

GRANULOMATOSE COM POLIANGEÍTE: RELATO DE UM CASO EM PACIENTE JOVEM COM APRESENTAÇÃO GRAVE

GRANULOMATOSIS WITH POLYANGELITIS: A CASE REPORT IN A YOUNG PATIENT WITH SEVERE PRESENTATION

LUIZ HENRIQUE ITIMURA¹, LUCAS ALEXANDRE DE MELLO GOLDIN^{2*}, OSVALDO PEDROSO JÚNIOR³, SÔNIA ELOISA CONFORTIN⁴, ROBERTO FREDERICO KOCH⁵, ADÉLIA MARIA DOS SANTOS REBELATO⁶

1. Médico Residente do Programa de Residência Médica em Clínica Médica do HONPAR – Hospital Norte Paranaense; 2. Médico, Preceptor do Programa de Residência Médica em Clínica Médica do HONPAR – Hospital Norte Paranaense, Mestrando em Bioética pela PUCPR - Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Médico Especialista em Nefrologia e Clínica Médica; 3. Médico, Preceptor do Programa de Residência Médica em Clínica Médica do HONPAR – Hospital Norte Paranaense, Médico Especialista em Nefrologia e Medicina Intensiva; 4. Médica, Coordenadora do Programa de Residência Médica em Clínica Médica do HONPAR – Hospital Norte Paranaense, Mestranda em Bioética pela PUCPR – Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Médica Especialista em Clínica Médica; 5. Médico, Preceptor do Programa de Residência Médica em Cirurgia Geral do HONPAR - Hospital Norte Paranaense, Mestre em Bioética pela PUCPR - Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Médico Especialista em Cirurgia Geral e Medicina Intensiva; 6. Mestre em Bioética pela PUCPR - Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Enfermeira Especialista em Ensino e Pesquisa e Auditoria em Saúde.

* Rodovia PR-218, km 01, Araçongas, Paraná, Brasil. CEP: 86702-420. residenciamedica02@honpar.com.br

Recebido em 09/12/2022. Aceito para publicação em 02/01/2023

RESUMO

A Granulomatose com Poliangeíte, popularmente conhecida como Granulomatose de Wegener é uma enfermidade rara e autoimune que gera reação inflamatória nas paredes vasculares e modificações nas paredes dos vasos sanguíneos. O transtorno afeta criticamente vasos dos rins, pulmões e vias respiratórias. Em grande parte dos casos, a doença atinge pacientes com idade avançada e predomínio pelo sexo masculino, tornando-se raro os casos de pacientes pediátricos e do sexo feminino. Os sintomas clínicos são inespecíficos e não apresentam um exame padrão ouro e/ou manifestação patognomônica para o diagnóstico da patologia. Este trabalho consiste no relato de caso de uma paciente jovem, com 15 anos de idade, com histórico de asma sem tratamento no momento e sem outras patologias prévias, com sintomas e resultados de exames compatíveis com uma Glomerulonefrite Rapidamente Progressiva Associada ao ANCA que evoluiu com desfecho fatal precoce. Tratando-se de doença incomum, caso atípico aos casos descritos e conter poucos registros, destaca-se a importância de narrar e argumentar sobre este relato de caso e a contribuição do mesmo para a literatura, visando à importância de um diagnóstico precoce, com a finalidade de estabelecer o tratamento propício.

PALAVRAS-CHAVE: Granulomatose com Poliangeíte, Glomerulonefrite, ANCA, Vaculite e Proteinase 3.

ABSTRACT

Granulomatosis with Polyangiitis, popularly known as Wegener's Granulomatosis is a rare and autoimmune disease that generates an inflammatory reaction in vascular walls and changes in blood vessel walls. The disorder critically affects vessels in the kidneys, lungs, and airways. In most cases, the disease affects patients with advanced age and male predominance, making it rare for pediatric and female patients. Clinical symptoms are nonspecific and do not present a gold standard exam and/or pathognomonic

manifestation for the diagnosis of the pathology. This paper consists of the case report of a young patient, 15 years old, with a history of untreated asthma now and without other previous pathologies, with symptoms and test results compatible with a Rapidly Progressive Glomerulonephritis Associated with ANCA that evolved with early fatal outcome. As it is an uncommon disease, an atypical case to the cases described and containing few records, the importance of narrating and arguing about this case report and its contribution to the literature is highlighted, aiming at the importance of an early diagnosis, with the purpose of establishing the appropriate treatment.

