

BMJ Best Practice

Granulomatose eosinofílica com poliangiite (Síndrome de Churg-Strauss)

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Classificação	5
Prevenção	7
Prevenção secundária	7
Diagnóstico	8
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	8
Fatores de risco	11
Anamnese e exame físico	11
Exames diagnóstico	13
Diagnóstico diferencial	17
Critérios de diagnóstico	18
Tratamento	21
Abordagem passo a passo do tratamento	21
Visão geral do tratamento	24
Opções de tratamento	25
Novidades	35
Acompanhamento	36
Recomendações	36
Complicações	36
Prognóstico	37
Diretrizes	39
Diretrizes de diagnóstico	39
Diretrizes de tratamento	39
Referências	40
Imagens	46
Aviso legal	50

Resumo

- ◇ Uma tríade patológica clássica de eosinofilia dos tecidos, inflamação granulomatosa e vasculite.
- ◇ A base do tratamento são os corticosteroides. A doença grave é tratada de maneira semelhante a outras vasculites associadas ao anticorpo anticitoplasma de neutrófilo, com agentes imunossuppressores adicionais.
- ◇ O envolvimento cardíaco causa morbidade e mortalidade significativas.
- ◇ Em geral, os pacientes são diagnosticados inicialmente com asma, e somente meses a anos depois desenvolvem manifestações decorrentes de eosinofilia tecidual, seguidas de vasculite.

Definição

A granulomatose eosinofílica com poliangiite (GEPA) é uma forma de vasculite autoimune sistêmica primária caracterizada pela inflamação dos vasos sanguíneos. Na GEPA, a vasculite é associada à asma e à eosinofilia. A GEPA também é conhecida como síndrome de Churg-Strauss (CSS). Geralmente, as pessoas afetadas podem ter anticorpos anticitoplasma de neutrófilo com padrão perinuclear (p-ANCA) direcionados contra a mieloperoxidase (MPO). Esses anticorpos são mais comuns em pacientes com mais manifestações vasculíticas, como glomerulonefrite.

Epidemiologia

A granulomatose eosinofílica com poliangiite (GEPA) é a mais rara das três vasculites associadas ao anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA), com uma incidência anual estimada de 1 a 3 casos por milhão de pessoas.^{[6] [7] [8] [9] [10]} Entre os pacientes com asma, a incidência pode chegar a 67 por milhão de pacientes asmáticos.^{[11] [12]} Geralmente, a GEPA é diagnosticada na meia-idade e há uma leve predominância masculina.^{[4] [5] [13]} O desfecho na granulomatose eosinofílica com poliangiite (GEPA) depende da extensão e da gravidade do comprometimento dos órgãos. Na maioria dos casos, com a devida terapia imunossupressora, a sobrevida parece comparável aos controles da mesma faixa etária, com taxas de sobrevida a 5 anos relatadas de 68% a 100%.^{[14] [15] [16] [17]} O envolvimento miocárdico e do sistema nervoso central pode aumentar o risco.

Etiologia

A etiologia da granulomatose eosinofílica com poliangiite (GEPA) é desconhecida. Um mecanismo proposto que pode ser a base do desenvolvimento da doença inclui a exposição a um antígeno não identificado (inalante, medicamento, vacina ou vírus) que desencadeia uma resposta imune.

Diversos medicamentos têm sido vinculados à GEPA, inclusive antibióticos macrolídeos e quinidina. No entanto, os mais dignos de nota são os antagonistas do receptor do leucotrieno (montelucaste e zafirlucaste). Embora um papel patogênico ainda não tenha sido excluído, é provável que os antagonistas do receptor do leucotrieno, ao permitir a redução dos corticosteroides sistêmicos, revelem o estado patológico não reconhecido anteriormente.^{[18] [19]}

Fisiopatologia

A patogênese subjacente da granulomatose eosinofílica com poliangiite (GEPA) é desconhecida. Geralmente, há três fases da doença que ocorrem sequencialmente. A primeira fase é a de rinite alérgica, sinusite e asma. Posteriormente, ela é em geral seguida por uma segunda fase de infiltração dos tecidos por eosinófilos, a qual pode se manifestar como uma pneumonia eosinofílica. A terceira fase é a inflamação vasculítica do sistema de órgãos envolvido. A fase vasculítica da doença é tipicamente associada aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) em circulação.^[20]

Compatível com uma doença que tem um componente alérgico, foram observados níveis elevados de imunoglobulina E (IgE) sérica e imunocomplexos que contêm IgE, sobretudo durante exacerbações da GEPA.^[21] O papel desempenhado pelas células T auxiliares do tipo 2 (Th2) na resposta inflamatória da asma no desenvolvimento da GEPA ainda está sendo avaliado. Foi documentado que a citocina interleucina (IL)-5 das Th2 estava elevada no soro e no líquido da lavagem broncoalveolar (LBA) na GEPA ativa. Os

níveis são influenciados pelo tratamento da GEPA. A IL-5 desempenha um importante papel na maturação e ativação eosinofílica.[22] Os eosinófilos, por sua vez, são conhecidos por terem efeitos patogênicos diretos devido à liberação de suas proteínas citotóxicas, inclusive ribonucleases e a proteína principal básica dos eosinófilos. O envolvimento cardíaco da GEPA está associado a um alto grau de eosinofilia; é provável que essa inflamação eosinofílica seja o condutor primário por trás da cardiotoxicidade observada na GEPA e na síndrome hipereosinofílica (SHE).[23]

Também se acredita que os ANCAs tenham um papel patogênico na GEPA, sobretudo com o desenvolvimento da vasculite. Um papel patogênico dos anticorpos antimieloperoxidase, os quais são um sinônimo do padrão perinuclear (p-ANCA), foi demonstrado em modelos animais.[24] Pacientes positivos para ANCA têm maior incidência de manifestações vasculíticas graves, inclusive glomerulonefrite, hemorragia alveolar e mononeurite múltipla. Eles podem representar um subgrupo específico de pacientes.[16] [17] [25] [26] A patogênese da vasculite em pacientes negativos para ANCA ainda não está clara.

Classificação

Nomenclatura das vasculites sistêmicas[1]

As vasculites sistêmicas primárias são divididas de acordo com o tamanho dos vasos sanguíneos que são predominantemente alvos.

- Vasculite de grandes vasos
 - Arterite de Takayasu
 - Arterite de células gigantes
- Vasculite de vasos médios
 - Poliarterite nodosa
 - Doença de Kawasaki
- Vasculite de pequenos vasos
 - Vasculite associada ao autoanticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) (granulomatose com poliangiíte [antigamente conhecida como granulomatose de Wegener], poliangiíte microscópica, granulomatose eosinofílica com poliangiíte [GEPA; síndrome de Churg-Strauss])
 - Vasculite por imunocomplexo
 - Doença antimembrana basal glomerular (anti-GBM)
 - Vasculite crioglobulinêmica
 - Vasculite de imunoglobulina A (Henoch-Schönlein)
 - Vasculite urticariforme hipocomplementêmica (vasculite anti-C1q)
- Vasculite de vasos variáveis
 - Doença de Behçet
 - Síndrome de Cogan

Critérios de 1990 do American College of Rheumatology para a classificação de granulomatose eosinofílica com poliangiite (antes denominada síndrome de Churg-Strauss)[2]

A presença de quatro ou mais desses seis critérios clínicos no contexto de uma vasculite sugere a presença de granulomatose eosinofílica com poliangiite (GEPA) com uma sensibilidade de 84%:

- Asma
- Eosinofilia periférica com pico de >10% da contagem leucocitária total
- Neuropatia periférica atribuída a uma vasculite sistêmica
- Infiltrados pulmonares transitórios nas imagens da radiografia torácica
- Anormalidade dos seios paranasais
- Biópsia de vaso sanguíneo demonstrando eosinófilos extravasculares.

Definição da granulomatose eosinofílica com poliangiite pelo consenso da conferência de Chapel Hill (CHCC2012)[1]

Uma inflamação granulomatosa rica em eosinófilos e necrosante que geralmente envolve o trato respiratório, e uma vasculite necrosante que afeta predominantemente vasos sanguíneos pequenos a médios, associada com asma e eosinofilia. ANCA é mais frequente quando glomerulonefrite está presente.

Granulomatose eosinofílica com poliangiite “forme fruste”[3]

Definida como granulomatose eosinofílica com poliangiite (antes denominada síndrome de Churg-Strauss), na qual a vasculite é suprimida devido aos corticosteroides que estão sendo usados para tratar a asma subjacente, causando assim um atraso no diagnóstico definitivo.

Prevenção secundária

- Os pacientes devem ser imunizados de acordo com os protocolos de imunocomprometimento apropriados à idade e ao hospedeiro.
- A profilaxia contra infecções por *Pneumocystis jirovecii* é indicada quando os pacientes estão tomando prednisolona ≥ 20 mg/dia, ou ciclofosfamida. Geralmente, a profilaxia é continuada enquanto o paciente faz uso de outros imunossupressores, embora as evidências para dar suporte a isso não sejam fortes. Para os pacientes tratados com metotrexato, deve-se utilizar apenas a dose de 400/80 mg de sulfametoxazol/trimetoprima, devido a preocupações relacionadas à toxicidade do fígado.[\[55\]](#)[\[56\]](#)
- A profilaxia contra perda óssea para pacientes tratados com corticosteroides inclui suplementação de cálcio e vitamina D, bem como considerar o uso de bifosfonatos.
- Pacientes que recebem ciclofosfamida: a mesna (mercaptoetano sulfonato) se liga e desativa a acroleína, o metabólito urotóxico da ciclofosfamida na bexiga urinária. Ela pode ser administrada com ciclofosfamida intravenosa, em associação com quantidades copiosas de fluidos, para evitar urotoxicidade. O câncer da bexiga é uma complicação conhecida do tratamento com ciclofosfamida. O risco depende da dose cumulativa do medicamento. Hematúria em um paciente que tenha sido exposto à ciclofosfamida exige cistoscopia. Recomenda-se uma cistoscopia de rastreamento a cada 3 anos em pacientes que tenham recebido ciclofosfamida por mais de 1 ano no total.[\[40\]](#)

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher de 34 anos de idade com história de 2 anos de asma e rinite alérgica mal controladas se apresenta com nova fraqueza no membro inferior direito. A eletromiografia indica uma mononeurite múltipla.

Outras apresentações

Todos os pacientes com granulomatose eosinofílica com poliangiite (GEPA) têm eosinofilia periférica, e quase todos têm asma. Geralmente, a asma tem início na fase adulta e antecede por vários anos o desenvolvimento da vasculite. Os pacientes podem desenvolver asma após a vasculite em 10% dos casos. As outras manifestações clínicas podem ser divididas em três grupos: as decorrentes da infiltração eosinofílica, como a pneumonia eosinofílica; as decorrentes da inflamação granulomatosa, como os nódulos pulmonares; e as manifestações decorrentes da vasculite, como a mononeurite múltipla. Qualquer órgão pode ser envolvido, mas há predominância para a orelha, nariz e garganta (75%), bem como para envolvimento neurológico (75%). O envolvimento cardíaco é menos comum, mas é uma causa principal de morbidade e mortalidade. Os anticorpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) podem estar presentes em até 75% dos pacientes com manifestações vasculíticas ativas, mas somente em até 10% daqueles cuja doença esteja quiescente.[4] [5]

Abordagem passo a passo do diagnóstico

A tríade patológica clássica consiste em eosinofilia dos tecidos, inflamação granulomatosa e vasculite. A granulomatose eosinofílica com poliangiite (GEPA) deve ser considerada em pacientes com asma refratária quando estiver associada a uma eosinofilia >10% da contagem leucocitária, ou quando estiver associada a outros sinais ou sintomas de inflamação sistêmica. Ela também deve ser considerada em qualquer investigação de hipereosinofilia e em pacientes que apresentem uma forma não especificada de vasculite. As metas de qualquer investigação diagnóstica são:

- Estabelecer o diagnóstico de modo definitivo
- Estabelecer a extensão e a gravidade do envolvimento dos órgãos para orientar o tratamento
- Definir a linha basal e estabelecer os marcadores para avaliar a resposta ao tratamento.

A EGPA Consensus Task Force, um grupo comissionado pela European Respiratory Society e Foundation for the Development of Internal Medicine na Europa, publicou uma declaração de consenso sobre o manejo e tratamento da GEPA, incluindo uma investigação de diagnóstico diferencial detalhada.[27] Para pacientes que têm asma, eosinofilia e evidências de inflamação eosinofílica (por exemplo, miocardite), mas sem evidências de vasculite bem definida, a força-tarefa da European Respiratory Society para granulomatose eosinofílica com poliangiite (Churg-Strauss) sugeriu que o termo "asma de hipereosinofílica" com (quaisquer) manifestações sistêmicas (HASM) seja usado em vez de GEPA.[28]

História

Geralmente, os pacientes apresentam uma história de asma, rinite alérgica ou sinusite, com sintomas como dispneia, tosse e sibilância. Esses sintomas pulmonares podem ser uma manifestação da asma.

