



Asma

GRANULOMATOSE EOSINOFÍLICA COM POLIANGIITE (GEPA) – (Síndrome de Churg-Strauss)

A GEPA é uma inflamação granulomatosa necrotizante rica em eosinófilos, muitas vezes acometendo o trato respiratório com vasculite necrotizante, afetando predominantemente vasos de pequeno porte, mas artérias e veias médias podem também ser acometidas. Está associada à asma, eosinofilia e ao anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA).¹

A Síndrome de Churg-Strauss (SCS) foi descrita pela primeira vez em 1951 pelo Dr. Jacob Churg e pela Dra. Lotte Strauss os quais relataram 13 casos que apresentavam a asma como primeira manifestação.² Em 1990, o *American College of Rheumatology* relaxou os critérios para a classificação, retirando a exigência da confirmação histopatológica de vasculite e granulomatose e publicou os critérios diagnósticos da síndrome, que devem incluir pelo menos quatro das seis de suas características, resultando em sensibilidade de 85% e especificidade de 99,7% (**Tabela 1**).³

Tabela 1 – Critérios para o Diagnóstico da GEPA / SCS

- **Asma moderada a severa**
- **Anormalidade nos seios da face**
- **Eosinofilia periférica > 10% ou contagem absoluta > 1.500 mm³**
- **Mononeuropatia ou polineuropatia**
- **Infiltrados pulmonares**
- **Presença extravascular de eosinófilos**

Em 1994 a síndrome foi definida como um distúrbio caracterizado por inflamação granulomatosa rica em eosinófilos no trato respiratório e vasculite necrosante de vasos de pequeno a médio calibre, associada à asma e à eosinofilia.⁴ Em 2012, a Nomenclatura Revisada de Vasculites da Conferência de Consenso de Chapel Hill recomendou o termo granulomatose eosinofílica com poliangiite (GEPA), acrescentando o conceito de associação da positividade do ANCA ao comprometimento renal na GEPA.⁵

Em 2022 o DCVAS, um estudo observacional multinacional com o objetivo de desenvolver critérios diagnósticos e atualizar critérios de classificação em vasculite definiu critérios ponderados aprovados pelo ACR-EULAR para a classificação da vasculite de pequenos e médios vasos, incluindo a GEPA.⁶

A patogênese da GEPA não é bem conhecida: HLA-DRB1*04 e *07, HLA-DRB4 e haplótipo IL10.2 do gene promotor da IL-10 são os determinantes genéticos mais estudados.⁷⁻⁹ A incidência na população geral oscila entre 2,4 a 10 casos por milhão/ano,¹⁰⁻¹³ enquanto que em asmáticos oscila em torno de 60 casos/milhão/ano.¹³ A taxa de sobrevida em cinco anos para a GEPA é de 60–97%.¹⁴

Mais de 90% dos pacientes com GEPA apresentam simultaneamente asma que, geralmente se inicia na idade adulta, é severa, dependente de corticoides, tendendo a piora progressiva, que antecede o início da doença sistêmica por vários anos (7–8 anos em média).^{15,16} Além da asma, os pacientes com GEPA apresentam caracteristicamente sintomas das vias aéreas superiores (rinite alérgica, pólipos nasais recorrentes) e sintomas gerais, como artralgia, mialgia, mal-estar, febre e perda de peso.^{10,17} Mononeurite múltipla, geralmente sensorial, é descrita em 50–70% dos casos^{18,19} enquanto perda ponderal, febre, mialgia, lesões cutâneas (*rash* macular ou papular, nódulos, lesões hemorrágicas) e sinusite estão presentes na metade dos casos. Após os pulmões, o coração é o órgão mais acometido, contribuindo com 48% dos óbitos, principalmente por infarto agudo do miocárdio, pericardite aguda ou constrictiva.

