

# TERAPIA MEDICAMENTOSA NÃO-ESTEROIDE NO TRATAMENTO DA SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

*Data de submissão: 13/11/2023*

*Data de aceite: 01/12/2023*

### **Giovani de Paula Migotto**

Acadêmico de Medicina da Universidade de Vassouras (UV)  
<http://lattes.cnpq.br/7686062992721670>

### **Giullia de Araújo Zamboni**

Acadêmica de Medicina da Universidade de Vassouras (UV)  
<http://lattes.cnpq.br/6819808925884086>

### **Murilo Conde Ferreira**

Acadêmico de Medicina da Universidade de Vassouras (UV)  
<http://lattes.cnpq.br/7509287407969856>

### **Paulo Roberto Hernandes Júnior**

Acadêmico de Medicina da Universidade de Vassouras (UV) e Aluno de Iniciação Científica do PIBIC - Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)  
<http://lattes.cnpq.br/7418862771895322>

### **Juliana de Souza Rosa**

Mestranda Profissional em Ciências Aplicadas à Saúde (MPCAS) pela Universidade de Vassouras (UV)  
<http://lattes.cnpq.br/5946602186499173>

### **Nathan Noronha Fidelis Hernandes**

Acadêmico de Medicina da Universidade Iguazu (UNIG)  
<https://lattes.cnpq.br/5593876804137286>

### **Bruno Cezario Costa Reis**

Professor do curso de Medicina da Universidade de Vassouras (UV)  
<http://lattes.cnpq.br/0763202576008936>

**RESUMO:** A síndrome de Churg-Strauss, também conhecida como Granulomatose Eosinofílica com Poliangeíte (GEPA), é uma condição rara descrita como uma vasculite necrotizante generalizada que acomete pequenos e médios vasos sanguíneos, associada à eosinofilia e eventualmente à asma. Além disso, a doença pode atingir o sistema nervoso, respiratório, cardíaco, renal, linfático e a pele. Esta pesquisa tem como objetivo identificar a intervenção mais efetiva no tratamento adicional da GEPA analisando os medicamentos biológicos e convencionais, visando o melhor benefício clínico, tempo de administração e dose medicamentosa. Este estudo foi baseado em pesquisas bibliográficas de artigos publicados entre os anos de 2012 e 2020, em bases de dados como PubMed, BVS e Cochrane. Foram encontrados dezesseis artigos onde são abordados a amostra, a faixa etária, o tempo de tratamento, o benefício clínico e a taxa de remissão dos

estudos. Neste estudo foi demonstrado que nos últimos anos os medicamentos eleitos como favoritos na terapêutica da doença foram os imunossuppressores biológicos, no entanto, o uso de imunossuppressores convencionais não podem ser descartados a depender da especificidade de cada caso. Dessa forma, ressalta-se o Mepolizumabe como principal agente capaz de atingir o benefício clínico, indução da remissão e manutenção da GEPA.

**PALAVRAS-CHAVE:** Síndrome de Churg-Strauss; Tratamento da Síndrome de Churg-Strauss; Granulomatose Eosinofílica com Poliangeíte.

## NONSTEROIDAL DRUG THERAPY IN THE TREATMENT OF CHURG-STRAUSS SYNDROME: A REVIEW OF THE LITERATURE

**ABSTRACT:** Churg-Strauss syndrome, also known as Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (GEPA), is a rare condition described as a generalized necrotizing vasculitis affecting small and medium-sized blood vessels, associated with eosinophilia and eventually asthma. In addition, the disease can affect the nervous, respiratory, cardiac, renal, lymphatic, and skin systems. This research aims to identify the most effective intervention in the further treatment of GEPA, aiming for the best clinical benefit, administration time and drug dose. This study was based on literature searches of articles published between the years 2012 and 2020, in databases such as PubMed, BVS and Cochrane. Sixteen articles were found where the sample, age range, treatment time, clinical benefit and remission rate of the studies are addressed. This study showed that in recent years the drugs chosen as favorites in the treatment of the disease were the biological immunosuppressants, however, the use of conventional immunosuppressants cannot be ruled out depending on the specificity of each case. Thus, we highlight Mepolizumab as the main agent capable of achieving clinical benefit, inducing remission and maintaining GEPA.