No entanto, eles podem refletir uma hemorragia alveolar subjacente, a qual pode estar acompanhada de hemoptise ou de doença tromboembólica. Os pacientes podem apresentar um novo episódio de déficit sensorial ou motor, o que sugere uma mononeurite múltipla, com um novo episódio de fraqueza, como pé caído, ou um novo episódio de dormência de um membro. Uma erupção cutânea purpúrea dos membros é comumente observada em decorrência da vasculite. Frequentemente, esse envolvimento cutâneo permite que o diagnóstico da vasculite seja feito com uma biópsia da pele. Esses achados clínicos podem se sobrepor e podem variar conforme os pacientes e os sintomas. Outros sintomas incluem fadiga, artralgias e mialgias, ou obstrução ou secreção nasal. Cerca de um terço dos pacientes pode ter dor abdominal em razão de esofagite, gastrite, colite, colecistite ou vasculite do trato biliar.

Diversos medicamentos foram associados à GEPA. Entre eles, estão os antibióticos macrolídeos e a quinidina. A possibilidade de os antagonistas do receptor do leucotrieno apresentarem qualquer risco de GEPA é controversa. As evidências sugerem que esses agentes revelam uma GEPA subjacente não reconhecida anteriormente, seja facilitando a supressão glicocorticoide sistêmica, permitindo desse modo que a síndrome se desenvolva por completo, ou impedindo o controle da doença conforme os sintomas do paciente evoluem.[18]

Exame físico

Uma avaliação clínica dos pacientes com dispneia pode demonstrar uma taquipneia com sibilância associada à asma, estertores associados à insuficiência cardíaca e à hemorragia alveolar pulmonar, ou murmúrios vesiculares distintos associados a doença tromboembólica. Outros achados físicos de insuficiência cardíaca incluem ortopneia, edema periférico e refluxo hepatojugular, e podem ocorrer em uma circunstância incomum de cardiomiopatia vasculítica, o que causa insuficiência cardíaca. Uma erupção cutânea purpúrea palpável com petéquias pode ser observada, bem como nódulos cutâneos devidos a granulomas. Os déficits motores ou sensoriais isolados, como pé caído, sugerem uma mononeurite múltipla. Esses achados clínicos podem se sobrepor e podem variar conforme os pacientes e os sintomas. Uma secreção nasal hemorrágica e purulenta ou uma dor facial podem ser a manifestação de uma doença do trato sinusal. Pólipos nasais, obstrução nasal e episódios recorrentes de sinusite podem ser observados.

Exames laboratoriais

Nenhum exame de sangue é específico para o diagnóstico da GEPA. Os exames devem incluir:

- Um hemograma completo com diferencial para avaliar a contagem de eosinófilos, a qual tipicamente é >10% da contagem leucocitária.
- Anticorpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA): são aumentados em 30% a 40% dos pacientes com GEPA. Geralmente um padrão positivo para mieloperoxidase de anticorpo anticitoplasma de neutrófilo perinuclear (p-ANCA).[4] [5] [16]
- Velocidade de hemossedimentação e proteína C-reativa como marcadores gerais de inflamação. No contexto de uma vasculite, eles geralmente estão elevados e podem ser acompanhados para avaliar a resposta ao tratamento.
- Bioquímica sérica, com foco na ureia e na creatinina, e urinálise, as quais são úteis para avaliar o envolvimento renal.
- Geralmente, a imunoglobulina E (IgE) sérica está elevada na GEPA. Se estiver elevada, testes adicionais específicos da IgE e IgG para *Aspergillus* devem ser realizados para descartar a possibilidade de aspergilose broncopulmonar alérgica.[27]
- Teste de vírus da imunodeficiência humana (HIV), já que o HIV pode causar eosinofilia leve.[27]

- Os exames para obter o diagnóstico diferencial de síndrome hipereosinofílica idiopática incluem os testes moleculares para a mutação FIP1L1/PDGFR alfa (causando a formação de uma tirosina quinase nova, que pode ser terapeuticamente alvejada por imatinibe) e citometria de fluxo. Esses exames são realizados rotineiramente em alguns centros de cuidados de nível terciário e devem ser considerados em pacientes com achados vasculíticos mais sutis. Ocasionalmente, é necessário realizar uma biópsia da medula óssea.[29] [30] Esse procedimento também não é realizado rotineiramente, exceto em centros de cuidados de nível terciário, e deve ser considerado em pacientes com achados vasculíticos mais sutis.
- Em um contexto clínico apropriado, pode ser necessário realizar coproculturas para excluir uma infecção parasitária. A sorologia para *Toxocara* também deve ser considerada.[27]
- A eotaxina-3 é um marcador sérico emergente que está elevado na GEPA ativa, mas ainda não é medido na prática clínica de rotina.[31] [32]

Antes de iniciar o uso de azatioprina, geralmente deve-se verificar os níveis de tiopurina metiltransferase nos pacientes, quando disponíveis, para garantir que eles tenham níveis de enzima suficientes para metabolizar o medicamento.

Exames fisiológicos e de imagem

- Geralmente, o teste de função pulmonar mostrará uma obstrução reversível das vias aéreas compatível com asma, que coexiste em muitos casos.
- Deve-se realizar uma radiografia torácica em todos os pacientes com o objetivo de encontrar qualquer evidência que seja compatível com pneumonia eosinofílica ou com hemorragia alveolar. Se forem observadas anormalidades, o paciente deverá realizar uma TC do tórax.
[Fig-1]
- Nos casos em que houver uma alta suspeita de GEPA, ou uma GEPA conhecida com dispneia, os pacientes deverão se submeter a um eletrocardiograma (ECG) para rastrear um possível envolvimento cardíaco.[23] O papel da ressonância nuclear magnética (RNM) cardíaca ainda está sendo investigado.
- Pacientes com GEPA ativa apresentam aumento do risco de doença tromboembólica. Deve-se realizar uma ultrassonografia dos membros inferiores ou uma angiotomografia dos pulmões, se clinicamente indicado.[33] [34]
- Pode-se estabelecer um diagnóstico presuntivo de mononeurite múltipla com base em uma eletromiografia, que pode ser um marcador alternativo da vasculite.

Patologia

Quando possível, deve-se obter uma biópsia tecidual para verificar se há alguma evidência de vasculite. Geralmente, esse procedimento deve ser realizado a partir do órgão mais acessível. Uma biópsia de lesão cutânea purpúrea é o procedimento mais frequente. Geralmente, ela mostra uma vasculite leucocitoclástica. O comprometimento grave dos rins ou pulmões indicaria a necessidade de terapia agressiva e as amostras devem ser provenientes destes órgãos, se houver dúvidas quanto ao seu comprometimento. Uma hemorragia alveolar pode ser diagnosticada com uma broncoscopia com lavagem broncoalveolar (LBA) no contexto clínico correto. O achado característico seria de alíquotas sanguíneas do líquido do lavado, com ou sem macrófagos com depósito de hemossiderina elevados. Um diagnóstico de vasculite é raramente feito com uma biópsia transbrônquica.

A pneumonia eosinofílica pode ser diagnosticada na broncoscopia com base em uma alta contagem de eosinófilos na LBA, ou inflamação eosinofílica na biópsia transbrônquica.

[\[Fig-2\]](#)[\[Fig-3\]](#)

Fatores de risco

Fortes

história de asma, rinite alérgica ou sinusite

- A primeira fase da granulomatose eosinofílica com poliangiite (GEPA) consiste nessa combinação.
- Aumenta em até 12 vezes o risco da GEPA em pacientes com asma, se comparado com o risco da população em geral.[\[11\]](#)
- Compatível com uma doença que tem um componente alérgico, foram observados níveis elevados de imunoglobulina E (IgE) sérica e imunocomplexos que contêm IgE, sobretudo durante exacerbações da GEPA.[\[21\]](#)

Fracos

uso de determinados medicamentos

- Diversos medicamentos foram associados à GEPA. Entre eles, estão os antibióticos macrolídeos e a quinidina.
- A possibilidade de os antagonistas do receptor do leucotrieno apresentarem qualquer risco de GEPA é controversa. As evidências sugerem que esses agentes revelam uma GEPA subjacente não reconhecida anteriormente, seja facilitando a supressão glicocorticoide sistêmica, permitindo desse modo que a síndrome se desenvolva por completo, ou impedindo o controle da doença conforme os sintomas do paciente evoluem.[\[18\]](#)

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

história de asma, rinite alérgica ou sinusite (comum)

- A primeira fase da granulomatose eosinofílica com poliangiite (GEPA) consiste nessa tríade.
- Aumenta em até 12 vezes o risco de GEPA em pacientes com asma, se comparado com o risco da população em geral.[\[11\]](#)
- Compatível com uma doença que tem um componente alérgico, foram observados níveis elevados de imunoglobulina E (IgE) sérica e imunocomplexos que contêm IgE, sobretudo durante exacerbações da GEPA.[\[21\]](#)

fraqueza ou dormência focal (comum)

- Uma neuropatia periférica (tipicamente, uma mononeurite múltipla) é a manifestação mais comum de vasculite da GEPA, ocorrendo em até 70% a 75% dos pacientes.[\[4\]](#) [\[16\]](#)
- Pode haver um novo episódio de fraqueza, como pé caído, ou um novo episódio de dormência de um membro.

obstrução ou secreção nasal, ou dor facial (comum)

- A rinite alérgica é uma característica comum na GEPA. O envolvimento dos seios paranasais é frequente na GEPA; geralmente, ele antecede a doença vasculítica e pode anteceder até mesmo a asma. As manifestações mais comuns, além da rinite alérgica, incluem pólipos nasais, obstrução nasal e episódios recorrentes de sinusite. Elas podem incluir secreção nasal hemorrágica e purulenta com dor facial.

púrpura palpável e petéquias (comum)

- Sinais clássicos de vasculite de pequenos vasos; são encontrados mais comumente nos membros inferiores.

sibilo (comum)

- Associado à asma, a qual está presente em 99% dos pacientes com GEPA. Embora seja geralmente indistinguível de outras formas de asma, os pacientes normalmente têm asma de gravidade pelo menos moderada, a qual tipicamente antecede em muitos anos o início da vasculite.

hemoptise (incomum)

- Pode indicar uma hemorragia alveolar, a qual é tipicamente diagnosticada na broncoscopia pela presença de alíquotas sanguíneas sequenciais do líquido da lavagem broncoalveolar, com ou sem macrófagos com depósito de hemossiderina elevados no líquido. A hemorragia alveolar é uma manifestação incomum da GEPA, mas requer uma terapia agressiva com corticosteroides em altas doses e ciclofosfamida.

nódulos cutâneos (incomum)

- Depois da neuropatia periférica, o envolvimento dermatológico é a manifestação seguinte mais comum de vasculite da GEPA e ocorre em até 66% dos pacientes. As manifestações comuns incluem nódulos cutâneos em decorrência da GEPA, frequentemente nas superfícies extensoras dos membros.[\[4\]](#) [\[16\]](#)

Outros fatores de diagnóstico

uso de determinados medicamentos (comum)

- Diversos medicamentos foram associados à GEPA. Entre eles, estão os antibióticos macrolídeos e a quinidina.
- A possibilidade de os antagonistas do receptor do leucotrieno apresentarem qualquer risco de GEPA é controversa. As evidências sugerem que esses agentes revelam uma GEPA subjacente não reconhecida anteriormente, seja facilitando a supressão glicocorticoide sistêmica, permitindo desse modo que a síndrome se desenvolva por completo, ou impedindo o controle da doença conforme os sintomas do paciente evoluem.[\[18\]](#)

fadiga, artralgias, mialgias (comum)

- Frequentemente, os pacientes têm sintomas constitucionais crônicos ou subagudos de baixo grau.

dispneia ou tosse (comum)

- Podem ocorrer em razão do envolvimento cardíaco ou pulmonar.

dor abdominal (comum)

- Cerca de um terço dos pacientes tem manifestações gastrointestinais. Elas podem ser secundárias à esofagite, gastrite, colite, colecistite ou vasculite do trato biliar.

deficits sensoriais ou motores (comum)

- Deficits motores ou sensoriais isolados podem ser observados no caso de mononeurite múltipla.

taquipneia (comum)

- Um achado associado aos sintomas pulmonares da asma, doença tromboembólica, hemorragia alveolar, insuficiência cardíaca ou outras formas de envolvimento pulmonar.

estertores (incomum)

- Os estertores são comumente associados ao edema pulmonar. Eles também podem ser observados com a hemorragia alveolar.

edema periférico (incomum)

- Pode ser observado no caso de insuficiência cardíaca, bem como de trombose venosa profunda, sobretudo se o edema for unilateral.

ortopneia (incomum)

- Associada à insuficiência cardíaca esquerda em decorrência de uma cardiomiopatia.

refluxo hepatojugular (incomum)