KEYWORDS: Granulomatosis with Polyangiitis, Glomerulonephritis, ANCA, Vasculitis and Proteinase 3.

1. INTRODUÇÃO

A granulomatose com poliangeíte, popularmente conhecida como Granulomatose de Wegener, foi descrita em 1939, quando Heinz Klinger relatou o caso de um enfermo, em 1931, que morreu posteriormente a uma insuficiência renal. O enfermo apresentava acometimento renal e de vias aéreas superiores. Em setembro de 1936, o patologista alemão Friedrich Wegener, descreveu um caso similar. Já no ano de 1939, relatou o início de casos da doença que ficaria afamada como Granulomatose de Wegener (GW).

Em um extenso período da medicina, a doença ficou conhecida como Granulomatose de Wegener, tendo como referência o cientista alemão. Todavia, há a história de que o patologista havia se relacionado com o nazismo. Perante o exposto, o reconhecimento e as considerações de Wegener passaram por diversas análises e, estima-se, portanto, uma distinta

predisposição de nominata para tal doença, com expressões como Granulomatose com Poliangeíte e Poliangeíte Granulomatosa.

A Granulomatose com Poliangeíte é uma enfermidade rara e autoimune que gera reação inflamatória nas paredes vasculares. Esta doença gera modificações nas paredes dos vasos sanguíneos e o transtorno afeta criticamente vasos dos rins, pulmões e vias respiratórias, diminuindo assim a corrente sanguínea para os órgãos e causando sérios danos como a inflamação dos tecidos, definindo-se como um modo de vasculite autoimune relacionada a danos sistêmicos, onde originou sua definição.

A patogênese da Granulomatose com Poliangeíte é desconhecida. Vários fatores influenciam a evolução da doença. Como o que se sabe sobre ela é bem escasso e em vários aspectos aparentam estar associados com o progresso da doença, sendo ambientais, medicamentosos, infecciosos e genéticos.

Os danos nos tecidos ocorrem através de uma inflamação granulomatosa de vias aéreas, ativação de anticorpos anticitoplasma de neutrófilos que apresentam proteínas citoplasmáticas proteinase 3 (PR3) e mieloperoxidase (MPO) na membrana plasmática. Essas proteínas associam-se com os autoanticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) circulantes

tendo em conta à degranulação, criação de espécies reagentes de oxigênio, inflamação e lesão endotelial.

O objetivo da terapia em pacientes com Granulomatose com Poliangeíte (GPA) é alcançar remissão de longa duração. O tratamento consiste em uma fase inicial de indução com a finalidade de colocar os pacientes com doença ativa em

remissão, seguida por uma fase de manutenção que visa prolongar a remissão e prevenir recaídas.

A Granulomatose com Poliangeíte por ser uma enfermidade rara e desconhecida, torna-se uma doença de suma importância com a necessidade de ser relatada, visto que vários órgãos e sistemas são afetados simultaneamente como o sistema nervoso periférico, trato respiratório superior e inferior, podendo cursar com mononeuropatia múltipla, glomerulonefrite, hemorragia, nódulos pulmonares e entre outros, podendo até mesmo levar o paciente a óbito. Em adição disso, o seguinte relato descreve o tratamento realizado para adolescente do sexo feminino com apresentação da doença e desfecho desfavorável. Por não ser da população epidemiologicamente mais descrita como portadora do quadro, a apresentação atípica e a forma grave como evoluiu faz-se necessário à revisão de literatura em cima do caso, assim como a divulgação das divergências apresentadas entre esse caso e os demais comumente descritos.

2. RELATO DE CASO

Adolescente de 15 anos, com histórico de asma sem tratamento no momento e sem outras patologias prévias.

Tabela 1. Exames Laboratoriais Intra-Hospitalar.