**KEYWORDS:** Churg-Strauss syndrome; Treatment of Churg-Strauss syndrome; Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis.

## INTRODUÇÃO

A granulomatose eosinofílica com poliangeíte (GEPA) também conhecida como síndrome de Churg-Strauss (SCS) é uma doença rara caracterizada por uma vasculite necrosante sistêmica, que afeta vasos de pequeno a médio calibre associada a eosinofilia e pode estar associada a asma.<sup>1,2</sup> É classificada como anticorpo citoplasmático antineutrófilo (ANCA) – vasculite associado (VAA) a qual engloba também a granulomatose com poliangeíte (GPA) e poliangeíte microscópica (PAM).<sup>3</sup>

Dentre os acometimentos da doença, há envolvimento do trato respiratório e gastrointestinal, acometimento do sistema nervoso, doenças cardíacas e renais, linfadenopatia e lesões cutâneas purpúricas.<sup>4</sup> Apenas 40% dos pacientes possuem o anticorpo ANCA positivo.<sup>3</sup> Quando ocorre em crianças e adolescentes, o que é raro, a doença tem uma tendência a seguir um curso mais agressivo mediante ao envolvimento pulmonar e cardíaco.<sup>5</sup> Na população europeia, a prevalência da GEPA é estimada em 2 a

38 casos por milhão de habitantes.<sup>3</sup>

A terapia com glicocorticoides é o tratamento primário para pacientes com SCS não grave, 79-85% dos pacientes são dependentes de glicocorticoides e 25-42% têm resposta limitada e/ou recidiva e imunossupressores adicionais são necessários.<sup>6</sup> Sabe-se que o uso dos glicocorticoides na terapêutica da SCS é indispensável desde os anos 50, porém, até hoje não se sabe qual a dosagem ideal do medicamento, sendo de grande variabilidade na prática clínica.<sup>7</sup> A Ciclofosfamida é usada como terapia imunossupressora adicional para induzir a remissão em pacientes com sintomas graves ou prognóstico ruim.<sup>8</sup> Metotrexato e Azatioprina demonstraram-se eficientes como terapias de manutenção nos pacientes com VAA. Em contrapartida, a Leflunomida foi relacionada a mais eventos colaterais do que o Metotrexato.<sup>9</sup>

Quanto a terapia mais recente, o anticorpo monoclonal anti-CD20 Rituximabe é um medicamento biológico consome os linfócitos B através de múltiplos mecanismos. Esse medicamento mostrou-se promissor como agente indutor de remissão na vasculite associada a ANCA em estudos não controlados.<sup>10</sup> Ainda na classe dos imunossupressores biológicos, o Mepolizumabe demonstrou uma redução sustentada na contagem absoluta de eosinófilos, que foi acompanhada de melhora clínica em pacientes com outras doenças eosinofílicas, como a asma eosinofílica grave.<sup>11</sup>

Em meio a isso, além da terapia já consolidada dos glicocorticoides nesses pacientes, a terapia imunossupressora adicional é vista como o segundo pilar do tratamento da vasculite necrosante. Deste modo, a terapia enfrenta limitações de ser estabelecida, por conta dos diferentes tempos de administração medicamentosa, a grande variação da taxa de remissão, e benefício clínico descrito. Diante dos fatos expostos, essa terapêutica é dotada de duas classes medicamentosas, os imunossupressores convencionais e os biológicos. Sendo assim, esta revisão de literatura tem como objetivo identificar a intervenção mais efetiva no tratamento adicional da SCS.

## **METODOLOGIA**

Trata-se um estudo de revisão integrativa com enfoque qualitativo a fim de analisar a terapia medicamentosa não-esteróide no tratamento da Síndrome de Churg-Strauss. A busca de literatura foi feita através dos portais de pesquisa National Library of Medicine (PubMed), Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Cochrane Library (Cochrane). Para realizar a pesquisa dos artigos foram utilizados os descritores “Churg-Strauss Syndrome”, “Treatment” e o operador booleano “AND”. Foram utilizados descritores em inglês buscados através da plataforma Descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

Posteriormente a pesquisa dos descritores, nas plataformas PubMed e BVS, foram selecionados como critérios de inclusão um período de dez anos (2012-2022), ensaios clínicos controlados e estudos observacionais. Já na plataforma Cochrane foram

pesquisados ensaios clínicos publicados nos últimos dez anos (2012-2022).

