



CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIFACIG

GRANULOMATOSE COM POLIANGIITE E SUAS COMPLICAÇÕES

Ana Paula Caçador Légora

MANHUAÇU / MINAS GERAIS

2022

ANA PAULA CAÇADOR LÉGORA

GRANULOMATOSE COM POLIANGIITE E SUAS COMPLICAÇÕES

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado no Curso Superior de
Medicina do Centro Universitário
UNIFACIG, como requisito parcial à
obtenção do título de Médico.

Área de concentração: Ciência da saúde -
Reumatologia
Orientadora: Elis Campos Mol.

MANHUAÇU / MINAS GERAIS

2022

ANA PAULA CAÇADOR LÉGORA

GRANULOMATOSE COM POLIANGIITE E SUAS COMPLICAÇÕES

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado no Curso Superior de
Medicina do Centro Universitário
UNIFACIG, como requisito parcial à
obtenção do título de Médico.

Área de concentração: Ciência da saúde -
Reumatologia.
Orientadora: Elis Campos Mol.

Banca examinadora:

Dia de aprovação: 07 de Julho de 2022.

Elis Campos Mol – Centro Universitário UniFACIG (Orientadora).

Thiara Guimarães Heleno de Oliveira Pôncio – Centro Universitário
UniFACIG (Banca Examinadora).

Cecilia Sanglard– Centro Universitário UniFACIG (Banca Examinadora).

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	05
2. METODOLOGIA	06
3. RESULTADOS	07
4. DISCUSSÃO.....	09
5. CONCLUSÃO	14
6. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA	15

GRANULOMATOSE COM POLIANGIITE E SUAS COMPLICAÇÕES

Ana Paula Caçador Légora
Elis Campos Mol

**Curso: Medicina Período: 11º Área de Pesquisa: Ciência da Saúde -
Reumatologia**

Resumo: A granulomatose com poliangiite é uma doença que afeta os anticorpos que agem contra o citoplasma de neutrófilos, causando inflamações nos pequenos vasos sanguíneos que estão presentes em vários órgãos. Com isso, a doença afeta o funcionamento de vários sistemas do corpo humano, com rápida evolução. No entanto, o diagnóstico precoce pode evoluir para o desaparecimento dos sintomas. O objetivo do presente estudo foi identificar as complicações associadas a GPA, bem como os protocolos de tratamento adotados. Como metodologia, foi adotada a revisão integrativa de literatura. Os resultados indicam que as complicações são diversas e associadas ao tipo de medicamento utilizado no tratamento e às condições clínicas do paciente. Foram identificadas doenças que afetam os pulmões, a função cardíaca e o funcionamento gastroesofágico dos pacientes. Algumas manifestações não tiveram um desfecho de cura, tendo em vista a escassez de estudos que forneçam indicações a respeito de tratamentos recomendados para as diferentes complicações possíveis. Conclui-se que é necessário avançar na pesquisa a respeito das complicações associadas à doença, bem como na construção de protocolos de tratamento específicos.

Palavras-chave: Granulomatose com poliangiite. Complicações. Revisão de Literatura.

ABSTRACT

Granulomatosis with polyangiitis is a disease that affects antibodies that act against the cytoplasm of neutrophils, causing inflammation in the small blood vessels that are represented in various organs. With this, the disease affects the functioning of several systems of the human body, with rapid evolution. However, early diagnosis can lead to the disappearance of symptoms. The aim of the present study was to identify the complications associated with GPA, as well as the treatment protocols adopted. As a methodology, an integrative literature review was adopted. The results indicate that the complications are diverse and associated with the type of medication used in the treatment and the patient's clinical conditions. Diseases that affect the lungs, heart function and gastroesophageal function of patients have been identified. Some manifestations did not have a curable outcome, given the scarcity of studies that provide indications regarding recommended treatments for the different possible complications. It is concluded that it is necessary to advance in research regarding the complications associated with the disease, as well as in the construction of specific treatment protocols.

Keywords: Granulomatosis with polyangitis. Complications. Literature review.

1. INTRODUÇÃO

Esta pesquisa tem o objetivo geral de caracterizar a granulomatose com poliangiite (GPA) e os protocolos clínicos para tratamento. Os objetivos específicos são definir granulomatose de Wegener, apresentar sua etimologia e investigar os principais protocolos clínicos de tratamento existentes para a doença. Busca-se responder a problemática: existem protocolos clínicos para diagnóstico e tratamento da granulomatose de Wegener?