	VR	Admissão	1	2	3	4	5	6	7	8
Hemoglobina (g/dL)	11.5–16.4	7,90	7,7	8	7,10	6,49	6,54	6	6,66	7,02
Hematócrito (%)	34 - 47	24	23	24	21	19	19	18	19	21
V.C.M (µ3)	81 - 97	75,2	72,6	73,2	90,5	71,7	73,6	79,3	75,1	78,9
H.C.M (µµg)	25 - 32	24,8	24,3	24,4	30,6	24,5	25,3	26,4	26,3	26,4
RDW (%)	10 - 15	12	12,1	12,3	12,5	12,8	13,1	13	13,7	13,6
Leucócitos (/mm ³)	5.000-10.000	16.600	17.300	14.400	15.200	16.000	20.600	25.300	23.700	30.200
Bastonetes (%)	0 – 5	2	3	2	3	2	3	3	2	2
Plaquetas (/mm ³)	150.000 - 450.000	294.000	327.000	389.000	480.000	508.000	533.000	592.000	315.000	379.000
Creatinina (mg/dL)	Até 1,20	7,5	7,8	9,3	7,8	3,8	5,2	6,4	4,2	5,0
Potássio (mmol/L)	3,50 – 5,50	4,1	4,5	4,9	4,9	3,3	2,9	3,3	3,6	3,2
Sódio (mmol/L)	130-145	127	129	128	132	132	132	130	133	134
Uréia (mg/dL)	10-43	76	87		109	49	84	98		69
Anti-MBG	NR			NR						
Anti-PR3 (UR/mL)	Inferior a 20			197						
Anti-MPO (unidade)	Igual ou Inferior a 20			2						
Gasometria Arterial	7,35-7,45	7,43	7,41		7,31	7,45	7,55	7,38	7,32	
PH	7,35-7,45	25,9	28,6		35	33	27,8	34,9	39	
pCO ₂ (mmHg)	35-45	97	89,3		64	77	81,9	63,2	80	
pO ₂ (mmHg)	80-110	17,2	18		17,6	22,9	23,7	20,3	20,1	
pO ₂ (mmHg)	21-27	-5,1	-5		-7,9	-1	2,6	-4	-5,5	
HCO ₃ (mmol/L)	-2 a +2	97,7	97,1		90	96	97,3	92	95	
BE (mmol/L)	90-97									
Saturação de O ₂ (%)										

Procurou a emergência de outro serviço com queixa de edema e oligúria, agravados na última semana.

Tinha relato de sintomas inespecíficos (cefaleia, otalgia, artralgia, mialgia e hiperemia ocular), tendo sido avaliada previamente nos últimos três meses em outros serviços de emergência e em consulta com otorrinolaringologista.

Transferida via central de leitos para hospital de maior complexidade, já com história de piora da função renal e em uso de antibiótico com relato de infecção do trato urinário associada. No encaminhamento era questionado o diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico devido os sintomas inespecíficos e associado à piora da função renal.