Os critérios de exclusão foram revisão sistemática, resumo, metanálise e artigos em outros idiomas diferentes do inglês. Também foram excluídos os artigos com fuga do tema proposto e artigos duplicados em plataformas diferentes.

## RESULTADOS

Foram encontrados 3.316 artigos, sendo 1907 do portal PubMed, 1313 da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e 96 artigos na Cochrane. Após aplicar os critérios de inclusão e exclusão, seis artigos foram selecionados no portal PubMed, nove na BVS, e um na plataforma Cochrane, resultando em 16 artigos conforme demonstrado na **Figura 1**.

Os 16 artigos selecionados foram avaliados e a partir de tal processo houve o desenvolvimento de uma tabela comparativa constituída por autor/ano de publicação, amostra, faixa etária, tratamento, tempo de tratamento, se houve benefício clínico observado no estudo e a taxa de remissão concedida pelo estudo, demonstrados nos **Quadros 1 e 2**.

Dos 16 artigos selecionados, é possível verificar que os estudos são realizados com um tamanho de amostra variável a depender do estudo, havendo estudos com nove participantes e estudos com 3496 participantes. A faixa etária apresenta uma variação grande, atingindo pacientes em maioria entre 40 e 60 anos de idade. Quanto ao tratamento, cinco estudos utilizaram Mepolizumabe, três utilizaram Rituximabe, três com Azatioprina, dois com Metotrexato, dois com Ciclofosfamida, dois com Leflunomida, um com Interferon- $\alpha$  e um com Imunoglobulina intravenosa (IV), tendo em vista que houveram estudos utilizando mais de um medicamento.

Quanto ao tempo de tratamento retratado, também houve uma grande variação, demonstrando períodos de seis meses a 76 meses de estudos. No que se refere ao benefício clínico obtido no estudo, quinze estudos se mostraram eficientes e apenas um estudo não demonstrou alguma melhora nos pacientes quanto a utilização dos medicamentos. Dentre os estudos selecionados, quatro deles não apresentaram taxa de remissão, e dentre os estudos que apresentaram, obteve-se uma oscilação entre 18,9 e 87% de taxa de remissão da doença.

Diante dos fatos descritos acima, as medicações encontradas como mais efetivas para o tratamento da síndrome de Churg-Strauss foram os biológicos, demonstrado através da taxa de remissão, do benefício clínico e do tempo de administração dos medicamentos, que indicou ser em média menor nessa classe. Posto isso, ambos medicamentos biológicos (Rituximabe e Mepolizumabe) apresentaram eficácia muito semelhante, contudo, o Mepolizumabe se destacou como favorito nos estudos revisados.

## DISCUSSÃO

O tratamento da GEPA é estratificado de acordo com o risco de mortalidade do

paciente e a gravidade dos sintomas da doença. Imunossupressores em combinação com glicocorticoides são administrados a pacientes com um ou mais preditores de mau prognóstico como cardiomiopatia clinicamente evidente, manifestações gastrointestinais graves, envolvimento do sistema nervoso central, insuficiência renal. Além disso, os imunossupressores também são necessários em casos com manifestações com risco de comprometimento de órgão ou vida, como neuropatia periférica grave ou hemorragia alveolar difusa. Em contraste, formas leves sem fator de mau prognóstico podem ser tratadas unicamente com glicocorticoides.<sup>26</sup>

Os resultados deste estudo mostraram que dos dezesseis artigos selecionados apenas dois não observaram benefício clínico, estes utilizando Azatioprina, sugerindo que esses pacientes não demonstraram melhora ou redução do uso de corticoides. Destaca-se que mais da metade dos pacientes desenvolveram EIARs (exacerbação isolada da asma/rinossinusite) que ocorreram a qualquer momento durante o seguimento e quase metade dos pacientes tiveram pelo menos uma recidiva de vasculite, com a grande maioria das recidivas ocorrendo nos primeiros dois anos após o diagnóstico da doença.<sup>17</sup> Assim sendo, não foi observado melhora significativa, visto que não preencheu a falha no tratamento, não alterou a taxa de recaída em comparação com glicocorticoides sozinhos, não diminuiu o uso de glicocorticoides e não melhorou o controle das manifestações de asma/rinossinusite.<sup>20</sup>