A granulomatose com poliangiite (Doença de Wegener) é uma vasculite sistêmica que provoca inflamação nos vasos sanguíneos. Trata-se de um tipo de vasculite relacionada a anticorpos que se movimentam contra o citoplasma de neutrófilos. A doença afeta pequenos vasos sanguíneos existentes em diferentes órgãos do corpo humano (SANTANA et al., 2019).

A prevalência de granulomatose com poliangiite é de 3 casos para cada 100.000 pessoas em todo o mundo, sendo considerada uma doença de baixa prevalência. Não existem estudos relacionados à prevalência da granulomatose na população brasileira. Na população mundial, não existem diferenças na prevalência entre gênero e a faixa etária com maior acometimento é a de indivíduos adultos, com idade superior aos 40 anos (GOZZANO; GOZZANO; GOZZANO, 2020).

A granulomatose com poliangiite é uma doença que, se não for tratada, pode ter consequências graves, devido a danos em determinados órgãos, como rins, pulmões, intestinos ou coração. No entanto, se a doença for diagnosticada no início, o tratamento adequado permite o desaparecimento das manifestações da doença na maioria dos casos (GOZZANO; GOZZANO; GOZZANO, 2020).

O diagnóstico de granulomatose com poliangiite é muitas vezes difícil porque as manifestações iniciais são muitas vezes pouco específicas, em particular as manifestações otorrinolaringológicas que podem preceder em muitos anos o aparecimento das outras crises da doença. É a associação de manifestações clínicas sugestivas e os resultados de exames complementares (exames de sangue, exames de urina, exames de imagem, biópsias) que levam o médico a obter o diagnóstico e a encaminhar os pacientes para um centro especializado mediante à gravidade da doença e escolher o tratamento mais adequado (GOZZANO; GOZZANO; GOZZANO, 2020).

Os fatores de risco para a granulomatose ainda não foram identificados, mas sabe-se que a doença está associada a disfunções no sistema imunológico. Pesquisas indicam a origem genética da granulomatose e foram relatadas associações entre a doença e fatores ambientais como a exposição a produtos tóxicos (RODRIGUES et al., 2020).

No entanto, não existem evidências científicas suficientes para estabelecer um consenso a respeito da doença. Nesse contexto, é importante que sejam realizadas pesquisas sistemáticas que possam reunir as evidências mais recentes a respeito da granulomatose de Wegener, para que sejam construídos subsídios que orientem os profissionais no atendimento clínico ao paciente acometido pela doença.

Nesse sentido, a presente pesquisa é relevante na medida em que aborda uma temática pouco discutida na literatura acadêmica recente, contribuindo a atualização de informações relevantes a respeito da temática.

2. METODOLOGIA

Optou-se por uma revisão narrativa da literatura, cujo objetivo é reunir e sintetizar resultados anteriores, a fim de elaborar uma explicação abrangente de um fenômeno específico. Assim, as conclusões são estabelecidas mediante a avaliação crítica de diferentes abordagens metodológicas. De acordo com Souza; Silva; Carvalho (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

As etapas que conduziram esta revisão narrativa foram: elaboração da questão norteadora; definição das bases de dados e estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos/amostragem ou busca na literatura; definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa; interpretação dos resultados e, por último, apresentação da revisão/síntese do conhecimento.

Os artigos foram identificados por busca bibliográfica realizada no período de março a maio de 2022, nas seguintes bases de dados: Scielo (Scientific Electronic Library Online); Redalyc (Rede de Revistas Científicas da América Latina e Caribe, Espanha e Portugal), LILACS e BVS.

Foram selecionados estudos em português, inglês e espanhol, artigos completos que estavam relacionados ao tema desta revisão sistemática e que foram indexados nos referidos bancos de dados entre os anos de 2012 e 2022. A análise e

síntese dos artigos selecionados foram realizadas de forma descritiva, objetivando reunir o conhecimento produzido sobre o tema proposto.