- Comumente associado à insuficiência cardíaca direita.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
Hemograma completo com diferencial <ul style="list-style-type: none"> Eosinófilos elevados >10% da contagem leucocitária estão presentes em quase todos os pacientes com granulomatose eosinofílica com poliangiite (GEPA). Os eosinófilos, por sua vez, são conhecidos por terem efeitos patogênicos diretos devido à liberação de suas proteínas citotóxicas. 	eosinófilos elevados
anticorpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) séricos <ul style="list-style-type: none"> Os ANCAs podem estar presentes em 30% a 40% dos pacientes com manifestações vasculíticas ativas, mas somente em 10% daqueles cuja doença esteja quiescente.^{[4] [5] [16]} Pacientes positivos para ANCA têm maior incidência de manifestações vasculíticas graves, inclusive glomerulonefrite, hemorragia alveolar e mononeurite múltipla. A patogênese da vasculite em pacientes negativos para ANCA ainda não está clara. Na GEPA, eles geralmente são ANCAs perinucleares. 	positiva
proteína C-reativa sérica <ul style="list-style-type: none"> Marcador inespecífico de inflamação. Geralmente, está elevada no contexto de uma vasculite e pode ser acompanhada para avaliar a resposta ao tratamento. 	aumentada

Exame	Resultado
velocidade de hemossedimentação <ul style="list-style-type: none"> • Marcador inespecífico de inflamação. • Geralmente, está elevada no contexto de uma vasculite e pode ser acompanhada para avaliar a resposta ao tratamento. 	aumentada
ureia e creatinina séricas <ul style="list-style-type: none"> • Exame realizado para avaliar glomerulonefrite, que tem implicações no manejo. 	normais ou elevadas
urinálise <ul style="list-style-type: none"> • Realizada para avaliar glomerulonefrite (hematúria, proteinúria, cilindros eritrocitários), que tem implicações no manejo. 	normal ou anormal
teste de função pulmonar <ul style="list-style-type: none"> • Compatível com asma; uma obstrução reversível das vias aéreas é comum em pacientes com GEPA. 	obstrução reversível das vias aéreas
radiografia torácica <ul style="list-style-type: none"> • Uma radiografia torácica ou tomografia computadorizada (TC) pode mostrar infiltrados intersticiais ou nódulos (o que sugere a formação de um granuloma) que pode ser transiente ou migratório. Isso pode ocorrer na ausência de sintomas. 	pode mostrar infiltrados intersticiais ou nódulos
ecocardiograma <ul style="list-style-type: none"> • É comum a granulomatose eosinofílica com poliangiite (GEPA) afetar o pericárdio. Ela dificilmente afeta o miocárdio (o que causa uma disfunção sistólica ventricular esquerda, seja regional ou global) e, raramente, as artérias coronárias. O achado de um trombo fibrótico que contorna a superfície endocárdica do ventrículo e que às vezes se estende em direção proximal comprometendo as valvas atrioventriculares é característico de cardiopatia eosinofílica. 	pode mostrar anormalidades regionais da contratilidade da parede ventricular esquerda, trombo intracardíaco ou derrame pericárdico

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
citometria de fluxo de sangue periférico <ul style="list-style-type: none"> • Exclui uma síndrome hipereosinofílica (SHE) linfoproliferativa em pacientes com suspeita clínica. Geralmente, realizada em pacientes cujo quadro clínico de vasculite seja relativamente leve, embora alguns centros de cuidados terciários realizem o exame rotineiramente. 	normal
testes moleculares para mutação FIP1L1/PDGFR alfa <ul style="list-style-type: none"> • Essa mutação causa uma tirosina quinase nova e funcional e pode ser observada na variante mieloproliferativa da SHE linfoproliferativa em pacientes com suspeita clínica. Uma SHE seria sugerida pela ausência do locus CHIC2 em estudos de hibridização in situ por fluorescência (FISH) ou pela presença de proteína de fusão na reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa. Uma SHE seria sugerida sobretudo por anormalidades dos linfócitos T. Raramente, a SHE é associada a anormalidades relacionadas à vasculite. 	normal

Exame	Resultado
imunoglobulina E (IgE) sérica <ul style="list-style-type: none"> Geralmente, a IgE sérica está elevada na GEPA. Isto é compatível com uma doença que tem um componente alérgico: foram observados níveis elevados de imunoglobulina E (IgE) sérica e imunocomplexos que contêm IgE, sobretudo durante exacerbações da GEPA. 	aumentada
IgE e IgG séricas específicas para <i>Aspergillus fumigatus</i> <ul style="list-style-type: none"> Se a IgE estiver elevada, testes adicionais específicos da IgE e IgG para <i>Aspergillus</i> devem ser realizados para descartar a possibilidade de aspergilose broncopulmonar alérgica.[27] 	deve estar normal
coprocultura para ovos e parasitas <ul style="list-style-type: none"> Para excluir uma infecção parasitária como causa alternativa da eosinofilia periférica. No contexto clínico apropriado, é necessário obter um histórico de viagens recentes para excluir infecções parasitárias, sobretudo uma infecção helmíntica. Um tratamento com corticosteroides agravaria ainda mais essa infecção. Não se espera que uma infecção parasitária cause vasculite. 	normal
Sorologia para <i>Toxocara</i> <ul style="list-style-type: none"> A toxocaríase, uma zoonose geralmente transmitida a seres humanos por cachorros e gatos, pode causar eosinofilia grave.[27] Os testes de detecção com anticorpos são o único meio de confirmação de um diagnóstico clínico da infecção por <i>Toxocara</i>. 	deve estar normal
tomografia computadorizada (TC) do tórax <ul style="list-style-type: none"> Deve-se realizar uma radiografia torácica em todos os pacientes com o objetivo de encontrar qualquer evidência que seja compatível com pneumonia eosinofílica ou com hemorragia alveolar. Se forem observadas anormalidades, o paciente deverá realizar uma TC do tórax. [Fig-1] 	pode mostrar uma doença infiltrante ou nódulos pulmonares
eletromiografia <ul style="list-style-type: none"> A mononeurite múltipla é comumente observada na vasculite e é um marcador alternativo da vasculite. 	pode confirmar uma mononeurite múltipla
broncoscopia com lavagem broncoalveolar (LBA) <ul style="list-style-type: none"> Alíquotas sanguíneas sequenciais do LBA e macrófagos com depósito de hemossiderina elevados podem ser observados na hemorragia alveolar. O aumento de eosinófilos na LBA é uma característica da GEPA. [Fig-3] A pneumonia eosinofílica é tipicamente associada a eosinófilos elevados no LBA. 	o resultado pode ser anormal

Exame	Resultado
biópsia do tecido afetado <ul style="list-style-type: none"> Uma biópsia de vaso sanguíneo demonstra eosinófilos extravasculares. A biópsia de tecido demonstra vasculite dos pequenos vasos. A biópsia é o exame confirmatório para estabelecer o diagnóstico de vasculite dos pequenos vasos. O local da biópsia é determinado pela probabilidade de um achado positivo com o menor risco de complicações. Os locais comuns da biópsia incluem o nervo sural e a pele. O comprometimento grave dos rins ou pulmões indicaria a necessidade de terapia agressiva e as amostras devem ser provenientes destes órgãos, se houver dúvidas quanto ao seu comprometimento. <p>[Fig-2]</p>	pode confirmar uma vasculite
ultrassonografia de membro inferior <ul style="list-style-type: none"> Pacientes com GEPA ativa apresentam aumento do risco de doença tromboembólica. Deve ser realizada apenas quando clinicamente indicada. 	pode mostrar evidências de trombose venosa profunda (TVP)
Angiotomografia <ul style="list-style-type: none"> Pacientes com GEPA ativa apresentam aumento do risco de doença tromboembólica. Deve ser realizada apenas quando clinicamente indicada. 	pode mostrar embolia pulmonar
biópsia da medula óssea <ul style="list-style-type: none"> Ocasionalmente, é necessário realizar uma biópsia da medula óssea para se obter o diagnóstico diferencial de síndrome hipereosinofílica idiopática. 	normal
nível da tiopurina metiltransferase <ul style="list-style-type: none"> Antes de iniciar o uso de azatioprina, quando o exame está disponível, os níveis de tiopurina metiltransferase ou teste do genótipo são úteis para garantir que os pacientes tenham níveis de enzima suficientes para metabolizar o medicamento. 	deve estar normal
teste de vírus da imunodeficiência humana (HIV) <ul style="list-style-type: none"> A infecção por HIV pode causar eosinofilia leve.[27] 	deve estar normal

Novos exames

Exame	Resultado
ressonância nuclear magnética (RNM) cardíaca <ul style="list-style-type: none"> O papel da RNM cardíaca está sendo investigado para a avaliação da cardiomiopatia relacionada à GEPA. 	o resultado pode ser anormal
eotaxina-3 <ul style="list-style-type: none"> Em um estudo de 37 pacientes com GEPA, 123 controles saudáveis e 138 controles com doença (ou seja, outras vasculites, doenças do tecido conjuntivo, síndromes hipereosinofílicas, doenças parasitárias, colites ulcerativas), a eotaxina-3 mostrou uma alta especificidade e sensibilidade para o diagnóstico da GEPA ativa.[31] [32] 	elevada na GEPA ativa

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Granulomatose com poliangiíte (GPA) (anteriormente conhecida como granulomatose de Wegener)	<ul style="list-style-type: none"> Ausência de asma ou eosinofilia. A neuropatia periférica é mais comum na GEPA. 	<ul style="list-style-type: none"> Geralmente, um hemograma completo com diferencial não mostrará eosinofilia na GPA. Os testes da função pulmonar mostrarão tipicamente reversibilidade das vias aéreas na GEPA, mas não na GPA ou na poliangiíte microscópica; ela pode estar normal na GPA ou apresentar evidências de obstrução das vias aéreas extratorácicas em caso de estenose subglótica. A hemorragia alveolar e a glomerulonefrite são relativamente raras na GEPA, mas são comuns na GPA. Hemorragia alveolar pode estar associada a uma anormalidade nas trocas gasosas.
Poliangiíte microscópica (PAM)	<ul style="list-style-type: none"> Ausência de asma. A neuropatia periférica é mais comum na GEPA. 	<ul style="list-style-type: none"> Geralmente, um hemograma completo com diferencial não mostrará eosinofilia na GPA. Geralmente, os testes de função pulmonar serão normais na PAM. Se houver fibrose pulmonar concomitante, mudanças restritivas podem ser observadas. A hemorragia alveolar e a glomerulonefrite são relativamente raras na GEPA, mas comuns na PAM. Hemorragia alveolar pode estar associada a uma anormalidade nas trocas gasosas.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Síndrome hipereosinofílica	<ul style="list-style-type: none"> Ausência de asma ou de vasculite clínica, como púrpura palpável, petéquias. 	<ul style="list-style-type: none"> A citometria de fluxo sanguíneo periférico pode estar normal. Os testes moleculares para a mutação FIP1L1/PDGFR alfa podem ser positivos na síndrome hipereosinofílica (SHE). A insuficiência renal é mais comum na GEPA.
Distúrbios parasitários	<ul style="list-style-type: none"> Ausência de asma ou de vasculite clínica, como púrpura palpável, petéquias. 	<ul style="list-style-type: none"> Os estudos das fezes são positivos em infecções helmínticas. A insuficiência renal é incomum em distúrbios parasitários.
Aspergilose broncopulmonar alérgica	<ul style="list-style-type: none"> Ausência de vasculite clínica, como púrpura palpável, petéquias. 	<ul style="list-style-type: none"> Presença de reatividade no teste cutâneo para antígenos do <i>Aspergillus</i> ou anticorpos séricos para <i>Aspergillus fumigatus</i>. A insuficiência renal é incomum na aspergilose broncopulmonar alérgica.
Pneumonia eosinofílica crônica	<ul style="list-style-type: none"> Ausência de vasculite clínica, como púrpura palpável, petéquias. Geralmente, ocorre em mulheres e não fumantes. Pode ser observada em mulheres que se submetem à radioterapia para o câncer de mama. 	<ul style="list-style-type: none"> A lavagem broncoalveolar com >40% de eosinófilos é sugestiva de pneumonia eosinofílica. A biópsia a diferencia da GEPA. A presença de vasculite é observada na GEPA, além da presença de eosinófilos. Uma radiografia torácica mostra um padrão descrito como um negativo fotográfico da imagem do edema pulmonar. A insuficiência renal é mais comum na GEPA.
Asma grave	<ul style="list-style-type: none"> Ausência de sinais ou sintomas de vasculite clínica, como púrpura palpável, petéquias. 	<ul style="list-style-type: none"> Ausência de um anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) positivo. Sem sedimento urinário ativo.

Critérios de diagnóstico

Não há critérios clínicos de diagnóstico. Os critérios e a definição abaixo foram estabelecidos para fins de pesquisa.