A população de pacientes estudados com a terapia de Imunoglobulina IV apresentou sintomas clínicos graves e refratários a terapias de GEPA, através de pacientes com doença cardíaca ou do trato gastrointestinal grave ou polineuropatia múltipla grave, sendo de utilização relevante em pacientes com imunodepressão. Foi relatado que o tratamento com Imunoglobulina IV melhorou a mononeurite múltipla ou a insuficiência cardíaca em pacientes com GEPA que não responderam à terapia combinada de corticoesteroides e Ciclofosfamida. Contudo, esse tratamento ainda indis põe de estudos suficientes que corroborem para evidências claras.<sup>25</sup>

O Interferon- $\alpha$  indicou ser um tratamento seguro e eficaz para a indução de remissão em pacientes com doença ativa e refratária. Após o uso bem sucedido para indução da remissão, a administração prolongada de Interferon- $\alpha$  foi apenas parcialmente eficaz para a manutenção da remissão. O espectro e as incidências de eventos adversos foram amplos e as recaídas foram frequentes, mas as recidivas com risco de vida e/ou de órgãos não se demonstraram muito presentes. No entanto, existem limitações em termos de evidências conclusivas e do tamanho da população a ser estudada.<sup>27</sup>

O uso do imunossupressor convencional Metotrexato demonstrou êxito no tratamento da SCS, para o uso em manutenção do tratamento da doença, realçando sua utilização em situações sem envolvimento orgânico crítico e de menor gravidade. Concomitante ao uso do MTX, geralmente é recomendado usar o ácido fólico, como usado na artrite reumatoide por exemplo. Da mesma forma, um controle severo do sedimento urinário e da função renal é imprescindível de forma a prever recidivas ou novos acometimentos renais.<sup>28</sup>

Em relação às diferentes indicações para manutenção da remissão com MTX e outras terapias imunossupressoras equivalentes, deve-se considerar a presença de doença concomitante, principalmente a função renal. O MTX e a Leflunomida demonstraram ser eficazes, mas o MTX não deve ser administrado abaixo de uma taxa de filtração glomerular de 50 mL/min para evitar o acúmulo de drogas. Portanto, a Leflunomida pode ser uma alternativa para insuficiência renal grave após indução de remissão, desde que o novo aparecimento ou agravamento de hipertensão arterial preexistente represente um problema de órgão-alvo.<sup>29</sup>

A adoção da terapia com Ciclosfosfamida é historicamente documentado pela literatura através da indução da remissão e melhora clínica nas manifestações graves da GEPA, no entanto, sua toxicidade promove variados efeitos adversos que não priorizam esse medicamento para manutenção da doença. Uma duração muito curta da administração de CYC foi associada a mais recaídas, o que justifica uma terapia mais prolongada. Curiosamente, pacientes com ANCA positivo apresentaram recidivas mais frequentes do que aqueles com anticorpo negativo.<sup>30</sup>

As informações sobre o potencial benefício clínico do Rituximabe para os pacientes com SCS estão atualmente limitadas a estudos e relatos de casos pouco evidentes. No geral, os resultados desses estudos apoiam o uso de Rituximabe para a GEPA refratária severa. Esta eficácia abrangeu sintomas de asma/rinossinusite e danos nos órgãos acometidos pela vasculite. Notadamente, a dose de corticoesteróide utilizada foi diminuída pela metade. Ainda assim, o Rituximabe se mostrou mais eficaz para pacientes com ANCA positivo, mas a negatividade do ANCA não excluiu o seu potencial benefício.<sup>31</sup>

As referências sobre o benefício clínico do Mepolizumabe para os pacientes com GEPA estão atualmente vinculados a estudos de grande evidência e clinicamente relevantes. Nos pacientes recidivantes ou refratários (independentemente do status de ANCA), o tratamento com Mepolizumabe resultou em uma redução na contagem de eosinófilos no sangue e em um tempo cumulativo mais longo para a remissão da doença, reduziu a taxa de recidiva e permitiu que os pacientes reduzissem o uso de corticosteróides.<sup>32</sup>

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo demonstrou resultados eficazes para a contribuição do tratamento da síndrome sistêmica necrotizante através dos imunossupressores biológicos, que se mostraram competentes em atingir a melhora clínica, a indução da remissão, e manutenção, além de diminuição do uso de corticoide associado. Considerando minimizar os diversos efeitos colaterais, os biológicos se mantêm como principal opção medicamentosa. Quanto a evidência na prática clínica, destaca-se o Mepolizumabe como preferido na terapia adicional da SCS.