Para a seleção e análise dos artigos foram utilizados os seguintes critérios: artigos em idioma português, inglês e espanhol, relatos de experiência, artigos que abordem protocolos clínicos e ferramentas de diagnóstico e citassem ao menos 2 descritores no resumo, artigos publicados entre os anos de 2012 e 2022, artigos indexados nas bases de dados indicadas, artigos disponíveis na íntegra e artigos de acesso gratuito.

Foram excluídas resenhas, resumos de teses, dissertações e monografias, livros, publicações anteriores ao período definido para a pesquisa e revisões de literatura. Os artigos foram organizados em quadros, apresentando os principais dados dos artigos selecionados, contendo: título da pesquisa; nome do autor; ano de publicação; objetivos; resultados e conclusões.

Após a leitura dos resumos e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram definidos os artigos utilizados na discussão dos resultados. Tais artigos foram discutidos entre si, de modo a reunir evidências científicas atuais relacionadas ao tema.

3. RESULTADOS

Após a aplicação dos critérios de busca, inclusão e exclusão, foram selecionados 10 artigos, dos quais todos são relatos de caso clínico. Por meio da leitura inicial foi possível verificar que a granulomatose é caracterizada por diferentes tipos de complicações, de modo que os estudos são diversificados em suas temáticas. O quadro 1 sintetiza os artigos encontrados, bem como as metodologias adotadas e as conclusões.

Quadro 1 – Artigos selecionados

Ano	Autor	Título	Características do paciente	Conclusão
2018	Peters, James et al.	Severe localised granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) manifesting with extensive cranial nerve palsies and cranial diabetes insipidus: a case report and literature review	Paciente de 32 anos que teve como complicação a diabetes insípido cranial	Nesses casos, a imunossupressão de indução intensiva é necessária.
2013	Ohta, Nobu et al.	Aortic aneurysm rupture as a rare complication of granulomatosis with polyangiitis: a case report	Homem japonês de 38 anos que desenvolveu uma ruptura de aneurisma da aorta 22 anos após o início da doença.	Recomendações e consideração de envolvimento aórtico devem ser lembradas no acompanhamento cuidadoso a longo prazo da granulomatose com poliangiite.
2012	Perez, Álvaro José	Abscess rare complication of Wegener's granulomatosis: report of three cases.	Três casos de pacientes com lesões pulmonares	É importante e útil o uso da radiografia convencional e da tomografia computadorizada (TC) para o diagnóstico desta doença e suas complicações.
2021	Eldaabossi, Salfwat et al.	Chronic Pulmonary Aspergillosis and Type 2 Diabetes Mellitus Complicating Granulomatosis with Polyangiitis in an Adult Saudi Male: A Case Report	Homem de 28 anos da Arábia Saudita foi diagnosticado com GPA.	As características clínicas e radiológicas da GPA são semelhantes às da tuberculose pulmonar, aspergilose pulmonar crônica e câncer de pulmão.
2019	Iawbu, Jun et al.	Sigmoid colon perforation in the patient with granulomatosis with polyangiitis	Tratamento de um homem de 40 anos com terapia com anticorpo anti-cluster de diferenciação 20 (rituximabe)	Embora o envolvimento gastrointestinal seja raro na GPA, complicações graves requerem intervenção cirúrgica

2020	Czaplińska, Monica et al.	Cardiac involvement as a fatal complication of granulomatosis with polyangiitis	Paciente de 40 anos com complicações cardíacas	Faltam diretrizes para a detecção e manejo do envolvimento cardíaco na GPA, e mais pesquisas nessa área são necessárias.
2012	Maranhão, André Souza	Mastoidite e paralisia facial como manifestações iniciais de Granulomatose de Wegener	Descrever três casos confirmados de GW que apresentaram inicialmente mastoidite e evoluíram com paralisia facial periférica (PFP)	Complicações de otites médias agudas (mastoidite e PFP) refratárias as terapêuticas habituais impõem a investigação de doenças associadas

4. DISCUSSÃO

A granulomatose é uma doença rara, que afeta clinicamente os pacientes de maneiras diversas, de modo que não existem muitos estudos populacionais ou de coorte e randomizados a respeito da doença. Os estudos, em geral são relatos de caso.