Crítérios de 1990 do American College of Rheumatology para a classificação de granulomatose eosinofílica com poliangiite (antes denominada síndrome de Churg-Strauss)[2]

A presença de quatro ou mais desses seis critérios clínicos no contexto de uma vasculite sugere a presença de granulomatose eosinofílica com poliangiite (GEPA) com uma sensibilidade de 84%:

- Asma
- Eosinofilia periférica com pico de >10% da contagem leucocitária total
- Neuropatia periférica atribuída a uma vasculite sistêmica
- Infiltrados pulmonares transitórios nas imagens de radiografia torácica
- Anormalidade dos seios paranasais
- Biópsia de vaso sanguíneo demonstrando eosinófilos extravasculares.

Definição da granulomatose eosinofílica com poliangiite pelo consenso da conferência de Chapel Hill[1]

Uma inflamação granulomatosa rica em eosinófilos que envolve o trato respiratório, e uma vasculite necrosante que afeta vasos sanguíneos pequenos a médios, e em associação com asma e eosinofilia.

Escore de cinco fatores (do inglês Five-Factor Score, FFS) de indicadores de prognóstico desfavorável em poliarterite nodosa e granulomatose eosinofílica com poliangiite[35]

Esse sistema de escores permite a predição do prognóstico de pacientes que têm vasculite com GEPA. A presença de qualquer um dos cinco fatores abaixo contribui para a mortalidade e o desfecho.

- Proteinúria >1 g/24 horas
- Creatinina sérica >1.58 mg/dL (>140 micromoles/L)
- Comprometimento do trato gastrointestinal
- Cardiomiopatia
- Comprometimento do sistema nervoso central

Quando nenhum dos cinco fatores está presente (FFS = 0), a mortalidade a 5 anos é de 11.9%. A mortalidade cresce conforme o número desses cinco fatores aumenta, com a mortalidade crescendo para 49.95% quando ao menos dois fatores estão presentes (FFS ≥2). Esse sistema de escores também é usado para determinar o prognóstico de poliarterite nodosa.

Five-factor score (FFS) revisitado: uma avaliação do prognóstico de vasculites necrosantes sistêmicas com base na coorte do grupo de estudo francês de vasculite (French Vasculitis Study Group [FVSG])[36]

Mais recentemente, foi publicada uma versão revisada do FFS 2009.[36] A coorte original de 342 pacientes, na qual o sistema FFS foi inicialmente desenvolvido, foi ampliada para incluir 1108 pacientes com granulomatose eosinofílica com poliangiite (n=230), poliangiite granulomatosa (anteriormente conhecida como granulomatose de Wegener) (n=311), poliangiite microscópica (n=218) ou poliarterite nodosa (n=349). Esse sistema FFS atualizado tem quatro fatores de prognóstico desfavorável (-1):

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web atualizada pela última vez em: Apr 24, 2019.

As monografias do BMJ Best Practice são atualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

- Idade >65 anos
- Insuficiência cardíaca
- Insuficiência renal
- Comprometimento do trato gastrointestinal

e um fator de prognóstico favorável (+1):

- Comprometimento do ouvido, nariz e garganta

Esse novo sistema de escores ainda não foi avaliado em ensaios clínicos de tratamento.

Abordagem passo a passo do tratamento

O prognóstico dessa doença melhorou muito desde a introdução de corticosteroides, e eles continuam sendo a primeira linha de terapia da granulomatose eosinofílica com poliangiíte (GEPA). Embora a base do tratamento sejam os corticosteroides, os casos graves da doença são tratados de maneira semelhante à de outras vasculites associadas aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) (granulomatose com poliangiíte [GPA, anteriormente conhecida como granulomatose de Wegener] e poliangiíte microscópica [PAM]). No entanto, o manejo continua sendo um desafio, com ensaios clínicos limitados em uma coorte bem definida de pacientes. Além disso, o tratamento precisa ser adaptado conforme a gravidade da doença. O manejo de pacientes com doença multissistêmica com potencial risco de vida deve ser conduzido em conjunto com um especialista que tenha experiência apropriada. O escore de cinco fatores (FFS) estratifica os pacientes em categorias de baixo risco e de alto risco.[35] [37] Aqueles com um escore de cinco fatores ≥ 1 requerem uma progressão na terapia imunossupressora semelhante à necessária nos casos graves de GPA. Embora se obtenha remissão em $>80\%$ dos pacientes, a GEPA é comumente uma doença recidivante (10% a 43%). Exacerbações secundárias à vasculite precisam ser diferenciadas das exacerbações asmáticas, pois elas demandam outro tratamento. Minimizar os efeitos adversos dos tratamentos é uma meta adicional importante da terapia.

Escore de cinco fatores (do inglês, Five-Factor Score, FFS) de indicadores de prognóstico desfavorável em poliarterite nodosa e GEPA

Esse sistema de escores permite a predição do prognóstico de pacientes que têm vasculite com GEPA.[35] A presença de qualquer um dos cinco fatores abaixo contribui para a mortalidade e o desfecho.

- Proteinúria >1 g/24 horas
- Creatinina sérica >1.58 mg/dL (>140 micromoles/L)
- Comprometimento do trato gastrointestinal
- Cardiomiopatia
- Comprometimento do sistema nervoso central

Quando nenhum dos cinco fatores está presente (FFS = 0), a mortalidade a 5 anos é de 11.9%. A mortalidade cresce conforme o número desses cinco fatores aumenta, com a mortalidade crescendo para 49.95% quando ao menos dois fatores estão presentes (FFS ≥ 2). Esse sistema de escores também é usado para determinar o prognóstico de poliarterite nodosa.

Escore de cinco fatores <1

São administradas altas doses de prednisolona oral, com ou sem metilprednisolona intravenosa pulsada. Uma vez que a doença esteja remitindo, com base nos sintomas e nos marcadores laboratoriais de inflamação, os corticosteroides podem ser reduzidos de modo lento e gradual ao longo de vários meses. Talvez seja preciso manter os pacientes em baixas doses (≤ 10 mg/dia) de prednisolona em longo prazo.[38] Isso pode ser necessário para controlar os sintomas da asma. Se a dose de corticosteroide não puder ser reduzida gradualmente para ≤ 10 mg/dia de prednisolona, e se a asma não for a causa, pode-se considerar a introdução de um agente não corticosteroide, como o metotrexato ou a azatioprina. No entanto, existem poucos dados provenientes de ensaios clínicos que respaldem ou orientem este uso, e um estudo mostrou que o tratamento deste grupo com corticosteroides e azatioprina, em vez de apenas com corticosteroides, não resultou em desfechos superiores e não foi associado a

nenhuma redução significativa nas taxas de recidiva nem a efeitos poupador de corticosteroides.[39] As orientações em alguns países podem ser ligeiramente diferentes e, em alguns casos, utiliza-se a ciclofosfamida.[10]

O mepolizumabe foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para o tratamento da GEPA. O mepolizumabe é um anticorpo monoclonal do antagonista do receptor da interleucina (IL)-5. A IL-5 é importante para a maturação eosinofílica, quimiotaxia e adesão ao endotélio vascular. Níveis elevados de IL-5 são encontrados na GEPA ativa.[40] [41] Os antagonistas do receptor da IL-5 já foram aprovados pela FDA e a European Medicines Agency para o tratamento da asma eosinofílica refratária grave.[42] [43]

A aprovação do mepolizumabe para uso na GEPA se baseou em um ensaio clínico randomizado e controlado multicêntrico sobre o mepolizumabe, em comparação com um placebo, como agente complementar aos corticosteroides, com ou sem outros imunossupressores, em pacientes com GEPA recidivante ou refratária. Foram excluídos pacientes que tiveram manifestações em órgãos ou com risco de vida nos últimos 3 meses. Seu uso foi associado a mais semanas em remissão (um endpoint combinado para vasculite e asma) e à redução no uso de corticosteroides.[44] Com base nos dados deste ensaio, justifica-se considerar o mepolizumabe como agente poupador de corticosteroides em pacientes sem manifestações de vasculite ativa grave ou nos quais tais manifestações tenha sido controladas. Seu lugar ideal na terapia ainda não foi estabelecido.

Escore de cinco fatores ≥ 1

A ciclofosfamida associada a corticosteroides é indicada na presença de fatores prognósticos desfavoráveis.[45] Eles podem ser administrados por via intravenosa ou oral. O ensaio CYCLOPS (diariamente por via oral versus ciclofosfamida em pulsos para tratamento da vasculite renal) na GPA sugeriu que é preferível utilizar uma dosagem intravenosa porque a eficácia parece semelhante e pode ser mais segura devido à dose total recebida mais baixa de ciclofosfamida, [46] embora ainda seja necessário determinar se isto pode levar a uma maior taxa de recidivas. Embora pacientes com GEPA tenham sido excluídos deste e de outros ensaios clínicos randomizados e multicêntricos sobre a vasculite com ANCA, a recomendação seria tratar a GEPA com manifestações graves da mesma forma que a GPA e a PAM.

A ciclofosfamida intravenosa deve ser administrada como três doses pulsadas aplicadas com uma diferença de 2 semanas, seguidas por pulsos em intervalos de 3 semanas até a remissão e, em seguida, por mais 3 meses. A dose para pessoas entre 60 e 70 anos de idade, ou com um nível de creatinina elevado, é reduzida.[46] [47] A dosagem intravenosa é recomendada sobretudo em mulheres jovens, para tentar preservar sua fertilidade, e naqueles pacientes em que a adesão terapêutica ao medicamento possa ser um problema. Isso porque a terapia intravenosa permite a administração de uma dose menor, embora isso possa estar associado a uma taxa de recidiva mais alta. Mesna costuma ser administrada para evitar complicações vesicais decorrentes da ciclofosfamida intravenosa, fornecendo-se líquidos em quantidade abundante durante a administração. O hemograma completo deve ser monitorado no 10º e no 14º dia após cada pulso, e imediatamente antes do próximo pulso. A dose do pulso subsequente é reduzida em 20% em pacientes com um nadir de leucócitos de 2 a 3 x 10⁹/L (2000 a 3000/microlitro) e em 40% naqueles com um nadir de 1 a 2 x 10⁹/L (1000 a 2000/microlitro).

A dosagem oral da ciclofosfamida é tomada cedo pela manhã, com consumo copioso de fluidos para tentar evitar a toxicidade na bexiga. O hemograma completo deve ser monitorado semanalmente. Se a contagem leucocitária diminuir para menos de 4 x 10⁹/L (4000/microlitro), a ciclofosfamida deverá ser

suspensa até que a contagem leucocitária seja normalizada e, depois, deverá ser reintroduzida a 75% da dose inicial.

A imunoglobulina intravenosa (IGIV) não é usada para a GEPA nos EUA.

Embora a ciclofosfamida seja o padrão tradicional de tratamento para vasculite associada a ANCA grave, o rituximabe (um anticorpo quimérico anti-CD20) possui eficácia comprovada.^{[48] [49]} Atualmente, ela é licenciada para uso em GPA nos EUA. Embora os grandes ensaios clínicos multicêntricos incluam apenas pacientes com GPA e PAM e excluam pacientes com GEPA, foram apresentados relatos de casos sobre sua eficácia em GEPA, bem como uma série de casos retrospectivos de 41 pacientes com GEPA que foram tratados com rituximabe.^[50] Além disso, o tratamento clínico padrão trata GEPA com manifestações vasculíticas graves da mesma forma que outras vasculites associadas a ANCA grave, e isso se reflete nas diretrizes de 2014 da British Society for Rheumatology e British Health Professionals in Rheumatology e nas recomendações de 2016 da The European League Against Rheumatism/The European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) para o manejo da vasculite associada a ANCA.^{[10] [51]} O rituximabe é o tratamento de escolha quando há motivos especiais para evitar a ciclofosfamida (por exemplo, preservar a fertilidade).

Se a ciclofosfamida for usada para indução da remissão, depois da fase de indução de 3 a 6 meses, os pacientes deverão passar a receber um agente menos tóxico que a ciclofosfamida, como a azatioprina ou o metotrexato, para a manutenção da remissão. Geralmente, isso é mantido por mais 12 a 18 meses. Nenhum estudo comparou a azatioprina com o metotrexato.

Se o rituximabe for usado para indução, o efeito do tratamento durará pelo menos enquanto as células B estiverem ausentes. As opções para manutenção da remissão durante a reconstituição das células B incluem observação, metotrexato, azatioprina e infusão de rituximabe repetida.

Terapias adjuvantes

Profilaxia de infecção e de problemas ósseos durante o tratamento com corticosteroides

- Embora a prática possa variar, pacientes que recebem ≥ 20 mg/dia de prednisolona ou agentes não corticosteroides geralmente recebem profilaxia contra infecções por *Pneumocystis jirovecii*.^[52] A mais comum é com sulfametoxazol/trimetoprima. Para os pacientes alérgicos à sulfá, as alternativas incluem dapsona, atovaquona ou pentamidina por via inalatória.
- Os pacientes que tomam corticosteroides em longo prazo também devem receber suplementos de cálcio e vitamina D. Homens ou mulheres que não estejam em idade fértil também podem receber bifosfonatos, dependendo de fatores individuais.