É importante ressaltar que a constante evolução na busca para atingir novos

caminhos abre espaço para descobertas potenciais. Portanto, é preconizado que sejam produzidos novos estudos para avançar ainda mais na terapia de doenças multissistêmicas, a fim de determinar a melhor forma de abordar esses pacientes, com o intuito de integrar e aprimorar o tratamento dessas patologias.

## REFERÊNCIAS

1. Cottin V, Bel E, Bottero P, Dalhoff K, Humbert M, Lazor R, et al. Respiratory manifestations of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *European Respiratory Journal*. 2016 Nov 01;48(5):1429-41.
2. Gomes I, Girão A, Gomes J, Rebelo O, Jesus-Ribeiro J. Neurological impact of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Acta Neurologica Belgica*. 2021 Apr 27;122(1):123-8.
3. Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis & Rheumatology*. 2021 Aug 01;73(8):1366-83
4. Kataoka H, Tomita T, Kondo M, Mukai M. Presence of purpura is related to active inflammation in association with IL-5 in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology International*. 2021 Feb 01;41(2):449-54.
5. Vasandani N, Isaac M, Bajwa A, Sheehan M, Nugent E. A Surgical Presentation of Churg-Strauss Syndrome. *Cureus*. 2022 Apr 21;14(4):e24342.
6. Doubelt I, Pulezas N, Carette S, Pagnoux C. Efficacy of conventional immunosuppressants in relapsing or refractory eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: evidence from a Canadian single-centre cohort. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2020 Mar 09;38(2):171-5.
7. Monti S, Brandolino F, Milanese A, Xoxi B, Delvino P, Montecucco C. Novel Therapies for ANCA-associated Vasculitis. *Current rheumatology reports*. 2021 Apr 28;23(6):26-38.
8. Akiyama M, Kaneko Y, Takeuchi T. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A systematic literature review. *Autoimmunity Reviews*. Feb 2021;20(2):102737.
9. McClure M, Gopaluni S, Jayne D, Jones R. B cell therapy in ANCA-associated vasculitis: current and emerging treatment options. *Nature reviews Rheumatology*. 2018 Aug 14;10(14):580-91.
10. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis: The New England Journal of Medicine. 2010 Jul 15;363(3):221-32.
11. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA, et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *The New England Journal of Medicine*. 2017 May 18;376(20):1921-32.
12. Wu AC, McMahon PM, Welch E, McMahill-Walraven CN, Jamal-Allial A, Gallagher M, et al. Characteristics of new adult users of mepolizumab with asthma in the USA. *BMJ open respiratory research*. 2021 Nov 03;8(1):1-8.