Os resultados apresentam diferentes tipos de complicações associadas à granulomatose. Com isso, não foi possível comparar os tratamentos adotados. Os tratamentos também não correspondem a protocolos clínicos, na medida em que alguns relatos não tiveram eficiência. Destaca-se que relatos de experiência não são considerados, individualmente, como evidências que possam orientar a prática clínica. Nos casos identificados, os relatos consistiram sobretudo em testes de medicações, tendo em vista que os efeitos da granulomatose na imunidade do paciente geram inúmeras complicações associadas. Os remédios, em geral esteroides e corticoides, podem ser eles mesmos responsáveis por complicações, como aquelas que ocorrem no sistema digestório. No entanto, alguns relatos permitem identificar complicações raras, comuns, bem como fármacos que apoiaram o tratamento a oferecerem melhora significativa do paciente. O quadro 2 sintetiza os achados de acordo com o tipo de complicação, tratamento aplicado e frequência deste tipo de complicação de acordo com a literatura.

Quadro 2 – Caracterização das complicações relatadas

AUTOR	COMPLICAÇÃO	TRATAMENTO	FREQUÊNCIA
Peters et al. (2018)	Hipopituitarismo	Alta dose de esteroide associado a ciclofosfamida e rituximabe.	Raro
Peters et al. (2018)	Diabetes insipidus	Desmopressina	Comum
Ohta (2013)	Ruptura de aneurisma de aorta	Cirurgia com enxerto e J e aplicação diária de 15 mg de prednisolona	Raro
Perez (2012)	Lesões pulmonares	15 mg diárias de prednisolona	Comum
Perez (2012)	Abscesso peri-esofágico	Sem tratamento eficiente relatado	Raro
Eldabossi (2021)	Aspergilose pulmonar crônica	Sem tratamento eficiente relatado	Raro
Iwabu et al. (2019)	Perfuração do cólon sigmoide associada	Ressecção de 23 cm de cólon sigmóide e reto com formação de colostomia	Raro
Czaplińska (2020)	Pericardite	Sem tratamento eficiente relatado	Raro
Maranhão et al. (2012)	Otalgia	Deflazacorte e ciclofosfamida	Frequente
Maranhão et al. (2012)	Otomastoidite aguda	Ciclofosfamida 100mg/dia e prednisona 70mg/dia	Frequente
Maranhão et al. (2012)	Otorreia e Otalgia	Sem tratamento eficiente relatado	Frequente

Verifica-se que o desfecho de alguns casos foi o óbito ou a ineficácia do tratamento. Tais contextos estão associados às múltiplas complicações existentes em relação a GPA, bem como ao quadro clínico dos pacientes e a rápida evolução da doença. Além disso, considerando o fato de a GPA ser uma doença rara, existem dificuldades relacionadas ao diagnóstico. Os estudos relatados são consensuais em

indicar a tomografia computadorizada como importante ferramenta de apoio ao diagnóstico da doença.

Peters et al. (2018) apresentaram um caso no qual uma mulher britânica, branca, de 32 anos, com granulomatose grave apresentou paralisia progressiva dos nervos cranianos e disfunção pituitária. Ela relatou perda auditiva, cujo diagnóstico foi confirmado pela equipe clínica. A paciente foi submetida ao tratamento otorrinolaringológico com metotrexato, que não apresentou eficácia. Houve complicações e ela desenvolveu síndrome do seio cavernoso, paralisia do nervo facial, síndrome de Collet-Sicard e diabetes insípido cranial. A diabetes esteve associada à infiltração hipofisária. O contexto clínico da paciente demandou alimentação por meio de sonda nasogástrica. O tratamento recomendado incluiu corticosteroide, ciclofosfamida e rituximabe. Foi aplicado 25 mg de metotrexato e 60mg de prednisolona, diariamente. Após algumas semanas, a prednisolona foi reduzida para 10mg. O tratamento durou 6 meses. No entanto, a redução da medicação implicou em uma piora na paciente, caracterizada por cefaleia, náusea e disfagia para todo tipo de alimentação.