A apresentação da doença é muito variável, sendo na maioria das vezes trifásica:¹⁶

- 1 – A fase prodrômica alérgica/atópica de rinosinusite e asma, em estágios variados, geralmente de início na idade adulta, na segunda ou terceira décadas.
- 2 – A fase eosinofílica com eosinofilia periférica e infiltrados de tecido inflamatório rico em eosinófilos.
- 3 – A fase de grave vasculite que geralmente afeta múltiplos órgãos incluindo pele, pulmões, coração, trato gastrointestinal e sistema nervoso.

A doença cursa com hemossedimentação elevada, níveis de IgE geralmente aumentados, sendo os anticorpos anticitoplasma dos neutrófilos (ANCA) positivos em ~40% dos casos de GEPA, sendo que este teste negativo não afasta a possibilidade de diagnóstico da doença. ANCAs, ou autoanticorpos específicos para neutrófilos desempenham um papel importante na patogênese da vasculite associada a ANCA. Eles promovem a migração e desgranulação de neutrófilos na parede vascular, resultando na liberação de enzimas, radicais livres e outros metabólitos tóxicos, que causam dano endotelial e inflamação vascular.²⁰⁻²² São diretamente responsáveis pela ativação dos neutrófilos, pela lesão endotelial e pela perpetuação da resposta inflamatória. Pacientes que são ANCA negativos tendem a ter mais complicações cardiopulmonares enquanto que os positivos têm as manifestações clássicas de vasculite.²³ O ANCA é mais frequente quando de glomerulonefrite.⁵ O ANCA pode ser detectado por imunofluorescência indireta, que essencialmente mostra padrões citoplasmáticos e perinucleares (c-ANCA e p-ANCA, respectivamente), mas o teste de referência para vasculite associada a ANCA é o ensaio imunoenzimático para PR3-ANCA ou MPO-ANCA. P-ANCA e MPO-ANCA são os tipos predominantes de ANCA positivo observados em pacientes com GEPA.¹

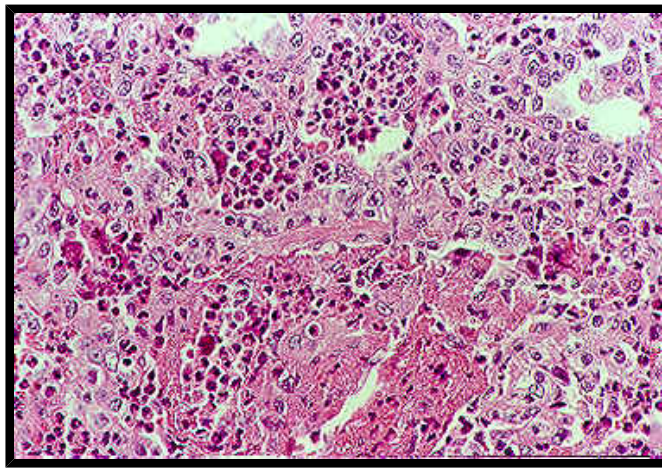
Embora os eosinófilos representem aproximadamente 1% dos leucócitos do sangue periférico, eles têm a propensão de deixar a corrente sanguínea e migrar para tecidos inflamados. Os eosinófilos e seus mediadores são efetores críticos para asma e para GEPA onde especialmente se encontram muito elevados ($\geq 1.500 \text{ mm}^3$). São a principal fonte da interleucina-5 (IL-5) e expressam intensamente o receptor IL-5 α em sua superfície, sendo que a sinalização IL-5 promove a proliferação, maturação, ativação e recrutamento de eosinófilos, sendo a IL-5 capaz de modular as funções de uma grande variedade de células imunes.²³⁻²⁶

Recentemente foi descrita que a hipereosinofilia induzida por dupilumabe, um inibidor da IL-4 e IL-13 utilizado no tratamento da asma e outras doenças atópicas, pode precipitar a GEPA e a pneumonia eosinofílica.²⁷⁻²⁹ Ainda não estão, entretanto, bem compreendidos os mecanismos subjacentes e os possíveis fatores predisponentes.