13. Mustapha N, Barra L, Carette S, Cuthbertson D, Khalidi NA, Koenig CL, et al. Efficacy of leflunomide in the treatment of vasculitis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2021 Jun 29;39(2):114-8.
14. Ueno M, Miyagawa I, Nakano K, Iwata S, Hanami K, Fukuyo S et al. Effectiveness and safety of mepolizumab in combination with corticosteroids in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Arthritis Research & Therapy*. 2021 Mar 16;23(1):77-86.
15. Condreay LD, Parham LR, Qu XA, Steinfeld J, Wechsler ME, Raby BA, et al. Pharmacogenetic investigation of efficacy response to mepolizumab in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology international*. 2020 Aug 01;40(8):1301-07
16. Moura MC, Berti A, Keogh KA, Volcheck GW, Specks U, Baqir M. Asthma control in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis treated with rituximab. *Clinical Rheumatology*. 2020 May 01;39(5):1581-90.
17. Puéchal X, Pagnoux C, Baron G, Lifermann F, Geffray L, Quémeneur T, et al. Non-severe eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: long-term outcomes after remission-induction trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Dec 01;58(21):2107-16.
18. Steinfeld J, Bradford ES, Brown J, Mallett S, Yancey S W, Akuthota P, et al. Evaluation of clinical benefit from treatment with mepolizumab for patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019 Jun 01;143(6):2170-77.
19. Maritati F, Alberici F, Oliva E, Urban ML, Palmisano A, Santarsia F, et al. Methotrexate versus cyclophosphamide for remission maintenance in ANCA-associated vasculitis: A randomised trial. *PLoS One*. 2017 Oct 10;12(10):e0185880.
20. Puéchal X, Pagnoux C, Baron G, Quémeneur T, Néel A, Agard C, 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 & rheumatology (Hoboken, N.J.)*. 2017 Nov 01;69(11):2175-86.
21. Seeliger B, Förster M, Happe J, Forberg T, Moeser A, Neumann T, et al. Interferon- $\alpha$  for Induction and Maintenance of Remission in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: A Single-center Retrospective Observational Cohort Study. *The Journal of Rheumatology*. 2017 Jun 01;44(6):806-14.
22. Durel CA, Berthiller J, Caboni S, Jayne D, Ninet J, Hot A. Long-Term Followup of a Multicenter Cohort of 101 Patients With Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (Churg-Strauss). *Arthritis Care & Research*. 2016 Mar 01;68(3):374-87.
23. Mohammad AJ, Hot A, Arndt F, Moosig F, Guerry MJ, Amudala N, et al. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016 Feb 01;75(2):396-401.
24. Thiel J, Hässler F, Salzer U, Voll RE, Venhoff N. Rituximab in the treatment of refractory or relapsing eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome). *Arthritis Research & Therapy*. 2013 Sep 24;15(5):R133.



25. Tsurikisawa N, Saito H, Oshikata C, Tsuburai T, Akiyama K. High-dose intravenous immunoglobulin treatment increases regulatory T cells in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *The Journal of Rheumatology*. May 2012;39(5):1019-25.
26. Trivioli G, Terrier B, Vaglio A. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: understanding the disease and its management. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 May 1;59(Suppl 3):iii84-94.
27. Metzler C, Csernok E, Gross WL, Hellmich B. Interferon-alpha for maintenance of remission in Churg-Strauss syndrome: a long-term observational study. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2010 Jan-Feb;28(1 Suppl 57):24-30.
28. Reinhold-Keller E, de Groot K. Use of methotrexate in ANCA-associated vasculitides. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2010 Sep 9 (5 Suppl 61):S178-82.
29. Reinhold-Keller E. Diagnostics and therapy of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) associated vasculitides. *Current Pharmaceutical Design*. 2012;18(29):4537-41.
30. Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arène JP, Mouthon L, Le Guern V, et al. Churg-Strauss syndrome with poor-prognosis factors: A prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in forty-eight patients. *Arthritis & Rheumatology*. 2007 May 15;57(4):686-93.
31. Raffray L, Guillevin L. Treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: A Review. *Drugs*. 2018 Jun;78(8):809-21.
32. Pavord ID, Bel EH, Bourdin A, Chan R, Han JK, Keene ON, et al. From DREAM to REALITI-A and beyond: Mepolizumab for the treatment of eosinophil-driven diseases. *Allergy*. 2022 Mar;77(3):778-97.

