. Capone D. Jansen JM. (2006). Hemorragia alveolar difusa associada ao uso de propiltiouracil. *Pulmão RJ*. 2006. 15(2):121-125.

21. Borges EDR. Ab'saber AM. Barbas CSV. Síndromes hemorrágicas pulmonares. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2005. 31(1):S36-S43.
22. Cuellar ML. Drug-induced vasculitis. *Current Rheumatology Reports*. 2002 February. 4(1):55-59.
23. Santana ANC. Woronik V. Halpern ASR. Barbas CS. Atualização do tratamento das vasculites associadas a anticorpo anticitoplasma de neutrófilos. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2011. 37(6). 809-816.