Na GEPA, tanto as vias TH1 como TH2 são ativadas e os eosinófilos contribuem para a lesão dos órgãos,³⁰ entretanto, a GEPA é considerada principalmente uma doença de resposta TH2. O envolvimento da via TH1 é evidenciado pelo aumento da concentração sérica de interferon-gama (IFN- γ) nesses pacientes.³¹ Números elevados de células TH17 e frequência reduzida de células Treg foram encontrados em pacientes com GEPA.³² Uma comparação de imunofenótipos de linfócitos em pacientes com GEPA mostrou que, além do aumento da atividade dos linfócitos T, eles se correlacionaram com o aumento de plasmócitos e linfócitos T auxiliares foliculares (Tfh), indicando que a ativação das células B está envolvida no desenvolvimento da GEPA.³³

O quadro histopatológico clássico consiste em vasculite necrotizante, com infiltrado eosinofílico proeminente com reação granulomatosa extravascular em torno de focos necróticos com histiócitos dispostos radialmente e células gigantes paliçadas perto de pequenas artérias ou arteríolas e vasculite eosinofílica. Observa-se ainda edema rico em fibrina, leucócitos, granulomas sarcoides, fibrose focal e microabscessos eosinofílicos (**Figura 1**).³⁴ Em outros órgãos pode ocorrer necrose fibrinoide de pequenos vasos que é a responsável pelos achados de glomerulonefrite, miosite e mononeurites.

Figura 1 – Histopatologia da GEPA



Como a GEPA coexiste em pacientes com asma de difícil tratamento muitas vezes há dificuldade em se distinguir da asma grave 'verdadeira', daí a necessidade de investigações apropriadas no curso do tratamento da asma grave. Os exames de imagem contribuem para isso.

Os achados mais comuns na Tomografia Computadorizada do Tórax (TC) em pacientes com GEPA consistem em áreas de consolidação ou atenuação em vidro fosco, heterogêneas, de distribuição lobular, bilaterais, periféricas, migratórias, associadas com doença das vias aéreas (**Figura 2**).³⁵ Pode haver espessamento septal interlobular, reticular intersticial ou reticulonodular.³⁶

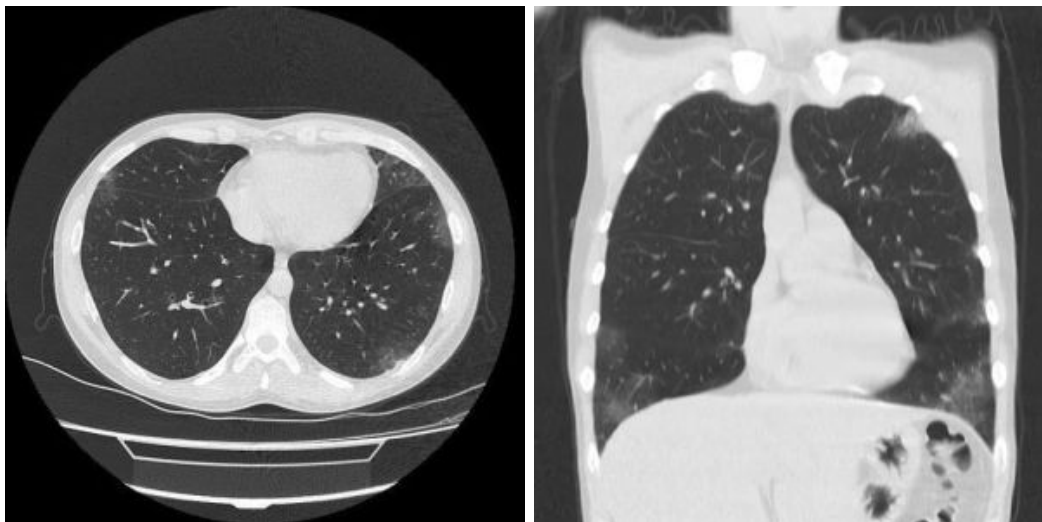


Figura 2 – Jovem de 30 anos com GEPA, com tosse não produtiva crônica, febre baixa, relato de asma há dez anos. Tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) demonstrando infiltrados heterogêneos, bilaterais, em vidro fosco na periferia de ambos os pulmões. Cortesia de Shervin Sharifkashani. From the case <https://radiopaedia.org/cases/98647?lang=us>>rID: 98647