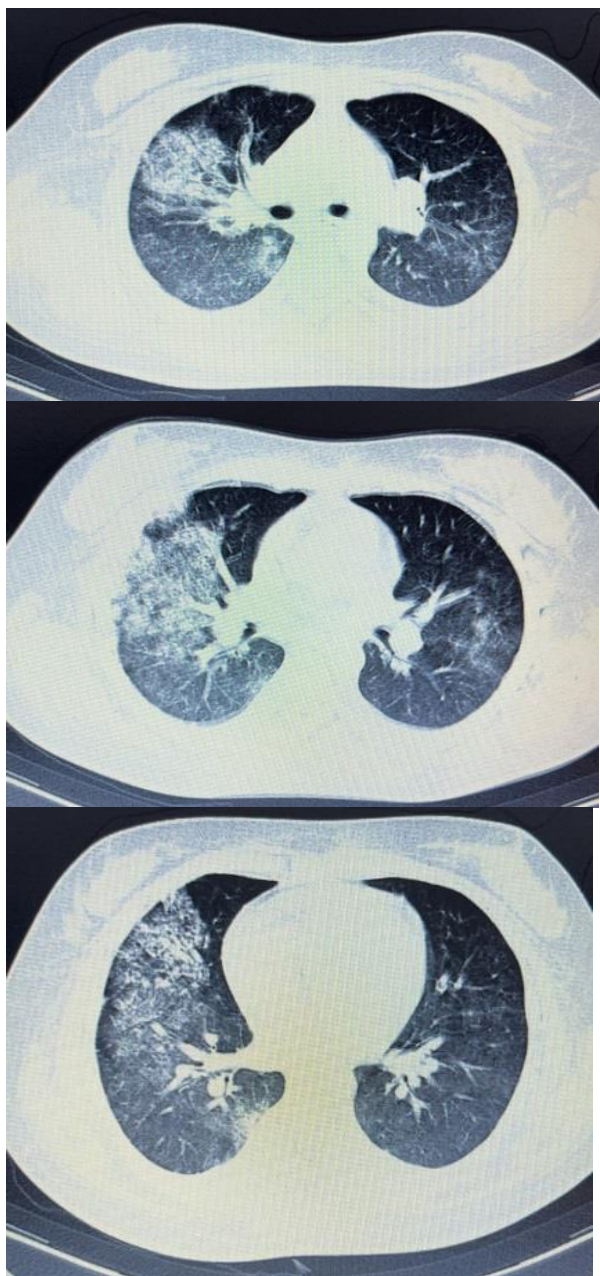


Figura 1. Corte axial na janela pulmonar da tomografia computadorizada de tórax. Nota-se múltiplas opacidades pulmonares centrolobulares de distribuição difusa e bilateral, com atenuação em vidro fosco, algumas com aspecto de árvore em brotamento, associadas a espessamento das paredes brônquicas e focos de consolidação, mais evidentes nos lobos médio e superior à direita.

Na admissão, a paciente apresentava-se eupneica em ar ambiente, em regular estado geral, consciente, orientada em tempo e espaço, hipocorada, acianótica, anictérica e afebril. Possuía ritmo cardíaco regular sem sopros e sem alterações na ausculta pulmonar. Abdome globoso, com ruídos hidroaéreos presentes e sem visceromegalias. Tinha boa perfusão periférica com edema classificado como leve em membros inferiores, leve hiperemia ocular com pupilas isocóricas e fotorreagente sem queixas de alteração visual, mantendo os sintomas inespecíficos. Apresentou oligúria nas primeiras horas de internação. Trazia exames externos com os achados: C-ANCA reagente (1:80), VDRL, FTA-ABS, HIV, FAN e anti-DNA (dupla hélice) negativos (Tabela 2). Solicitada nova avaliação laboratorial na admissão: hemograma com leucocitose, anemia microcítica e hipocromica sem critérios transfusionais, acidose metabólica leve, lesão renal aguda, (creatinina 7,5 mg/dL) e hiponatremia (Tabela 1). Coletado urina I com urocultura no primeiro dia de internação hospitalar, com os seguintes achados: Amarelo ouro, densidade 1.010, ph 6.0, proteínas ++, hemoglobina +++, células 37.000/mL, leucócitos 15.000/mL, hemácias 975.000/mL, posteriormente apresentou resultado de urocultura negativo. Dosado MPO e anti PR3, apresentando resultado positivo para anti PR3 e negativo para MPO (Tabela 1).

Com possível diagnóstico de Glomerulonefrite Rapidamente Progressiva Associada ao ANCA, aguardando a coleta de biópsia renal, teve-se como conduta médica manter antibiótico (Piperacilina-Tazobactam) guiado por urocultura de outro serviço, uso de corticoide intravenoso (Metilprednisolona 500 mg) por três dias, terapia renal substitutiva devido alteração importante de função renal, profilaxia para pneumocistose e estrongiloides e diurético endovenoso. No quarto dia de internação, a paciente foi submetida à biópsia renal para confirmação diagnóstico, sendo a amostra encaminhada para laboratório externo e resultado liberado posteriormente.