Preservação da fertilidade

- Para tentar preservar a fertilidade, há interesse em tentar induzir menopausa química temporária em mulheres jovens que recebem ciclofosfamida. Isso é feito usando-se manipulação hormonal com o análogo leuprorrelina do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH). A noretisterona é iniciada ao mesmo tempo que a leuprorrelina e continuada até a retomada da menstruação após o término da supressão ovariana.^{[53] [54]}
- Nos homens, recomenda-se o uso de banco de esperma antes de iniciar a terapia com ciclofosfamida.
- Nas mulheres, o congelamento de embrião é uma opção, e a criopreservação de oócitos também está surgindo como opção possível.

Inflamação das vias aéreas

- Corticosteroides inalatórios são usados para tratar inflamação das vias aéreas e podem facilitar a redução gradual dos corticosteroides orais.

Plasmaférese

- Nos casos em que a doença for grave e apresentar risco de vida, a plasmaférese poderá ser usada como adjuvante aos corticosteroides e à ciclofosfamida.^[10]

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Em curso		(resumo)
escore de cinco fatores <1		
<div> <div></div> <div>com sintomas de asma</div> </div>	1a	corticosteroide para indução da remissão
	adjunto	metotrexato ou azatioprina ou mepolizumabe
	adjunto	corticosteroide oral em longo prazo após remissão
	adjunto	Profilaxia de pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i>
	adjunto	prevenção da osteoporose
	mais	tratamento da asma
escore de cinco fatores ≥1		
<div> <div></div> <div>com sintomas de asma</div> </div>	1a	corticosteroide para indução da remissão
	mais	indução com ciclofosfamida ou rituximabe
	adjunto	mesna
	mais	metotrexato ou azatioprina oral após remissão ou rituximabe
	adjunto	preservação da fertilidade
	adjunto	Profilaxia de pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i>
	adjunto	prevenção da osteoporose
<div> <div></div> <div>enfermidade com risco de vida</div> </div>	mais	tratamento da asma
	adjunto	plasmaférese

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Em curso

escore de cinco fatores <1

1a corticosteroide para indução da remissão

Opções primárias

- » **succinato sódico de metilprednisolona**: 1 g por via intravenosa uma vez ao dia por três dias, seguido por prednisolona oral
- e-
- » **prednisolona**: 1 mg/kg/dia por via oral iniciado após a metilprednisolona, reduzir gradualmente de acordo com a resposta

OU

- » **prednisolona**: 1 mg/kg/dia por via oral, reduzir gradualmente de acordo com a resposta

» O escore de cinco fatores permite a predição do prognóstico de pacientes que têm vasculite com granulomatose eosinofílica com poliangiíte (GEPa).^[35]

» A presença de qualquer um dos cinco fatores a seguir contribui para a mortalidade e o desfecho: proteinúria >1 g/24 horas; creatinina sérica >140 micromoles/L (>1.58 mg/dL); envolvimento do trato gastrointestinal; cardiomiopatia; envolvimento do sistema nervoso central. A ausência de qualquer um desses fatores resulta em um escore <1.

» O tratamento consiste em prednisolona, com ou sem metilprednisolona intravenosa pulsada.

» Uma vez que a doença esteja em remissão, com base nos sintomas e nos marcadores laboratoriais de inflamação, os corticosteroides podem ser reduzidos de modo lento e gradual ao longo de vários meses. Talvez seja preciso manter os pacientes em baixas doses (≤10 mg/dia) de prednisolona em longo prazo.^[38] Isso pode ser necessário para controlar os sintomas da asma.

adjunto **metotrexato ou azatioprina ou mepolizumabe**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Em curso

Opções primárias

» **metotrexato**: 0.3 mg/kg por via oral uma vez por semana (máximo de 15 mg/semana) inicialmente, aumentar em incrementos de 5 mg/semana conforme tolerado, máximo de 25 mg/semana

OU

» **azatioprina**: 50 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente para 2 mg/kg/dia ao longo de 3-4 semanas, máximo de 200 mg/dia

OU

» **mepolizumabe**: 300 mg por via subcutânea a cada 4 semanas

» Se os corticosteroides não puderem ser reduzidos gradualmente para ≤ 10 mg/dia de prednisolona, e se a asma não for a causa, será razoável introduzir um agente não corticosteroide, como a azatioprina ou o metotrexato. Os corticosteroides poderão então ser reduzidos gradualmente conforme clinicamente apropriado.

» O tratamento deve ser mantido por 2 anos após a remissão.

» O mepolizumabe pode também ser considerado nestas circunstâncias. Seu uso deve ser reavaliado regularmente.[44] Na GEPA, a dose de mepolizumabe é mais alta que a usada na asma.

adjunto corticosteroide oral em longo prazo após remissão

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **prednisolona**: reduzir gradualmente a dose inicial (1 mg/kg/dia) de acordo com a resposta

» Talvez seja preciso manter os pacientes em baixas doses ≤ 10 mg/dia de prednisolona em longo prazo.[38] Isso pode ser necessário para controlar os sintomas da asma.

adjunto Profilaxia de pneumonia por Pneumocystis jirovecii

Em curso

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» sulfametoxazol/trimetoprima: 400/80 mg por via oral uma vez ao dia; ou 800/160 mg por via oral três vezes por semana

Opções secundárias

» dapsona: 100 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» atovaquona: 1500 mg por via oral uma vez ao dia

Opções terciárias

» pentamidina por via inalatória: 300 mg nebulizados uma vez ao mês

» Pacientes que recebem ≥ 20 mg/dia de prednisolona ou agentes não corticosteroides devem receber profilaxia contra infecções por *Pneumocystis jirovecii*.^[52]

» A mais comum é com sulfametoxazol/trimetoprima. Para os pacientes alérgicos à sulfá, as alternativas incluem dapsona, atovaquona e pentamidina por via inalatória.

» Embora a prática possa variar, pacientes que recebem ≥ 20 mg/dia de prednisolona ou agentes não corticosteroides geralmente recebem profilaxia contra infecções por *Pneumocystis jirovecii*.^[52] A mais comum é com sulfametoxazol/trimetoprima. Para os pacientes alérgicos à sulfá, as alternativas incluem dapsona, atovaquona ou pentamidina por via inalatória.

» Para os pacientes tratados com metotrexato, deve-se utilizar apenas a dose de 400/80 mg de sulfametoxazol/trimetoprima, devido a preocupações relacionadas à toxicidade do fígado.^{[55] [56]}

adjunto

prevenção da osteoporose

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» ergocalciferol: 400-800 unidades por via oral uma vez ao dia

-e-

Em curso

» **carbonato de cálcio**: 1000-1500 mg/dia por via oral administrados em 3-4 doses fracionadas
Dose expressa em termos de cálcio elementar.

-e-

» **ácido alendrônico**: 35 mg por via oral uma vez por semana

OU

» **ergocalciferol**: 400-800 unidades por via oral uma vez ao dia

-e-

» **carbonato de cálcio**: 1000-1500 mg/dia por via oral administrados em 3-4 doses fracionadas
Dose expressa em termos de cálcio elementar.

» Os pacientes que tomam corticosteroides em longo prazo também devem receber suplementos de cálcio e vitamina D. Homens ou mulheres que não estejam em idade fértil também podem receber bifosfonatos, dependendo de fatores individuais.

» O tratamento é continuado até que os corticosteroides sejam descontinuados.

» Bifosfonatos não são recomendados para mulheres em idade fértil devido a um risco mais elevado de osteonecrose.

■ com sintomas de asma

mais

tratamento da asma

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Corticosteroides inalatórios podem ser usados para tratar a inflamação das vias aéreas e podem facilitar a redução gradual dos corticosteroides orais. Talvez seja necessária também uma terapia de asma padrão.

escore de cinco fatores ≥ 1

1a

corticosteroide para indução da remissão

Opções primárias

» **succinato sódico de metilprednisolona**: 1 g por via intravenosa uma vez ao dia por três dias, seguido por prednisolona oral

-e-

» **prednisolona**: 1 mg/kg/dia por via oral iniciado após a metilprednisolona, reduzir gradualmente de acordo com a resposta

OU

Em curso

» **prednisolona**: 1 mg/kg/dia por via oral, reduzir gradualmente de acordo com a resposta

» O escore de cinco fatores permite a predição do prognóstico de pacientes que têm vasculite com granulomatose eosinofílica com poliangiíte (GEPA).[35]

» A presença de qualquer um dos cinco fatores a seguir contribui para a mortalidade e o desfecho: proteinúria >1 g/24 horas; creatinina sérica >140 micromoles/L (>1.58 mg/dL); envolvimento do trato gastrointestinal; cardiomiopatia; envolvimento do sistema nervoso central. A ausência de qualquer um desses fatores resulta em um escore <1.

» Os corticosteroides são iniciados com uma alta dose e podem ser reduzidos de modo lento e gradual ao longo de vários meses de acordo com a resposta clínica.

mais indução com ciclofosfamida ou rituximabe

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ciclofosfamida**: 15 mg/kg por via intravenosa a cada duas semanas por três doses, seguidos por 15 mg/kg a cada três semanas até a remissão, e depois continuados por mais três meses; ou 2 mg/kg por via oral uma vez ao dia por 3-6 meses

OU

» **rituximabe**: 375 mg/metro quadrado de área de superfície corporal por via intravenosa uma vez por semana por 4 semanas

» A dose oral da ciclofosfamida é tomada cedo pela manhã, consumindo-se quantidades abundantes de líquidos para tentar evitar a toxicidade na bexiga. Com a dosagem de ciclofosfamida oral, se a contagem leucocitária diminuir para menos de $4 \times 10^9/L$ (4000/microlitro), a ciclofosfamida deverá ser suspensa até que a contagem leucocitária seja normalizada e, depois, deverá ser reintroduzida a 75% da dose inicial.

» A ciclofosfamida intravenosa deve ser administrada como três doses pulsadas

Em curso

aplicadas com uma diferença de 2 semanas, seguidas por pulsos em intervalos de 3 semanas até a remissão e, em seguida, por mais 3 meses. O hemograma completo deve ser monitorado no 10º e no 14º dia após cada pulso intravenoso de ciclofosfamida, e imediatamente antes do próximo pulso. A dose do pulso subsequente é reduzida em 20% em pacientes com um nadir de leucócitos de 2 a 3 x 10⁹/L (2000 a 3000/microlitro) e em 40% naqueles com um nadir de 1 a 2 x 10⁹/L (1000 a 2000/microlitro).

» A dose de ciclofosfamida deve ser reduzida em pacientes >60 anos de idade ou em pacientes com insuficiência renal.[46] [47]

» Embora a ciclofosfamida seja o padrão tradicional de tratamento para vasculite associada a anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) grave, o rituximabe (um anticorpo quimérico anti-CD20) possui eficácia comprovada.[48] [49] Atualmente, ela é licenciada para uso na granulomatose com poliangiite (GPA; anteriormente conhecida como granulomatose de Wegener) nos EUA. Embora os grandes ensaios clínicos multicêntricos incluam apenas pacientes com GPA e poliangiite microscópica e excluam pacientes com GEPA, foram apresentados relatos de casos sobre sua eficácia em GEPA, bem como uma série de casos retrospectivos de 41 pacientes com GEPA que foram tratados com rituximabe.[50] Além disso, o tratamento clínico padrão trata GEPA com manifestações vasculíticas graves da mesma forma que outras vasculites associadas a ANCA grave, e isso se reflete nas diretrizes de 2014 da British Society for Rheumatology e British Health Professionals in Rheumatology e nas recomendações de 2016 da The European League Against Rheumatism/The European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) para o manejo da vasculite associada a ANCA.[10] [51] O rituximabe é o tratamento de escolha quando há motivos especiais para evitar a ciclofosfamida (por exemplo, preservar a fertilidade).

adjunto **mesna**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **mesna**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Em curso

» A mesna (mercaptoetano sulfonato) se liga e desativa a acroleína, o metabólito urotóxico da ciclofosfamida na bexiga urinária.

» Ela pode ser administrada com ciclofosfamida intravenosa, em associação com quantidades abundantes de líquidos, para evitar urotoxicidade.[57]

mais metotrexato ou azatioprina oral após remissão ou rituximabe

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **metotrexato**: 0.3 mg/kg por via oral uma vez por semana (máximo de 15 mg/semana) inicialmente, aumentar em incrementos de 5 mg/semana conforme tolerado, máximo de 25 mg/semana

OU

» **azatioprina**: 50 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente para 2 mg/kg/dia ao longo de 3-4 semanas, máximo de 200 mg/dia

OU

» **rituximabe**: 375 mg/metro quadrado de área de superfície corporal por via intravenosa uma vez por semana por 4 semanas

» Se a ciclofosfamida for usada para indução da remissão, depois da fase de indução de 3 a 6 meses, os pacientes deverão passar a receber um agente menos tóxico que a ciclofosfamida, como a azatioprina ou o metotrexato, para a manutenção da remissão.