A TC de tórax é útil para diferenciar a GEPA de asma grave. Um estudo revelou que a pontuação radiológica dos pacientes com GEPA foi significativamente maior em comparação aos pacientes com asma grave. Além disso, opacidades difusas em vidro fosco foram observadas em 74% dos pacientes com GEPA, enquanto apenas 18% dos pacientes com asma grave apresentaram essa característica ($p < 0,001$).^{37,38}

Tratamento

Inicialmente deve ser salientado que, todo paciente com GEPA que apresenta asma, requer tratamento multidisciplinar na fase de diagnóstico assim como nas fases de acompanhamento clínico e terapêutico em conjunto com pneumologista, reumatologista e otorrinolaringologista, sendo que o tratamento com corticoide inalatório em combinação com β 2-agonistas de longa ação deve sempre ser reavaliado e otimizado.

De acordo com as diretrizes baseadas em evidências para o diagnóstico e tratamento da GEPA publicado em 2023 o tratamento de indução de remissão deve ser adaptado às manifestações clínicas com relevância prognóstica.¹ As manifestações de risco de órgãos, como insuficiência renal, proteinúria, cardiomiopatia, envolvimento gastrointestinal e do sistema nervoso central, além de neuropatia periférica e outras manifestações raras (como hemorragia alveolar), devem ser consideradas na escolha das

estratégias de indução de remissão. É o chamado Escore de Cinco Fatores, que prediz o prognóstico e gravidade do quadro (**Figura 3**).¹

Para indução de remissão o corticoide é administrado como droga única. Entretanto, nos casos mais severos desde a década de 1970, a combinação de corticoides em altas doses e a ciclofosfamida ainda se mantém como o principal esquema terapêutico para o tratamento de casos graves,³⁹ com a alternativa do rituximabe, cuja depleção de células B mostrou resultados favoráveis para indução de remissão.

Inicia-se com 500-1000 mg de metilprednisolona intravenoso por dia, por três dias, devendo prosseguir em curso oral de prednisolona 0,75–1 mg/kg/dia. A ciclofosfamida é introduzida em pulsos (600 mg /m² pulso) inicialmente a cada duas semanas no primeiro mês, passando a mensal. Porém, tanto o número de doses quanto a sua duração ainda não estão plenamente estabelecidos, sendo o objetivo a remissão completa. Os esquemas pulsados são preferidos devido à menor dose total de ciclofosfamida administrada e ao menor risco de complicações relacionadas à bexiga e menor taxa de leucopenia.⁴⁰

O mepolizumabe apresenta indicação na GEPA na fase de manutenção da remissão, sobretudo em pacientes com asma grave, facilitando a redução na dose de corticoides. O mepolizumabe é um anticorpo monoclonal IgG1k murino humanizado. O mepolizumabe se liga à IL-5 prevenindo sua associação com a cadeia alfa do complexo receptor de IL-5 na superfície da célula eosinofílica. Como consequência, a diferenciação, ativação e crescimento de eosinófilos são inativados. Wechsler et al. em estudo multicêntrico, duplo-cego, de grupos paralelos avaliou pacientes participantes com granulomatose eosinofílica recidivante ou refratária.⁴¹ O estudo demonstrou benefícios do mepolizumabe em relação aos dois desfechos primários: as semanas acumuladas de remissão da doença e a proporção de participantes que estavam em remissão na semana 36 e na semana 48 do estudo (32% vs. 3%), além da redução no uso do corticoide. A dose recomendada é de 300 mg de mepolizumabe administrada por injeção subcutânea (SC) uma vez a cada 4 semanas.