Tabela 2. Exames Laboratoriais Extra-Hospitalar

VDRL	NÃO REAGENTE
FTA-ABS IGM	NÃO REAGENTE
FTA-ABS IGG	NÃO REAGENTE
PPD	NÃO REAGENTE
ANTIGENO HLA-B-27	NÃO DETECTADO
ANTI RO	NÃO REAGENTE
ANTI LA	NÃO REAGENTE
ANTI SM	NÃO REAGENTE
FAN	NÃO REAGENTE
ANTICORPOS ANTI DNA (DUPLA HELICE)	NÃO REAGENTE
P-ANCA	NÃO REAGENTE
C-ANCA	REAGENTE (1:80)
HIV (I e II)	NÃO REAGENTE
FATOR REUMATOIDE	REAGENTE

Durante a internação, a paciente apresentou picos febris, piora da anemia, com necessidade de transfusão sanguínea (Tabela 1) e necessidade de suplementação de oxigênio. Mantido uso de antibiótico com

orientação do infectologista (Piperacilina-Tazobactam) e realizado tomografia de Tórax com achado de sinais compatíveis com acometimento pulmonar associado à vasculite. Devido à piora importante de função renal e acometimento pulmonar, foi iniciado ciclofosfamida endovenosa. No nono dia de internação, a paciente evoluiu com hemoptise, sendo necessário aumentar a oferta de oxigênio suplementar. Mantendo desconforto respiratório, foi submetida à intubação orotraqueal, com piora do quadro hemodinâmico e posterior óbito.

Posterior ao óbito é liberado o resultado da biópsia renal, com o achado de crescentes celulares, confirmando o quadro de glomerulonefrite rapidamente progressiva associada ao ANCA.

3. DISCUSSÃO

Granulomatose com poliangeíte é uma vasculite relacionada aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), refere-se a um grupamento de vasculites necrosantes sistêmica, que afeta pequenos vasos. Os focos antigênicos essenciais dos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos são a proteinase 3 (PR3) e a mieloperoxidase (MPO), que possuem fenótipos corretamente estabelecidos da doença.

As vasculites associadas ao ANCA (VAA) referem-se as enfermidades incomuns, com tendência de agredir indivíduos com mais de 60 anos e com reservada prevalência masculina, dificilmente alcançando a pediatria³.

Relacionada a anticorpos anti-PR3 e ao C-ANCA, a Granulomatose com Poliangeíte é a VAA mais constante, seguida por poliangeíte microscópica e granulomatose eosinofílica com poliangeíte, que estão vinculados aos anticorpos anti-MPO e ao P-ANCA.

O paciente portador de granulomatose com poliangeíte pode apresentar lesões na pele, dor torácica pleurítica, tosse, febre, perda de peso, parestesias nas mãos ou pés, mal-estar, fadiga, anorexia, otalgia ou perda auditiva, crostas nasais persistentes, rouquidão, dispneia, artralgias ou mialgias, hematúria, dor ocular e distúrbios visuais.

No exame físico, pode apresentar hipertensão arterial, diminuição de força motora, eritema da membrana nasal, sons respiratórios diminuídos ou anormais, crostas nasais, lesões cutâneas, proptose ou abaulamento de um ou ambos os olhos, úlceras nasais ou orais e edema de membros inferiores.

Em casos de suspeita de vasculite deve ser realizado o teste ANCA. Podem ser detectados os autoanticorpos citoplasmáticos de neutrófilos das seguintes formas: através de um ensaio de imunofluorescência indireta (IFI), considerado o mais sensível e sujeito a interpretações de forma incorreta; ensaios imunoenzimáticos (ELISA) para proteinase 3 (PR3) e mieloperoxidase (MPO), sendo considerados como componentes essenciais para o teste.

Oitenta e dois a noventa e quatro por cento dos pacientes com Granulomatose com Poliangeíte ou Poliangeíte Microscópica possuem sensibilidade ao ANCA positivo. Na maior parte dos casos o GPA está

interligado ao PR3- ANCA, com cerca de sessenta e cinco a setenta e cinco por cento dos casos, no caso do MPA encontra-se interligado ao MPO-ANCA com aproximadamente cinquenta e cinco a sessenta e cinco por cento. Porém, vinte a trinta por cento dos enfermos com GPA ou MPA contém o ANCA alternativo, resultando em dez por cento dos enfermos com o ANCA negativo. Grande parte dos enfermos com vasculite renal limitada enquadram-se na categoria do ANCA positivo, com aproximadamente setenta e cinco a oitenta por cento apresentando MPO-ANCA.