» Se o rituximabe for usado para indução, o efeito do tratamento durará pelo menos enquanto as células B estiverem ausentes. As opções para manutenção da remissão durante a reconstituição das células B incluem observação, metotrexato, azatioprina e infusão de rituximabe repetida.

adjunto preservação da fertilidade

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

Em curso

- » **leuprorrelina**: 11.25 mg por via intramuscular a cada três meses
- e-
- » **noretisterona**: 5-10 mg por via oral uma vez ao dia

» Para tentar preservar a fertilidade, há interesse em tentar induzir menopausa química temporária em mulheres jovens que recebem ciclofosfamida.

» Isso é mais bem realizado em um centro de fertilidade, usando-se manipulação hormonal com o hormônio liberador de gonadotrofina.

» Idealmente, a leuprorrelina é administrada 10 dias antes de iniciar a terapia com ciclofosfamida e continuada pela duração do tratamento. A noretisterona é iniciada ao mesmo tempo que a leuprorrelina e continuada até a retomada da menstruação no término da supressão ovariana.

» Nos homens, recomenda-se o uso de banco de esperma antes de iniciar a terapia com ciclofosfamida.

» Nas mulheres, o congelamento de embrião é uma opção; a criopreservação de óocitos também está surgindo como opção possível.

» Consulte um especialista para obter orientação sobre a preservação da fertilidade.

adjunto

Profilaxia de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

- » **sulfametoxazol/trimetoprima**: 400/80 mg por via oral uma vez ao dia; ou 800/160 mg por via oral três vezes por semana

Opções secundárias

- » **dapsona**: 100 mg por via oral uma vez ao dia

OU

- » **atovaquona**: 1500 mg por via oral uma vez ao dia

Opções terciárias

- » **pentamidina por via inalatória**: 300 mg nebulizados uma vez ao mês

Em curso

» Embora a prática possa variar, pacientes que recebem ≥ 20 mg/dia de prednisolona ou agentes não corticosteroides geralmente recebem profilaxia contra infecções por *Pneumocystis jirovecii*.^[52] A mais comum é com sulfametoxazol/trimetoprima. Para os pacientes alérgicos à sulfa, as alternativas incluem dapsona, atovaquona ou pentamidina por via inalatória.

» Para os pacientes tratados com metotrexato, deve-se utilizar apenas a dose de 400/80 mg de sulfametoxazol/trimetoprima, devido a preocupações relacionadas à toxicidade do fígado.^{[55] [56]}

adjunto prevenção da osteoporose

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ergocalciferol**: 400-800 unidades por via oral uma vez ao dia

-e-

» **carbonato de cálcio**: 1000-1500 mg/dia por via oral administrados em 3-4 doses fracionadas

Dose expressa em termos de cálcio elementar.

-e-

» **ácido alendrônico**: 35 mg por via oral uma vez por semana

OU

» **ergocalciferol**: 400-800 unidades por via oral uma vez ao dia

-e-

» **carbonato de cálcio**: 1000-1500 mg/dia por via oral administrados em 3-4 doses fracionadas

Dose expressa em termos de cálcio elementar.

» Os pacientes que tomam corticosteroides em longo prazo também devem receber suplementos de cálcio e vitamina D. Homens, ou mulheres que não estejam em idade fértil, devem também receber bifosfonatos.

» O tratamento é continuado até que os corticosteroides sejam descontinuados.

» Bifosfonatos não são recomendados para mulheres em idade fértil devido a um risco mais elevado de osteonecrose.

Em curso

■ com sintomas de asma	mais	tratamento da asma
		Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado
		» Corticosteroides inalatórios podem ser usados para tratar a inflamação das vias aéreas e podem facilitar a redução gradual dos corticosteroides orais. Talvez seja necessária também uma terapia de asma padrão.
■ enfermidade com risco de vida	adjunto	plasmaférese
		Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado
		» Uma doença grave com risco de vida é tratada com ciclofosfamida ou rituximabe e corticosteroides, com plasmaférese adjuvante. Um especialista deve ser consultado ao considerar plasmaférese.

Novidades

Alfainterferona

Usada na síndrome hipereosinofílica idiopática, atua nas células T para influenciar a produção de citocinas. Há possíveis efeitos diretos nos eosinófilos. Com a descontinuação do agente, a recidiva pode ser uma das limitações. Na crioglobulinemia relacionada ao vírus da hepatite C (HCV), a vasculite pode piorar, e pode ocorrer toxicidade cardíaca.

Outros antagonistas da interleucina (IL)-5

A interleucina (IL)-5 é importante para a maturação eosinofílica, quimiotaxia e adesão ao endotélio vascular. Ensaio para avaliar a eficácia dos antagonistas do receptor da IL-5 reslizumabe[58] e benralizumabe[59] na GEPA estão atualmente em curso.

Omalizumabe

Anticorpo murino monoclonal humanizado anti-imunoglobulina E (anti-IgE). Inibe a ligação da IgE aos receptores da IgE e faz a ligação da IgE livre no soro. Reduz a resposta de fase precoce e tardia a alérgenos, com efeitos variáveis na infiltração eosinofílica. As limitações incluem contraindicação em infecções helmínticas, e não deve ser usado se esse for um forte diagnóstico diferencial. Diversos casos relatados de GEPA ocorreram durante a terapia com omalizumabe; portanto, são necessários estudos adicionais sobre a eficácia e a segurança.

Recomendações

Monitoramento

A gravidade da doença e o tratamento exigido determinarão o acompanhamento necessário. Pacientes tratados com ciclofosfamida exigem acompanhamento frequente com hemograma completo para garantir a avaliação da leucopenia. Pelo menos no início, isso deve ser feito semanalmente. Os estudos radiográficos e laboratoriais iniciais dos pacientes devem ser repetidos até diversas vezes por ano, ao menos inicialmente. Há algumas evidências de que a recorrência do anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) possa coincidir com o início da exacerbação vasculítica, e frequentemente anteceder-lá, o que sugere um possível papel na avaliação do acompanhamento. Antes de iniciar o uso de azatioprina, quando disponível, deve-se verificar os níveis de enzima tiopurina metiltransferase/genótipo nos pacientes para garantir que eles tenham níveis de enzima suficientes para metabolizar o medicamento.

Instruções ao paciente

A granulomatose eosinofílica com poliangiite (GEPA) pode afetar diversos órgãos. Portanto, os pacientes devem entrar em contato com seus médicos caso desenvolvam novos quadros de dispneia, hemoptise, um novo rash, uma nova dor nas articulações ou novas parestesias ou fraquezas persistentes.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
cistite hemorrágica associada à ciclofosfamida	curto prazo	média
A mesna se liga e desativa a acroleína, o metabólito urotóxico da ciclofosfamida e da ifosfamida, na bexiga urinária. Ela pode ser administrada com a ciclofosfamida, em associação com quantidades copiosas de fluidos, para evitar a urotoxicidade. ^[57]		
osteoporose induzida por corticosteroides	longo prazo	alta
Recomenda-se profilaxia com cálcio e vitamina D, bem como considerar o uso de bifosfonatos.		
infertilidade secundária à ciclofosfamida	variável	alta
Para os homens, sugere-se o uso de um banco de esperma. Para os casais, sugere-se o armazenamento de embriões. Os processos emergentes incluem a indução química da menopausa em mulheres férteis, bem como armazenamento de oócitos.		
supressão adrenal	variável	alta
O uso de corticosteroides em altas doses e em longo prazo causa supressão adrenal. Portanto, a dose de corticosteroides precisa ser reduzida lentamente, para permitir que as próprias glândulas adrenais do paciente aumentem lentamente a produção de corticosteroides.		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
leucopenia secundária a terapias citotóxicas e com antimetabólitos	variável	média
<p>A leucopenia é uma consequência comum das terapias citotóxicas e com antimetabólitos, e pode predispor à infecção.</p> <p>Geralmente, o tratamento com o medicamento é suspenso, e os pacientes são monitorados até que a leucopenia apresente remissão; posteriormente, o medicamento é reintroduzido a 75% da dose inicial.</p>		
infecção secundária à terapia imunossupressora	variável	média
<p>A terapia imunossupressora aumenta o risco de todas as infecções (tanto as convencionais como as oportunistas).</p> <p>A imunização é recomendada para os pacientes em risco, idealmente antes de iniciarem a terapia imunossupressora, pois esta pode limitar a resposta à vacina, sobretudo no caso do rituximabe.</p> <p>As infecções bacterianas devem ser tratadas de modo agressivo com antibióticos e profilaxia contra o <i>Pneumocystis jirovecii</i>.</p>		
doença cardíaca	variável	baixa
<p>É comum a granulomatose eosinofílica com poliangiite (GEPA) afetar o pericárdio. Ela dificilmente afeta o miocárdio (o que causa uma disfunção sistólica ventricular esquerda, seja regional ou global) e, raramente, as artérias coronárias.</p> <p>A valvopatia cardíaca destrutiva ocorre em aproximadamente 3% a 5% dos pacientes com GEPA:[60] [61] esses pacientes podem desenvolver uma valvopatia grave o suficiente para exigir substituição da valva. A extensão e duração da eosinofilia periférica se correlaciona com o risco do envolvimento de uma doença cardíaca.</p>		
câncer da bexiga associado à ciclofosfamida	variável	baixa
<p>O câncer da bexiga é uma complicação conhecida do tratamento com ciclofosfamida. O risco depende da dose cumulativa do medicamento. Hematúria em um paciente que tenha sido exposto à ciclofosfamida exige cistoscopia. Recomenda-se uma cistoscopia de rastreamento a cada 3 anos em pacientes que tenham recebido ciclofosfamida por mais de 1 ano no total.[40]</p>		

Prognóstico

O desfecho na granulomatose eosinofílica com poliangiite (GEPA) depende da extensão e da gravidade do comprometimento dos órgãos. Na maioria dos casos, com a devida terapia imunossupressora, a sobrevida parece comparável aos controles da mesma faixa etária. As taxas de sobrevida são melhores que aquelas relacionadas a outras vasculites associadas ao anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA), tendo sido relatadas taxas de sobrevida a 5 anos entre 68% e 100%.[14] [15] O envolvimento miocárdico e do sistema nervoso central (SNC) pode aumentar o risco.

Escore de cinco fatores (do inglês, Five-Factor Score, FFS) de indicadores de prognóstico desfavorável em poliarterite nodosa e GEPA

Esse sistema de escores permite a predição do prognóstico de pacientes que têm vasculite com GEPA. A presença de qualquer um dos cinco fatores abaixo contribui para a mortalidade e o desfecho.

- Proteinúria >1 g/24 horas
- Creatinina sérica >1.58 mg/dL (>140 micromoles/L)
- Comprometimento do trato gastrointestinal
- Cardiomiopatia
- Envolvimento do sistema nervoso central (SNC)

Quando nenhum dos cinco fatores estava presente (FFS = 0), foi constatada uma mortalidade de 11.9% a 5 anos. A mortalidade cresce conforme o número desses cinco fatores aumenta, com mortalidade relatada de 49.95% quando ao menos dois fatores estão presentes (FFS ≥ 2).^[35] Esse sistema de escores também é usado para determinar o prognóstico de poliarterite nodosa.

Mais recentemente, foi publicada uma versão revisada do FFS 2009.^[36] A coorte original de 342 pacientes, na qual o sistema FFS foi inicialmente desenvolvido, foi ampliada para incluir 1108 pacientes com GEPA (n=230), granulomatose com poliangiite (anteriormente conhecida como granulomatose de Wegener) (n=311), poliangiite microscópica (n=218) ou poliarterite nodosa (n=349). Esse sistema FFS atualizado tem quatro fatores de prognóstico desfavorável (-1):

- Idade >65 anos
- Insuficiência cardíaca
- Insuficiência renal
- Comprometimento do trato gastrointestinal

e um fator de prognóstico favorável (+1):

- Comprometimento do ouvido, nariz e garganta

Esse novo sistema de escores ainda não foi avaliado em ensaios clínicos de tratamento.