Embora o tratamento prolongado com corticoide oral reduza o risco de recidiva, ele está associado a efeitos de dose cumulativa progressiva e à toxicidade intrínseca propriamente dita.^{42,43}

Um estudo de longo prazo do mepolizumabe para avaliação de efetividade e segurança no mundo real de GEPA no Japão (MARS) evidenciou, para um período de 144 semanas, redução da dose de corticoide oral em paralelo ao controle da doença em comparação ao pré-tratamento entre pacientes com GEPA. Nas semanas 45–48, mais de um terço dos pacientes cerca de 38% não mais necessitavam de tratamento com corticoide oral (62% receberam CO) e a dose média de CO foi de 3,3 mg/dia (considerada muito baixa).⁴⁴ Reduções relevantes de $\geq 50\%$ na dose de COs também foram observadas em cerca de 57% dos pacientes em mepolizumabe *versus* 21% em placebo, em uma análise *post hoc* do estudo MIRRA.⁴⁵

Cabe definir remissão da GEPA como sendo caracterizada pela ausência de sinais ou sintomas clínicos atribuíveis à doença ativa, incluindo asma e manifestações otorrinolaringológicas. Além disso, a dose diária de corticoides deve ser considerada para definir a remissão com dose máxima de 7,5 mg de prednisolona/dia como sendo um possível ponto de corte. Também é recomendável definir remissão baseada no escore **Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)** de zero. No caso de tratamento concomitante de corticoide da mesma forma se aceita uma dose máxima equivalente de prednisolona de 7,5 mg por dia.

Home

Design by Walter Serralheiro

Referências

- 01.Emmi G, Bettiol A, Gelain E, Bajema IM, Berti A, Burns S, Cid MC, Cohen Tervaert JW, Cottin V, Durante E, Holle JU, Mahr AD, Del Pero MM, Marvisi C, Mills J, Moiseev S, Moosig F, Mukhtyar C, Neumann T, Olivotto I, Salvarani C, Seeliger B, Sinico RA, Taillé C, Terrier B, Venhoff N, Bertsias G, Guillevin L, Jayne DRW, Vaglio A. Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol* 2023; 19:378-393.
- 02.Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1951; 27:277-301.
- 03.Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, Calabrese LH, Edworthy SM, Fauci AS, Leavitt RY, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990; 33:1094-100.
- 04.Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, Hagen EC, Hoffman GS, Hunder GG, Kallenberg CGM, McCluskey RT, Sinico RA, Rees AJ, van Es LA, Waldherr R, Wiik A. Nomenclature of systemic vasculitides: The proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*. 1994; 37

:187-192.