Após um ano, sem sucesso com os tratamentos e com o estado de saúde da paciente com grave deterioração, foi diagnosticado quadro infeccioso grave. A tomografia indicou anormalidades no tecido mole. Novamente, a paciente recebeu tratamento com rituximabe de 1 g, com doses aplicadas a cada duas semanas. Houve substituição de metotrexato por Azatioprina e aplicação de metilprednisolona intravenosa de 500 mg associada a prednisolona de 30 mg. A paciente teve melhora significativa e recebeu alta. No entanto, retornou ao hospital com agravamento da condição clínica após 10 dias. Os autores identificaram que metotrexato não é eficaz no tratamento do quadro clínico com complicações associadas a envolvimento pituitário. A recuperação da paciente ocorreu somente após o tratamento contínuo com alta dose de esteroide associado a ciclofosfamida e rituximabe.

Ohta (2013) relataram o caso de paciente cuja complicação resultou em ruptura de aneurisma de aorta. O paciente foi um homem japonês de 38 anos e os autores relataram o caso como o primeiro para o qual tal complicação recebeu um tratamento com resultados eficazes. O paciente teve o diagnóstico da granulomatose 22 anos antes do estudo. O seu tratamento convencional foi com a aplicação de 15 mg de prednisolona, diariamente. Os resultados da tomografia computadorizada (TC) indicaram um alargamento da aorta torácica, com borda hipodensa e ruptura de

aneurisma dissecado. Foi realizada uma cirurgia de emergência na qual foi inserido um enxerto em J. Após 21 dias, o paciente recebeu alta e o tratamento continuou com a aplicação diária de 15 mg de prednisolona.

Perez (2012) relataram o caso de três pacientes com lesões pulmonares associadas a complicações no quadro de granulomatose. A administração de 1mg por dia de prednisona foi eficiente na melhoria parcial dos sintomas. No entanto, no caso de um paciente que suspendeu espontaneamente a medicação, houve complicações que resultaram em lesão nodular no tórax, de modo que os efeitos do prednisolona são eficazes quando o uso é contínuo.

Eldabossi (2021) identificaram um paciente cuja complicação associada a granulomatose foi a aspergilose pulmonar crônica (APC), uma infecção fúngica significativamente letal. O tratamento recomendado para aspergilose inclui voriconazol e itraconazol. No caso do paciente, que também possuía a granulomatose, o tratamento foi realizado com aplicação de prednisolona 20 mg ao dia e voriconazol 200 mg três vezes ao dia, associados a azatioprina 100 mg por dia e trimetoprima e sulfametoxazol 480 mg ao dia. Embora o quadro tenha se estabilizado por um tempo, ocorreram complicações gastroesofágicas, sem identificação de uma terapia recomendada para o caso. No entanto, os autores indicam que a aspergilose pulmonar é uma doença que, quando associada a granulomatose, pode provocar sérias complicações para o paciente. O seu diagnóstico é difícil de ser realizado, na medida em que as características nos exames radiológicos são semelhantes a aquelas apresentadas em cânceres e na tuberculose. Não houve melhora significativa do paciente durante o tratamento.

Iwabu et al. (2019) discutem a terapia adotada no tratamento de um paciente de 40 anos com perfuração do cólon sigmoide associada a GPA. Trata-se, segundo os autores, de uma ocorrência rara associada a GPA, mas que deve ser considerada durante a análise do paciente. Os autores identificaram associação entre a complicação e a administração de rituximabe, fármaco usualmente utilizado para o tratamento da GPA. Nesse sentido, recomendam que os pacientes, após certo período de utilização deste medicamento, sejam submetidos a exames gastroesofágicos. Após a realização da cirurgia, foram mantidos os tratamentos com 15mg diária de prednisolona e com rituximabe.

Czaplińska (2020) relatou um caso no qual um paciente foi identificado com pericardite, como consequência da GPA. Embora doenças cardíacas sejam raras

como complicações associadas a GPA, a pericardite, entre essas doenças, é a mais comum. Entre os pacientes com GPA que apresentam complicações cardíacas, 50% são de pericardite. Embora sejam considerados raros, Czaplińska (2020) acreditam que os casos possam ser subnotificados. O paciente foi submetido a 7 trocas de plasma terapêuticas, associadas a 3 infusões semanais de rituximabe (375 mg/m²), vindo a óbito, em função de um bloqueio atrioventricular. O autor admite que não existem protocolos para o tratamento deste tipo de quadro associado a GPA, de modo que a equipe não possuía referências a respeito dos modos mais eficazes de condução do caso.