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management

Publicado por: EGPA Consensus Task Force

Última publicação em:
2015

Diretrizes de tratamento

Europa

EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis

Publicado por: European League Against Rheumatism; European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association

Última publicação em:
2016

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management

Publicado por: EGPA Consensus Task Force

Última publicação em:
2015

BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis

Publicado por: British Society for Rheumatology; British Health Professionals in Rheumatology

Última publicação em:
2014

Artigos principais

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1):1-11. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum.* 1990;33:1094-1100. [Resumo](#)
- Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, et al; BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Dec;53(12):2306-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, et al; European Vasculitis Study Group (EUVAS). Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis.* 2008 Jul;67(7):1004-10. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Guillemin L, Pagnoux C, Seror R, et al; French Vasculitis Study Group (FVSG). The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore).* 2011 Jan;90(1):19-27. [Resumo](#)
- Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, et al; French Vasculitis Study Group. Treatment of Churg-Strauss syndrome without poor-prognosis factors: a multicenter, prospective, randomized, open-label study of seventy-two patients. *Arthritis Rheum.* 2008 Feb;58(2):586-94. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med.* 2017 May 18;376(20):1921-32. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- de Groot K, Harper L, Jayne DR, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009 May 19;150(10):670-80. [Resumo](#)
- Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2016 Sep;75(9):1583-94. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Referências

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1):1-11. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum.* 1990;33:1094-1100. [Resumo](#)

3. Churg A, Brallas M, Cronin SR, et al. Formes frustes of Churg-Strauss syndrome. *Chest*. 1995 Aug;108(2):320-3. [Resumo](#)
4. Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists. *Am J Med*. 2003;115:284-290. [Resumo](#)
5. Solans R, Bosch JA, Perez-Bocanegra C, et al. Churg-Strauss syndrome: outcome and long-term follow-up of 32 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40:763-771. [Texto completo](#) [Resumo](#)
6. Watts RA, Carruthers DM, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis: changing incidence or definition? *Semin Arthritis Rheum*. 1995 Aug;25(1):28-34. [Resumo](#)
7. Watts RA, Lane SE, Bentham G, et al. Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United Kingdom. *Arthritis Rheum*. 2000 Feb;43(2):414-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
8. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Guerrero J, et al. The epidemiology of the primary systemic vasculitides in northwest Spain: implications of the Chapel Hill Consensus Conference definitions. *Arthritis Rheum*. 2003 Jun 15;49(3):388-93. [Texto completo](#) [Resumo](#)
9. Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, et al. Stable incidence of primary systemic vasculitides over five years: results from the German vasculitis register. *Arthritis Rheum*. 2005 Feb 15;53(1):93-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
10. Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, et al; BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Dec;53(12):2306-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
11. Loughlin JE, Cole JA, Rothman KJ, et al. Prevalence of serious eosinophilia and incidence of Churg-Strauss syndrome in a cohort of asthma patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002 Mar;88(3):319-25. [Resumo](#)
12. Harrold LR, Andrade SE, Go AS, et al. Incidence of Churg-Strauss syndrome in asthma drug users: a population-based perspective. *J Rheumatol*. 2005 Jun;32(6):1076-80. [Resumo](#)
13. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, et al. Churg-Strauss syndrome: clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1999 Jan;78(1):26-37. [Resumo](#)
14. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, et al; European Vasculitis Study Group (EUVAS). Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis*. 2008 Jul;67(7):1004-10. [Texto completo](#) [Resumo](#)
15. Phillip R, Luqmani R. Mortality in systemic vasculitis: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 Sep-Oct;26(5 suppl 51):S94-104. [Resumo](#)
16. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, et al; French Vasculitis Study Group. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum*. 2013 Jan;65(1):270-81. [Texto completo](#) [Resumo](#)

17. Samson M, Puéchal X, Devilliers H, et al; French Vasculitis Study Group. Long-term outcomes of 118 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome) enrolled in two prospective trials. *J Autoimmun.* 2013 Jun;43:60-9. [Resumo](#)
18. Keogh KA. Leukotriene receptor antagonists and Churg-Strauss syndrome: cause, trigger or merely an association? *Drug Saf.* 2007;30:837-843. [Resumo](#)
19. Weller PF, Plaut M, Taggart V, et al. The relationship of asthma therapy and Churg-Strauss syndrome: NIH workshop summary report. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:175-183. [Resumo](#)
20. Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome: update on clinical, laboratory and therapeutic aspects. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2006 Mar;23(1):3-12. [Resumo](#)
21. Manger BJ, Krapf FE, Gramatzki M, et al. IgE-containing circulating immune complexes in Churg-Strauss vasculitis. *Scand J Immunol.* 1985 Apr;21(4):369-73. [Resumo](#)
22. Pepper RJ, Fabre MA, Pavesio C, et al. Rituximab is effective in the treatment of refractory Churg-Strauss syndrome and is associated with diminished T-cell interleukin-5 production. *Rheumatology (Oxford).* 2008 Jul;47(7):1104-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
23. Kane GC, Keogh KA. Involvement of the heart by small and medium vessel vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2009 Jan;21(1):29-34. [Resumo](#)
24. Xiao H, Heeringa P, Hu P, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J Clin Invest.* 2002 Oct;110(7):955-63. [Texto completo](#) [Resumo](#)
25. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum.* 2005 Sep;52(9):2926-35. [Texto completo](#) [Resumo](#)
26. Sable-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med.* 2005 Nov 1;143(9):632-8. [Resumo](#)
27. Groh M, Pagnoux C, Baldini C, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Intern Med.* 2015 Sep;26(7):545-53. [Texto completo](#) [Resumo](#)
28. Cottin V, Bel E, Bottero P, et al. Revisiting the systemic vasculitis in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): a study of 157 patients by the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires and the European Respiratory Society Taskforce on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Autoimmun Rev.* 2017 Jan;16(1):1-9. [Resumo](#)
29. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med.* 2003 Mar 27;348(13):1201-14. [Texto completo](#) [Resumo](#)

30. Pardanani A, Ketterling RP, Brockman SR, et al. CHIC2 deletion, a surrogate for FIP1L1-PDGFR fusion, occurs in systemic mastocytosis associated with eosinophilia and predicts response to imatinib mesylate therapy. *Blood*. 2003 Nov 1;102(9):3093-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
31. Buzio C, Oliva E. Diagnosis of Churg Strauss syndrome: eotaxin-3 makes it easier. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Oct;50(10):1737-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
32. Zwerina J, Bach C, Martorana D, et al. Eotaxin-3 in Churg-Strauss syndrome: a clinical and immunogenetic study. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Oct;50(10):1823-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
33. Allenbach Y, Seror R, Pagnoux C, et al. High frequency of venous thromboembolic events in Churg-Strauss syndrome, Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis but not polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study on 1130 patients. *Ann Rheum Dis*. 2009 Apr;68(4):564-7. [Resumo](#)
34. Keogh KA, Kane GC, Specks U. Prevalence of venous thromboembolism in patients with Churg-Strauss syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:A4401.
35. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: a prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1996 Jan;75(1):17-28. [Resumo](#)
36. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, et al; French Vasculitis Study Group (FVSG). The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore)*. 2011 Jan;90(1):19-27. [Resumo](#)
37. Bourgarit A, Le Toumelin P, Pagnoux C, et al. Deaths occurring during the first year after treatment onset for polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: a retrospective analysis of causes and factors predictive of mortality based on 595 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2005 Sep;84(5):323-30. [Resumo](#)
38. Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, et al; French Vasculitis Study Group. Treatment of Churg-Strauss syndrome without poor-prognosis factors: a multicenter, prospective, randomized, open-label study of seventy-two patients. *Arthritis Rheum*. 2008 Feb;58(2):586-94. [Texto completo](#) [Resumo](#)
39. Puéchal X, Pagnoux C, Baron G, et al. Adding azathioprine to remission-induction glucocorticoids for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss), microscopic polyangiitis, or polyarteritis nodosa without poor prognosis factors: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Nov;69(11):2175-86. [Resumo](#)
40. Hellmich B, Gross WL. Recent progress in the pharmacotherapy of Churg-Strauss syndrome. *Expert Opin Pharmacother*. 2004 Jan;5(1):25-35. [Resumo](#)
41. Moosig F, Gross WL, Herrmann K, et al. Targeting interleukin-5 in refractory and relapsing Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med*. 2011 Sep 6;155(5):341-3. [Resumo](#)
42. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014 Sep 25;371(13):1189-97. [Texto completo](#) [Resumo](#)

43. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014 Sep 25;371(13):1198-207. [Texto completo](#) [Resumo](#)
44. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med*. 2017 May 18;376(20):1921-32. [Texto completo](#) [Resumo](#)
45. Guillevin L, Le Thi Huong D, Godeau P, et al. Clinical findings and prognosis of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angiitis: a study in 165 patients. *Br J Rheumatol*. 1988 Aug;27(4):258-64. [Resumo](#)
46. de Groot K, Harper L, Jayne DR, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009 May 19;150(10):670-80. [Resumo](#)
47. Pagnoux C, Quéméneur T, Ninet J, et al. Treatment of systemic necrotizing vasculitides in patients aged sixty-five years or older: results of a multicenter, open-label, randomized controlled trial of corticosteroid and cyclophosphamide-based induction therapy. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Apr;67(4):1117-27. [Resumo](#)
48. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al; RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010 Jul 15;363(3):221-32. [Texto completo](#) [Resumo](#)
49. Keogh KA, Ytterberg SR, Fervenza FC, et al. Rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: report of a prospective, open-label pilot trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Jan 15;173(2):180-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
50. Mohammad AJ, Hot A, Arndt F, et al. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Ann Rheum Dis*. 2016 Feb;75(2):396-401. [Texto completo](#) [Resumo](#)
51. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Sep;75(9):1583-94. [Texto completo](#) [Resumo](#)
52. Huang L, Morris A, Limper AH, et al. An Official ATS Workshop Summary: recent advances and future directions in Pneumocystis pneumonia (PCP). *Proc Am Thorac Soc*. 2006 Nov;3(8):655-64. [Resumo](#)
53. Somers EC, Marder W, Christman GM, et al. Use of a gonadotropin-releasing hormone analog for protection against premature ovarian failure during cyclophosphamide therapy in women with severe lupus. *Arthritis Rheum*. 2005 Sep;52(9):2761-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
54. Manger K, Wildt L, Kalden JR, et al. Prevention of gonadal toxicity and preservation of gonadal function and fertility in young women with systemic lupus erythematosus treated by cyclophosphamide: the PREGO-Study. *Autoimmun Rev*. 2006 Apr;5(4):269-72. [Resumo](#)
55. Villa-Forte A, Clark TM, Gomes M, et al. Substitution of methotrexate for cyclophosphamide in Wegener granulomatosis: a 12-year single-practice experience. *Medicine (Baltimore)*. 2007 Sep;86(5):269-77. [Resumo](#)
56. Levinsen M, Shabaneh D, Bohnstedt C, et al; Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology. Pneumocystis jiroveci pneumonia prophylaxis during maintenance therapy influences methotrexate/6-

- mercaptopurine dosing but not event-free survival for childhood acute lymphoblastic leukemia. Eur J Haematol. 2012 Jan;88(1):78-86. [Resumo](#)
57. Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM, et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. Ann Intern Med. 1996 Mar 1;124(5):477-84. [Resumo](#)
58. ClinicalTrials.gov. Reslizumab in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) study (RITE). September 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
59. ClinicalTrials.gov. Benralizumab in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) study (BITE). May 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
60. Neumann T, Manger B, Schmid M, et al. Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome: impact of endomyocarditis. Medicine (Baltimore). 2009 Jul;88(4):236-43. [Resumo](#)
61. Dennert RM, van Paassen P, Schalla S, et al. Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome. Arthritis Rheum. 2010 Feb;62(2):627-34. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Imagens