- 05.Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, Flores-Suarez LF, Gross WL, Guillevin L, Hagen EC, Hoffman GS, Jayne DR, Kallenberg CG, Lamprecht P, Langford CA, Luqmani RA, Mahr AD, Matteson EL, Merkel PA, Ozen S, Pusey CD, Rasmussen N, Rees AJ, Scott DG, Specks U, Stone JH, Takahashi K, Watts RA. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65:1-11.
- 06.Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Craven A, Judge A, Khalid S, Hutchings A, Luqmani RA, Watts RA, Merkel PA; DCVAS Study Group. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Ann Rheum Dis* 2022; 81:309-314.
- 07.Gioffredi A, Maritati F, Oliva E, Buzio C. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: an overview. *Front Immunol* 2014; 5:549. doi:10.3389/fimmu.2014.00549.
- 08.Wieczorek S, Hellmich B, Arning L, Moosig F, Lamprecht P, Gross WL, Eppelen JT. Functionally relevant variations of the interleukin-10 gene associated with antineutrophil cytoplasmic antibody-negative Churg-Strauss syndrome, but not with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2008; 58:1839-48.
- 09.Vaglio A, Martorana D, Maggiore U, Grasselli C, Zanetti A, Pesci A, Garini G, Manganelli P, Bottero P, Tumiatì B, Sinico RA, Savi M, Buzio C, Neri TM; Secondary and Primary Vasculitis Study Group. HLA-DRB4 as a genetic risk factor for Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2007; 56:3159-66.
- 10.De Caterina R, Zampolli A. From asthma to atherosclerosis — 5-Lipoxygenase, leukotrienes, and inflammation. *N Engl J Med* 2004; 350:4.
- 11.Malmstrom K, Rodriguez-Gomez G, Guerra J, et al. Oral montelukast, inhaled beclomethasone, and placebo for chronic asthma. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130:487-495.
- 12.Margaritopoulos GA, Wells AU. – Pulmonary Vasculitis. In: Palange P, Rohde G. *Respiratory Medicine*. Sheffield: Latimer; 2019: 637-645.
- 13.Silverman ES, Du J, De Sanctis GT, Rådmark O, Samuelsson B, Drazen JM, Collins T. Egr-1 and Sp1 interact functionally with the 5-lipoxygenase promoter and its naturally occurring mutants. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998; 19:316-323.
14. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, et al. 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; 67:1004-10.
- 15.Cottin V, Bel E, Bottero P, et al. Respiratory manifestations of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Eur Respir J* 2016; 48:1429-41.
- 16.Frankel SK, Schwarz MI. The pulmonary vasculitides. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 186:216-24.
- 17.Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, Gallo A, Fusconi M, Ruoppolo G, Altissimi G, De Vincentiis M. Churg-Strauss syndrome. *Autoimmun Rev* 2015; 14:341-8.
- 18.Cho HJ, Yune S, Seok JM, Cho EB, Min JH, Seo YL, Lee BJ, Kim BJ, Choi DC. Clinical Characteristics and Treatment Response of Peripheral Neuropathy in the Presence of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (Churg-Strauss Syndrome): Experience at a Single Tertiary Center. *J Clin Neurol* 2017; 13:77-83.
- 19.Padoan R, Marconato M, Felicetti M, Cinetto F, Cerchiaro M, Rizzo F, Marcolongo R, Punzi L, Agostini C, Schiavon F. Overall Disability Sum Score for Clinical Assessment of Neurological Involvement in Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. *J Clin Rheumatol* 2018; 24:197-202.
- 20.Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997; 337:1512-23.
- 21.Falk RJ, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1988; 318:1651-7.
- 22.Hilhorst M, van Paassen P, Tervaert JW; Limburg Renal Registry. Proteinase 3-ANCA Vasculitis versus Myeloperoxidase-ANCA Vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26:2314-27.
- 23.Kallenberg CG. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2011 ;70: i59-i63.
- 24.Pavord ID, Bel EH, Bourdin A, Chan R, Han JK, Keene ON, Liu MC, Martin N, Papi A, Roufosse F, Steinfeld J, Wechsler ME, Yancey SW. From DREAM to REALITI-A and beyond: Mepolizumab for the treatment of eosinophil-driven diseases. *Allergy* 2022; 77:778-797.