Maranhão et al. (2012) relataram 3 casos no quais os pacientes apresentaram otalgia, associada a complicações da Granulomatose. O tratamento com deflazacorte e ciclofosfamida foi eficiente na recuperação parcial da função auditiva, bem como no controle do processo inflamatório, no caso da paciente com processo inflamatório avançado na orelha. O paciente com otomastoidite aguda foi tratado com ciclofosfamida 100mg/dia e prednisona 70mg/dia. A paciente com otorreia e otalgia intensas não obteve sucesso em nenhum tratamento, com piora do quadro.

5.CONCLUSÃO

As complicações identificadas neste estudo, relacionadas à GPA incluíram doenças gastroesofágicas, pulmonares, diabetes, hipopituitarismo e doenças otorrinolaringológicas. Os resultados indicam que diversas complicações são verificadas em pacientes com quadros de GPA. Em geral, 90% desses pacientes vêm a óbito no período de dois a três anos após o diagnóstico, dada a amplitude de complicações e efeitos adversos provocados pelos fármacos utilizados no tratamento.

Um dos estudos revisados nesta pesquisa indicou que o rituximabe está associado a complicações gastroesofágicas. No entanto, os efeitos adversos dos fármacos utilizados no tratamento são diversificados e contribuem com o surgimento de comorbidades. A aplicação diária de prednisolona foi relatada em todos os estudos, em consequência de seus efeitos positivos no tratamento das infecções pulmonares, que são as complicações mais frequentes associadas a GPA.

Dada a diversidade de comorbidades associadas à GPA, não existem protocolos de tratamento da doença. No entanto, há consenso em relação aos efeitos positivos da tomografia computadorizada no seu diagnóstico.

6.REFERÊNCIAS

CZAPLIŃSKA M., et al. Cardiac involvement as a fatal complication of granulomatosis with polyangiitis. **Pol Arch Intern Med.** 2021; 131, p. 73-74.

ELDAABOSSI S. et al. Chronic Pulmonary Aspergillosis and Type 2 Diabetes Mellitus Complicating Granulomatosis with Polyangiitis in an Adult Saudi Male: A Case Report. **Int Med Case Rep J.** 2021, p. 829-837.

GOZZANO, Maria Carolina Coelho; GOZZANO, Beatriz Coelho; GOZZANO, José Otávio Alquezar Gozzano. Granuloma anular localizado. **BWS Journal.** 2020 Julho; 3, e200700112: 1-7.

IWABU, J. et al. Sigmoid colon perforation in the patient with granulomatosis with polyangiitis. **Surg Case Rep** 5, 2019, 87-93.

MARANHÃO, André Souza de Albuquerque et al. Mastoidite e paralisia facial como manifestações iniciais de Granulomatose de Wegener. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology [online].** 2012, v. 78, n. 2 [Acessado 1 Maio 2022] , pp. 80-86.

OHTA, N., WAKI, T., FUKASE, S. et al. Aortic aneurysm rupture as a rare complication of granulomatosis with polyangiitis: a case report. **J Med Case Reports** 7, 2013, 202-210.

PEREZ, Álvaro José et al . Abscesos como complicación infrecuente de la granulomatosis de Wegener: descripción de tres casos. **Rev.Colomb.Reumatol.**, Bogotá , v. 19, n. 3, p. 172-182, July 2012 .

PETERS, J.E., GUPTA, V., SAEED, I.T. et al. Severe localised granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) manifesting with extensive cranial nerve palsies and cranial diabetes insipidus: a case report and literature review. **BMC Neurol** 18, 2018, 59-66.

RODRIGUES, Carlos Ewerton Maia et al. Prevalência das manifestações clínicas iniciais da granulomatose de Wegener no Brasil: relato de seis casos e revisão da literatura. **Revista Brasileira de Reumatologia [online].** 2010, v. 50, n. 2 [Acessado 15 Fevereiro 2022], pp. 150-157.

SANTANA, L. F. et al. (2019). Granulomatose com poliangiite: atualização do diagnóstico ao tratamento. **Revista De Medicina**, 98(3), 208-215.

SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, Michelly Dias da; CARVALHO, Rachel de. Integrative review: what is it? How to do it?. **Einstein (São Paulo) [online].** 2010, v. 8, n. 1 [Acessado 15 Fevereiro 2022] , pp. 102-106.