Além do teste para autoanticorpo anticitoplasma de neutrófilos, podemos obter os seguintes testes laboratoriais em enfermos com a suspeita de GPA: a creatinina sérica e a urinálise podem auxiliar na identificação da presença de um envolvimento renal e no grau da lesão, se houver. Paciente com evidência de lesão renal aguda podem necessitar de uma avaliação extra com biópsia renal. Os pacientes também podem apresentar exames séricos com leucocitose (>400.000/microL), trombocitose e anemia normocrômica e normocítica, além de marcadores inflamatórios alterados.

Todos os pacientes com suspeita de GPA devem realizar uma radiografia de tórax e uma tomografia computadorizada (TC). A tomografia computadorizada (TC) permite a avaliação de lesões que não são visualizadas em uma radiografia simples.

O diagnóstico de Granulomatose com Poliangeíte é fundamentado na conciliação de achados clínicos, exames laboratoriais e estudos de imagem. O resultado positivo para o teste de ANCA não irá dar a confirmação necessária do diagnóstico, visto que podem ser observados diversos resultados falso-negativos como falso-positivos. O melhor método para determinar um diagnóstico é por meio de um exame histológico do tecido adquirido através da biópsia de um órgão afetado.

Existem dois momentos indispensáveis no tratamento para GPA, sendo eles indução e manutenção. É recomendado um regime de indução contendo rituximabe ou ciclofosfamida combinado com glicocorticoides ao invés de uma monoterapia com glicocorticoides para enfermos com Granulomatose com Poliangeíte que possuem risco de vida ou enfermidade orgânica.

Algumas referências preferem o tratamento baseado em rituximabe para a maior parte dos enfermos, alegando uma melhor eficácia no tratamento e apresentando menos efeitos colaterais em relação à ciclofosfamida. Porém, outras referências preferem a ciclofosfamida para início do tratamento, devido à dificuldade de acesso ao rituximabe, principalmente em enfermos que possuem hemorragia pulmonar ou enfermidade renal grave. Também há referências que preferem o tratamento baseado em glicocorticoides relacionado com ciclofosfamida e rituximabe.

Após identificar uma enfermidade renal grave, algumas referências utilizam a plasmáfereze, outras preferem a utilização do tratamento inicial com

imunossupressor. Ainda, também há aquelas que acreditam que o processo inflamatório sem glomeruloesclerose irá identificar os enfermos com grande possibilidade de benefícios em relação à troca de plasma, contudo o uso limitado de plasmaférese é amplamente baseado em dados do estudo randomizado PEXIVAS, onde se concluiu que a troca de plasma não reduziu a incidência de morte.

A junção de ciclofosfamida ou rituximabe e glicocorticoides estimula a remissão em grande parte dos pacientes, normalmente com duração de três a seis meses. Após a indução, os pacientes são encaminhados para um tratamento de manutenção, com uso de imunossupressores por tempo prolongado.

Sugere-se que para a manutenção seja realizada a terapia com rituximabe. O metotrexato, Azatioprina e o micofenolato também são algumas opções. Em grande parte dos enfermos, após a remissão, continua-se o tratamento de manutenção em torno de doze a vinte e quatro meses.

Enfermos que possuem Granulomatose com Poliangeite tratados com o imunossupressor, possuem um elevado risco de processo inflamatório. Os doentes devem receber orientações em relação à vacinação adequada, de acordo com a idade, como influenza, contra pneumococo e herpes zoster.

Caso o doente não apresente indícios de enfermidade renal e extrarrenal ativa, continua-se com o tratamento imunossupressor até o enfermo completar de três a seis meses de tratamento de manutenção, se o paciente prosseguir com a enfermidade inativa, o tratamento imunossupressor será encerrado.

Pacientes que apresentam doença renal terminal por conta da Granulomatose com Poliangeite são fortes pretendentes a realizar um transplante de rim. O transplante pode ser prorrogado por no mínimo seis meses desde o início da doença.

Desde a associação de rituximabe e ciclofosfamida no tratamento de enfermos com Granulomatose com Poliangeite, ocorreu uma grande melhora na sobrevida a longo prazo. Ainda, enfermos com GPA possuem alto índice de mortalidade em relação à sociedade. As complicações do tratamento imunossupressor, enfermidade cardiovascular e complicações da doença subjacente são as mais frequentes causas de morte.