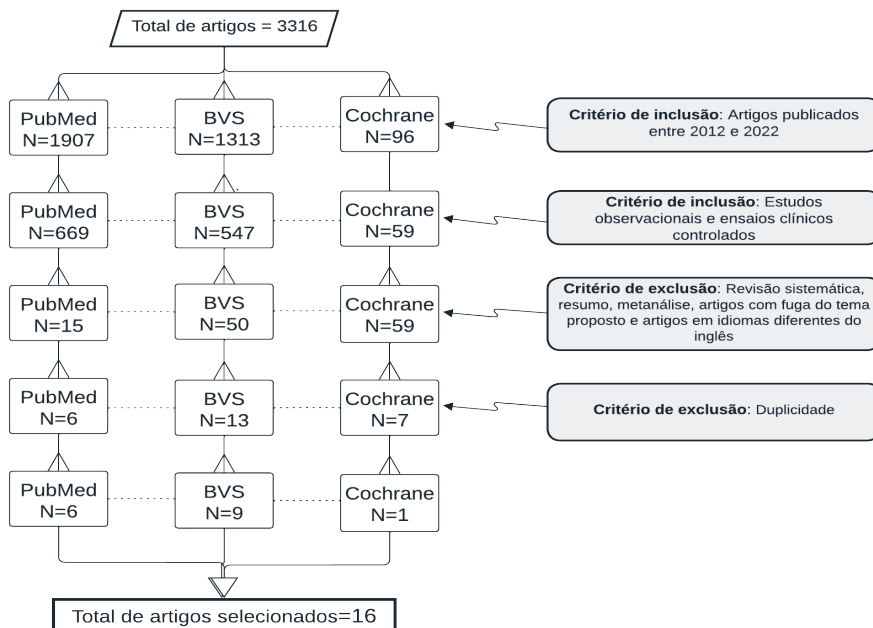


Figura 1: Fluxograma de caracterização e triagem dos artigos selecionados.

Fonte: Autores (2022)

Autor/Ano	Amostra	Faixa etária (anos)	Tratamento
Wu, et al. (2021)	n=3496	54,2 idade média	Mepolizumabe
Mustapha, et al. (2021)	n=12	48 idade média	Leflunomida
Ueno, et al. (2021)	n=16	61,5 idade média	Mepolizumabe
Condreay, et al. (2020)	n=61	49,4 idade média	Mepolizumabe
Doubelt, et al. (2020)	n=24	47,7 idade média	Metotrexato (15), Azatioprina (8) e Leflunomida (1)
Moura, et al. (2020)	n=17	53 idade média	Rituximabe
Puéchal, et al. (2019)	n=25	53,1 idade média	Azatioprina
Steinfeld, et al. (2018)	n=68	48,5 idade média	Mepolizumabe
Maritati, et al. (2017)	n=30	54 idade média	Ciclofosfamida (13) e Metotrexato (17)
Puéchal, et al. (2017)	n=25	53,7 idade média	Azatioprina
Seeliger, et al. (2017)	n=30	51 idade média	Interferon- $\alpha$
Wechsler, et al. (2017)	n=68	>18 anos	Mepolizumabe
Durel, et al. (2016)	n=45	49,2 idade média	Ciclofosfamida
Mohammad, et al. (2016)	n=41	54 idade média	Rituximabe

Thiel, et al. (2013)	n=9	45 idade média	Rituximabe
Tsurikisawa, et al. (2012)	n=22	65,3 idade média	Imunoglobulina IV

Quadro 1: Caracterização dos artigos conforme autor, ano, amostra, faixa etária e tratamento.

\*MTX: Metotrexato; CYC: Ciclofosfamida; IV: intravenosa. **Fonte:** Autores (2022)

Autor/Ano	Tempo de tratamento (meses)	Benefício clínico	Taxa de remissão
Wu, et al. (2021)	12	Obteve melhora	-
Mustapha, et al. (2021)	6	Obteve melhora	33%
Ueno, et al. (2021)	12	Obteve melhora	75%
Condreay, et al. (2020)	12	Obteve melhora	-
Doubelt, et al. (2020)	12	Obteve melhora	50%
Moura, et al. (2020)	12	Obteve melhora	70,5%
Puéchal, et al. (2019)	24	Não obteve melhora	48%
Steinfeld, et al. (2018)	12	Obteve melhora	78 a 87%
Maritati, et al. (2017)	24	Obteve melhora	CYC (77%) e MTX (82%)
Puéchal, et al. (2017)	24	Não obteve melhora	48%
Seeliger, et al. (2017)	6	Obteve melhora	53% completa e 30% parcial
Wechsler, et al. (2017)	12	Obteve melhora	24%
Durel, et al. (2016)	36 e 72	Obteve melhora	79,6 e 18,9%
Mohammad, et al. (2016)	12	Obteve melhora	49%
Thiel, et al. (2013)	9 (7), 13 (1) e 19 (1)	Obteve melhora	-
Tsurikisawa, et al. (2012)	24	Obteve melhora	-

Quadro 2: Caracterização dos artigos conforme autor, ano, tempo de tratamento, benefício clínico e taxa de remissão.

Fonte: Autores (2022)