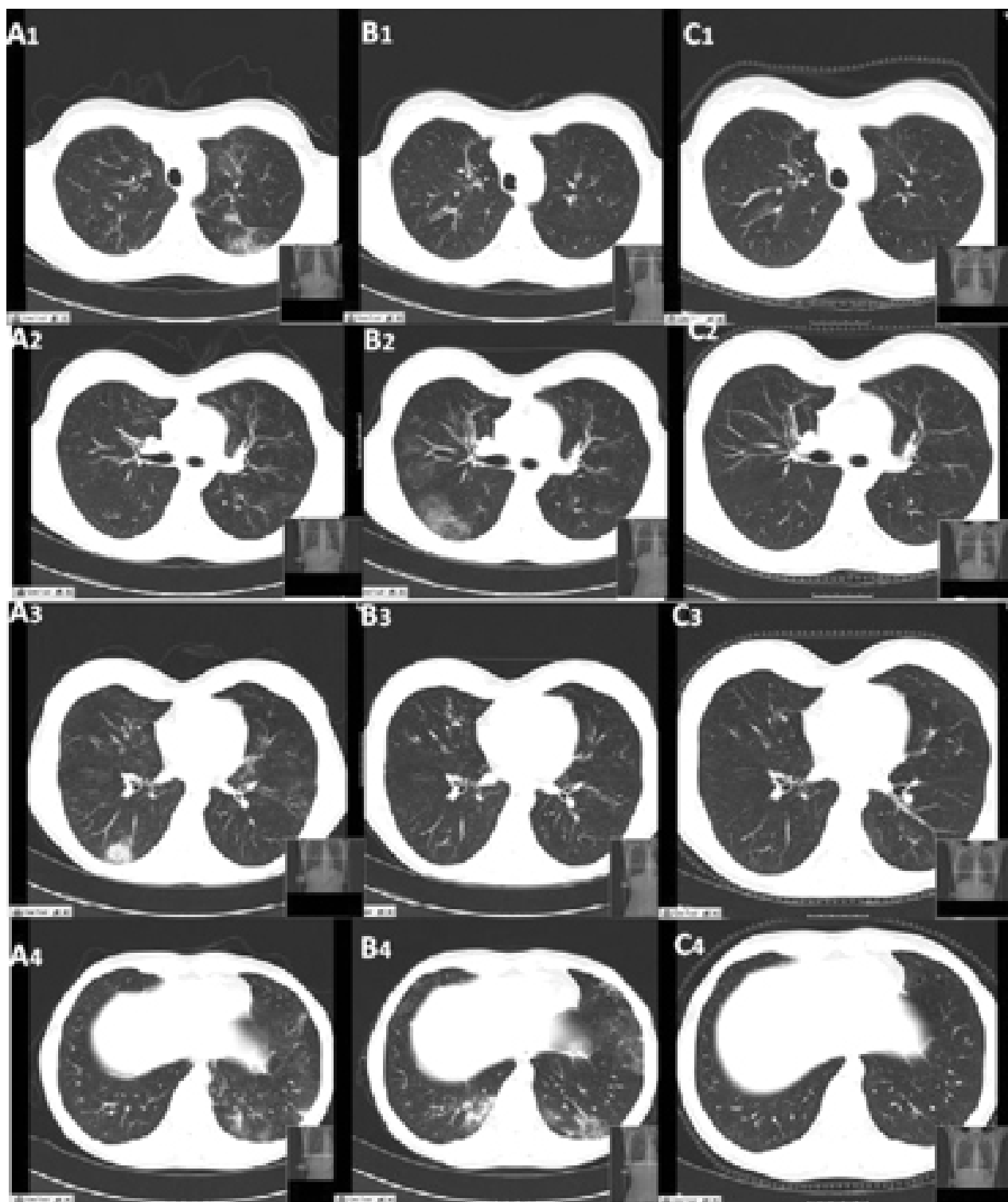


Figura 1: Tomografia computadorizada (TC) do tórax obtida (A) durante a exacerbação dos sintomas, revelando infiltrados pulmonares no lobo inferior direito (A3) e no lobo inferior esquerdo (A4). Uma reavaliação feita 15 dias depois (B) revelou a natureza migratória das lesões, com o desaparecimento completo dos infiltrados descritos anteriormente e a presença de novas áreas com opacidade em vidro fosco dentro do lobo inferior direito (B2) e do segmento lingular esquerdo e do lobo inferior esquerdo (B4). (C) Seis meses após o tratamento, todas as lesões pulmonares descritas estavam completamente curadas

BMJ Case Reports 2009; doi:10.1136/bcr.04.2009.1731. Copyright © 2011 by the BMJ Publishing Group Ltd

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Apr 24, 2019.

47

As monografias do BMJ Best Practice são atualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

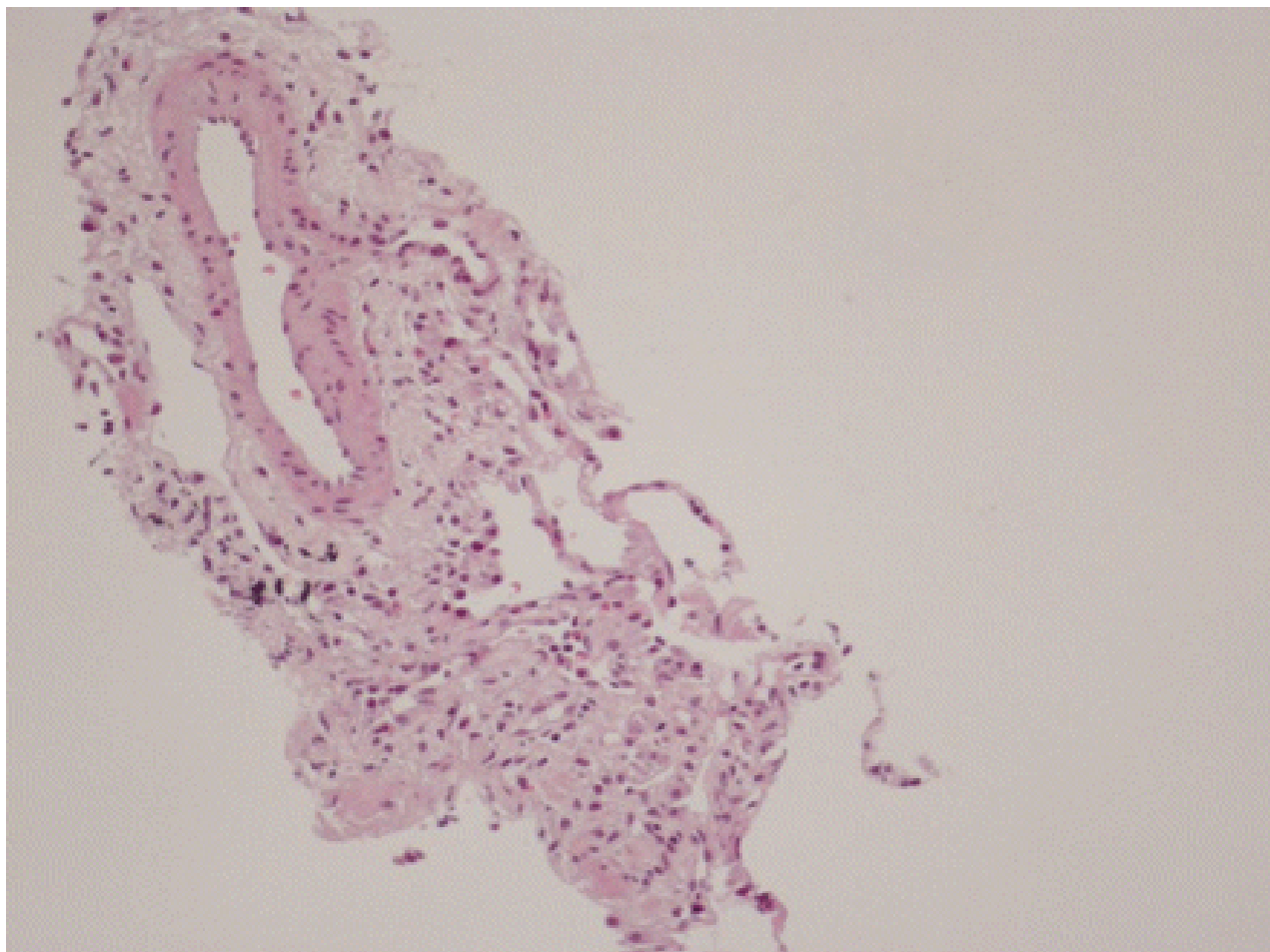


Figura 2: Avaliação histológica de uma amostra de biópsia pulmonar, revelando a presença de um infiltrado inflamatório, composto predominantemente por eosinófilos encontrados dentro do lúmen vascular e da parede vascular

BMJ Case Reports 2009; doi:10.1136/bcr.04.2009.1731. Copyright © 2011 by the BMJ Publishing Group Ltd

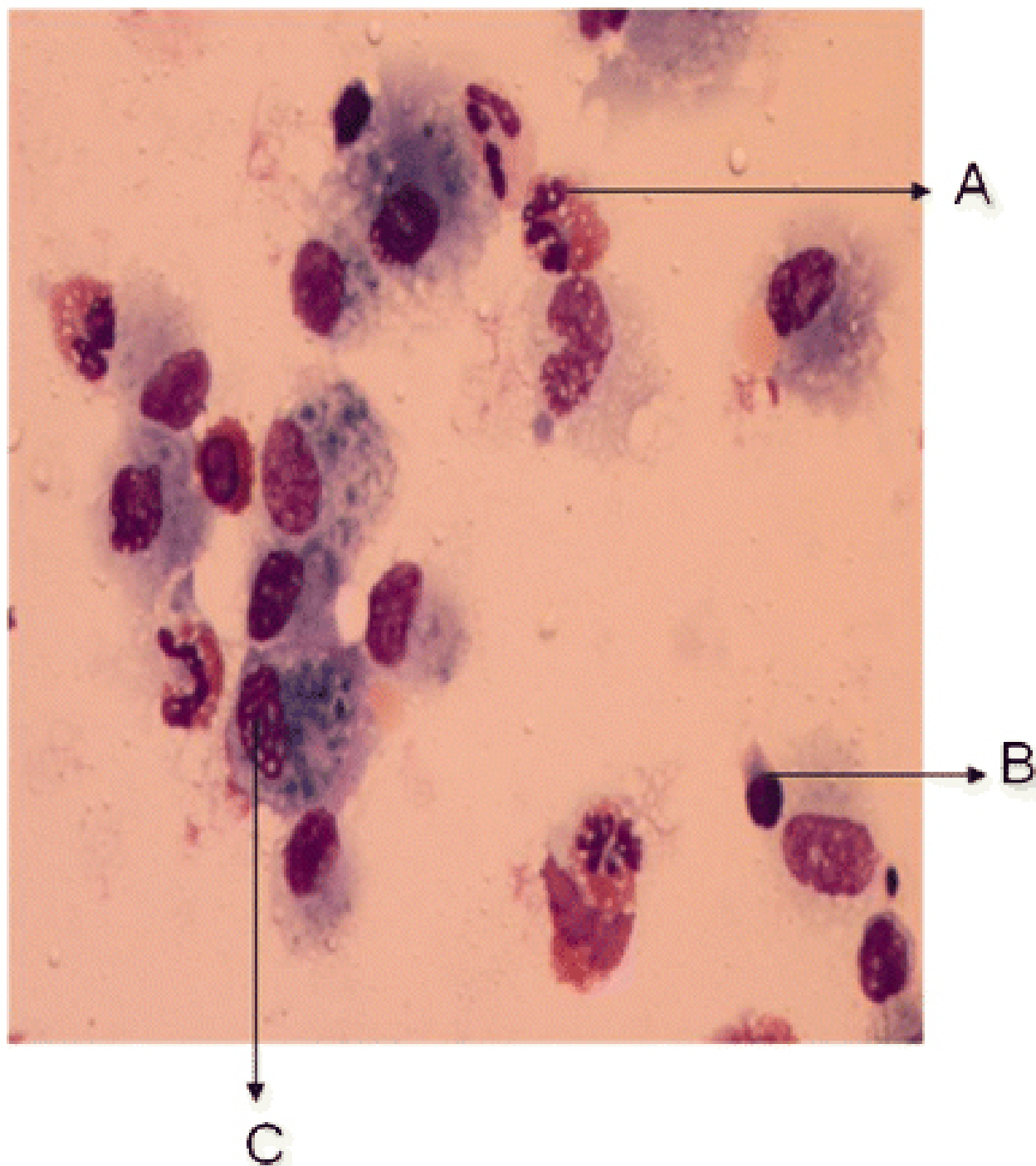


Figura 3: Exame citológico do líquido da lavagem broncoalveolar, revelando a presença de uma grande predominância de eosinófilos (A), representando 27% dos elementos celulares. Os outros elementos celulares encontrados foram macrófagos (C) e linfócitos (B)

BMJ Case Reports 2009; doi:10.1136/bcr.04.2009.1731. Copyright © 2011 by the BMJ Publishing Group Ltd

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

Colaboradores:

// Autores:

Karina Keogh, MBBCh

Assistant Professor

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN

DIVULGAÇÕES: KK is an author of a number of references cited in this topic and has developed educational material on Churg-Strauss syndrome for First Consult (Elsevier). KK has undertaken contractual research for GlaxoSmithKline (utilizing mepolizumab and sirukumab in asthma trials), but received no personal financial gain for this work.

// Reconhecimentos:

Dr Karina Keogh would like to gratefully acknowledge Dr Garvan Kane, a previous contributor to this topic. GK is an author of a number of references cited in this topic.

// Colegas revisores:

Raashid Luqmani, DM, FRCP, FRCP(E)

Professor of Rheumatology

NIHR Musculoskeletal Biomedical Research Unit, Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Science, University of Oxford, Oxford, UK

DIVULGAÇÕES: RL has organisational financial interests with funds received for consultation and training on disease assessment in vasculitis for GlaxoSmithKline, Nordic, and Chemocentryx. RL has received personal funds for lectures on vasculitis from Roche and Nippon Kayaku. RL is an author of a reference cited in this topic.

Matthew D. Morgan, MB ChB, MRCP, PhD

Clinical Senior Lecturer in Renal Medicine

Centre for Translational Inflammation Research, University of Birmingham Research Laboratories, Queen Elizabeth Hospital Birmingham, Birmingham, UK

DIVULGAÇÕES: MDM has been a paid consultant for Sphere Medical Ltd, and has received research grants and funding from GlaxoSmithKline and Novartis.

Philip Seo, MD, MHS

Assistant Professor of Medicine

Division of Rheumatology, Johns Hopkins University School of Medicine, Co-Director, Johns Hopkins Vasculitis Center, Baltimore, MD

DIVULGAÇÕES: PS declares that he has no competing interests.

Jaap Van Laar, MD, PhD

Professor of Clinical Rheumatology

Institute of Cellular Medicine, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, Honorary Consultant Rheumatologist, The James Cook University Hospital, Middlesbrough, UK

DIVULGAÇÕES: JVL is consultant for Roche, the manufacturer of rituximab, and has received speaker fees and reimbursements for attending several conferences.

Colaboradores:

Robert A. Ortmann, MD

Associate Professor and Director

Division of Rheumatology, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, AR

DIVULGAÇÕES: RAO declares that he has no competing interests.