4. CONCLUSÃO

Conclui-se que o caso apresentado é um caso incomum diante dos demais descritos nas literaturas. Sem etiologia precisa, com clínica inespecífica, dificultando o diagnóstico inicial e o tratamento precoce baseado em imunossupressor associado à corticoide. Apesar do desfecho desfavorável, o caso permite a revisão de assuntos incomuns do dia a dia, reforçando conceitos que podem ajudar no tratamento de outros pacientes.

5. REFERÊNCIAS

[1] Antunes T, Barbas CSV. Granulomatose de Wegener. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2005;

- 31:s21s26. Acesso em 03 de Abril de 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbneu/a/5JxXsrfHgFbGfQ84j66kPKg/?format=pdf&lang=pt>
- [2] Dos Anjos Araújo HF, et al. Granulomatose com Poliangeite (Doença de Wegener): Aspectos Relevantes de uma Doença Recém-Nomeada. *REVISTA INTERDISCIPLINAR CIÊNCIAS MÉDICAS*. 2020; 4(1):6268.2020. Acesso 25 de Maio de 2022. Disponível em: <http://revista.fcmmg.br/ojs/index.php/ricm/article/view/327>
- [3] Falk RJ, Merkel Peter A. Granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: Management of disease resistant to initial therapy. *Carolina do Norte – EUA*. 2021. Acesso 22 de Maio de 2022. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/granulomatosis-with-polyangiitis-and-microscopic-polyangiitis-management-of-disease-resistant-to-initial-therapy>
- [4] Falk RJ, Merkel PA, Junior Talmadge EK. Granulomatosis With Polyangiitis and Microscopic Polyangiitis: Clinical Manifestations and Diagnosis. *Carolina do Norte. EUA*. 2022. Acesso 15 de Abril de 2022. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/granulomatosis-with-polyangiitis-and-microscopic-polyangiitis-clinical-manifestations-and-diagnosis>
- [5] Fernandes L, et al. Granulomatose com poliangeite: atualização do diagnóstico ao tratamento. *Revista de Medicina*. 2019; 98(3):208-215. Acesso em 15 de Maio de 2022. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/155541>
- [6] Greco AE, et al. Manifestações clínicas na granulomatose com poliangeite. *Revista internacional de imunopatologia e farmacologia*. 2016; 29(2):151-159. Acesso em 01 de Maio de 2022. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0394632015617063>
- [7] James G. Wegener and Wegener's Granulomatosis. *Londres*. 2022. Acesso 22 de Maio de 2022. Disponível em: <https://thorax.bmj.com/content/thoraxjnl/42/12/920.full.pdf>
- [8] Martins MA, Carrilho FJ, Alves VAF, Castilho EA, Cerri GG. *Clínica Médica*. volume 5: Doenças Endócrinas e Metabólicas, Doença Osteometabólicas e Doenças Reumatológicas. Segunda Edição. Barueri. São Paulo. Editora Manole. 2016.
- [9] Merkel PA, Kaplan André A, Falk RJ. Granulomatosis With Polyangiitis and Microscopic Polyangiitis: Induction and Maintenance Therapy. *Carolina do Norte. EUA*. 2022. Acesso 06 de Maio de 2022. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/granulomatosis-with-polyangiitis-and-microscopic-polyangiitis-induction-and-maintenance-therapy>
- [10] Ribeiro PDC, Peixoto Flávia MMMC, Sato Emilia, Neto ETR. *Manual de Reumatologia*. 2 ed. Páginas 288-293. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2020.
- [11] Tarzi RM, Pusey CD. Perspectivas atuais e futuras no manejo da granulomatose com poliangeite (granulomatose de Wegener). *Terapêutica e gestão de risco clínico*. 2014; 10:279. Acesso em 15 de Maio de 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC40002>

[46/](#)

- [12] Walsh M, et al. Troca de Plasma e Dosagem de Glicocorticóide no Tratamento da Vasculite Associada ao Anticorpo Anticitoplasma de Neutrófilos (PEXIVAS): Protocolo para um Estudo Controlado Randomizado. *Julgamentos*. 2013; 14(1):17. Acesso 05 de Abril de 2022. Disponível em: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1745-6215-14-73>