25. Pellaia C, Paoletti G, Puggioni F, Racca F, Pellaia G, Canonica GW, Heffler E. Interleukin-5 in the Pathophysiology of Severe Asthma. *Front Physiol* 2019; 10:1514.
26. Varricchi G, Bagnasco D, Borriello F, Heffler E, Canonica GW. Interleukin-5 pathway inhibition in the treatment of eosinophilic respiratory disorders: evidence and unmet needs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2016; 16:186-200.
27. Yamazaki K, Nomizo T, Hatanaka K, Hayama N, Oguma T, Asano K. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis after treatment with dupilumab. *J Allergy Clin Immunol Glob* 2022; 1:180-182.
28. Suzaki I, Tanaka A, Yanai R, Maruyama Y, Kamimura S, Hirano K, Kobayashi H. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis developed after dupilumab administration in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis and asthma: a case report. *BMC Pulm Med* 2023; 23(1):130.
29. Nishiyama Y, Koya T, Nagano K, Abe S, Kimura Y, Shima K, Toyama-Kosaka M, Hasegawa T, Sasaki T, Shinbori K, Ueki S, Takamura K, Kikuchi T. Two cases of dupilumab-associated eosinophilic pneumonia in asthma with eosinophilic chronic rhinosinusitis: IL-5-driven pathology? *Allergol Int* 2022; 71:548-551.
30. Trivioli G, Terrier B, Vaglio A. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: understanding the disease and its management. *Rheumatology (Oxford)*. 2020; 59(Suppl 3):iii84-iii94.
31. Khoury P, Grayson P, Klion A. Eosinophils in vasculitis: characteristics and roles in pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10:474-83.
32. Fijolek J, Radzikowska E. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis - Advances in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Front Med* 2023; 10:1145257.
33. Kubo S, Kanda R, Nawata A, Miyazaki Y, Kawabe A, Hanami K, Nakatsuka K, Saito K, Nakayamada S, Tanaka Y. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis exhibits T cell activation and IgG4 immune response in the tissue; comparison with IgG4-related disease. *RMD Open* 2022; 8(1):e002086.
34. Weisenberg. Elliot. Pathology Outlines – Eosinophilic granulomatous with polyangiitis (EGPA). 2024. Disponível em: www.pathologyoutlines.com/topic/lungnontumorallergicgran.html
35. Worthy SA, Muller NL, Hansell DM, Flower CD. Churg-Strauss syndrome: the spectrum of pulmonary CT findings in 17 patients. *Am J Roentgenol* 1998; 170:297-300.
36. Lin X, Lin Y, Lai Z, Wei S, Qiu M, Li J, Liu Q, Chung KF, Zeng Q, Zhang Q. Retrospective comparison of high-resolution computed tomography of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis with severe asthma. *Ann Transl Med* 2021; 9:983. doi:10.21037/atm-21-2243.
37. Lin X, Lin Y, Lai Z, Wei S, Qiu M, Li J, Liu Q, Chung KF, Zeng Q, Zhang Q. Retrospective comparison of high-resolution computed tomography of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis with severe asthma. *Ann Transl Med* 2021; 9:983. doi:10.21037/atm-21-2243.
38. Aigbirior J, Almaghrabi A, Lafi M, Mansur AH. The role of radiological imaging in the management of severe and difficult-to-treat asthma. *Breathe* 2024; 20: 240033; DOI: 10.1183/20734735.0033-2024
39. Novack SN, Pearson CM. Cyclophosphamide therapy in Wegener's Granulomatosis. *N Engl J Med* 1971; 284:938-42.
40. de Groot K, Harper L, Jayne DR, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, Luqmani R, Pusey CD, Rasmussen N, Sinico RA, Tesar V, Vanhille P, Westman K, Savage CO; EUVAS (European Vasculitis Study Group). Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150:670-80.
41. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA, Merkel PA, Moosig F, Specks U, Cid MC, Luqmani R, Brown J, Mallett S, Philipson R, Yancey SW, Steinfeld J, Weller PF, Gleich GJ; EGPA Mepolizumab Study Team. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med* 2017; 376:1921-1932.
42. Daugherty J, Lin X, Baxter R, Suruki R, Bradford E. The impact of long-term systemic glucocorticoid use in severe asthma: a UK retrospective cohort analysis. *J Asthma* 2018;55:651-658.
43. Strehl C, Bijlsma JW, de Wit M, Boers M, Caeyers N, Cutolo M, Dasgupta B, Dixon WG, Geenen R, Huizinga TW, Kent A, de Thurah AL, Listing J, Mariette X, Ray DW, Scherer HU, Seror R, Spies CM, Tarp S, Wiek D, Winthrop KL, Buttgerit F. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force. *Ann Rheum Dis* 2016; 75:952-7.
44. Price DB, Trudo F, Voorham J, Xu X, Kerkhof M, Ling Zhi Jie J, Tran TN. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study. *J Asthma Allergy* 2018; 11:193-204.

45.Steinfeld J, Bradford ES, Brown J, Mallett S, Yancey SW, Akuthota P, Cid MC, Gleich GJ, Jayne D, Khoury P, Langford CA, Merkel PA, Moosig F, Specks U, Weller PF, Wechsler ME. Evaluation of clinical benefit from treatment with mepolizumab for patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143:2170-2177.

Informações Médicas
Home

Design by Walter Serralheiro