

MESTRADO INTEGRADO
MEDICINA

Terapêutica das vasculites associadas a anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA) com envolvimento renal

Beatriz Oliveira Bastos Valente Abelha

M

2025



Terapêutica das vasculites associadas a anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA) com envolvimento renal

Artigo de Revisão Bibliográfica

Estudante:

Beatriz Oliveira Bastos Valente Abelha

up201907992@up.pt

Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciência Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Orientadora:

Andreia Cristiana Santos Ferreira Dias Campos

Assistente do Serviço de Nefrologia do Centro Hospitalar Universitário de Santo António

Docente Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Coorientadora:

Josefina Maria de Sousa Santos Lascasas

Assistente Graduada do Serviço de Nefrologia do Centro Hospitalar Universitário de Santo

António

Professora Associada Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Abril de 2025

Declaração de Integridade Científica

Eu, Beatriz Oliveira Bastos Valente Abelha, com o número mecanográfico 201907992, declaro sob compromisso de honra, ter atuado com integridade na elaboração da presente dissertação. Confirmo que não recorri à prática de plágio.

Porto, abril de 2025

Assinatura da Estudante:

Beatriz Oliveira Bastos Valente Abelha

Agradecimentos

À minha orientadora, Dra. Andreia Campos pela contínua e incansável disponibilidade ao longo da realização da dissertação.

À minha coorientadora, Professora Doutora Josefina Lascasas por todos os comentários e sugestões construtivas.

Resumo

Introdução: As vasculites associadas a anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA) são doenças autoimunes inflamatórias sistêmicas raras que englobam três fenótipos clínico-patológicos: a poliangeíte microscópica, a granulomatose com poliangeíte e a granulomatose eosinofílica com poliangeíte. Afetam predominantemente os vasos de pequeno calibre de qualquer órgão, nomeadamente dos rins. A insuficiência renal rapidamente progressiva é a apresentação clínica mais típica, evidenciada histologicamente como uma glomerulonefrite crescêntica necrosante pauci-imune. O tratamento imunossupressor permitiu melhorar a remissão e reduzir a mortalidade, mas não são raros os casos em que é difícil controlar a atividade da doença e a sua recidiva. A progressão para doença renal crónica com necessidade de terapêutica de substituição da função renal é um problema. A investigação de estratégias terapêuticas mais eficazes e seguras, com o objetivo de melhorar os resultados clínicos a longo prazo e a qualidade de vida dos doentes é fundamental.

Objetivo: Revisão da literatura existente relativa à terapêutica padrão das vasculites ANCA com envolvimento renal e de novas alternativas promissoras em investigação.

Metodologia: Foi realizada uma pesquisa de artigos científicos na base de dados *PubMed*. Foram selecionadas 45 publicações com base no título, resumo e após aplicação dos critérios de exclusão definidos. Foi adicionada outra bibliografia considerada relevante. Foram incluídos 64 artigos.

Desenvolvimento: O tratamento divide-se em duas fases: indução e manutenção da remissão. As opções para a indução incluem a ciclofosfamida ou o rituximab em combinação com corticosteroides ou avacopano. Para a manutenção da remissão, o rituximab e a azatioprina são os fármacos mais utilizados. Estratégias terapêuticas dirigidas a vias patogénicas específicas são alvo de investigação. A inibição da ativação do complemento, a depleção e a inibição da ativação das células B, a modulação da co-estimulação das células T e a inibição da *Janus kinase* e de citocinas pró-inflamatórias são as mais estudadas. A publicação dos resultados dos ensaios clínicos em curso será importante para determinar o papel destes agentes como opções viáveis na prática clínica.

Conclusão: O tratamento das vasculites ANCA é um desafio. A compreensão mais detalhada da patogénese da doença tem permitido a investigação de abordagens terapêuticas promissoras. A sua aplicabilidade exige a realização de um maior número de ensaios clínicos que forneçam evidências sólidas sobre a sua eficácia e segurança a curto e a longo prazo.

Palavras-chave: Vasculites associadas a anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos; Vasculites ANCA; Poliangeíte microscópica; Granulomatose com poliangeíte; Granulomatose eosinofílica com poliangeíte; Glomerulonefrite associada a ANCA; Glomerulonefrite rapidamente progressiva; Patogénese; Terapêutica; Imunossupressão; Terapêutica dirigida.

Abstract

Introduction: Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis are rare systemic autoimmune inflammatory diseases encompassing three clinical-pathological phenotypes: microscopic polyangiitis, granulomatosis with polyangiitis, and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. They predominantly affect small blood vessels in various organs, namely in the kidneys. Rapidly progressive renal failure is the most typical clinical feature, histologically characterized as a pauci-immune necrotizing crescentic glomerulonephritis. Immunosuppressive therapy has improved remission rates and reduced mortality. However, disease activity and relapse often remain challenging to control. The progression to chronic kidney disease requiring renal replacement therapy is a significant concern. Research into more effective and safer therapeutic strategies is crucial to improve long-term clinical outcomes and patient quality of life.

Objective: To review the existing literature on standard therapy for ANCA-associated vasculitis with renal involvement and explore promising therapeutic alternatives.

Methodology: A literature search was conducted in the PubMed database for indexed scientific articles. 45 publications were selected based on title, abstract review, and predefined exclusion criteria. Additional relevant references were included, totaling 64 articles.

Development: Treatment is divided into two phases: remission induction and maintenance. Induction therapy options include cyclophosphamide or rituximab combined with corticosteroids or avacopan. For remission maintenance, rituximab and azathioprine are the most commonly used agents. Promising therapeutic strategies targeting specific pathogenic pathways are under investigation. The most studied approaches include complement activation inhibition, B-cell depletion and inhibition, T-cell co-stimulation blockade, and Janus kinase modulation and proinflammatory cytokines inhibition. The publication of results from ongoing randomized controlled clinical trials will be crucial in determining the clinical applicability of these agents as viable therapeutic options.

Conclusion: Managing ANCA-associated vasculitis remains a challenge. A more detailed understanding of the disease's pathogenesis has enabled the development of potentially promising new treatment approaches. However, their clinical applicability requires further randomized controlled trials to provide robust evidence of their short- and long-term efficacy and safety.

Keywords: Anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis; ANCA-associated vasculitis; Microscopic polyangiitis; Granulomatosis with polyangiitis; Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; ANCA-associated glomerulonephritis; Rapidly progressive glomerulonephritis; Pathogenesis; Therapy; Immunosuppression; Targeted therapy.

Lista de Abreviaturas

ACR: *American College of Rheumatology*

ADN: ácido desoxirribonucleico

ANCA: anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos

APRIL: ligante indutor de proliferação

AZA: azatioprina

BAFF: fator de ativação de células B

BCMA: antígeno de maturação de células B

BLyS: estimulador de linfócitos B

BVAS: *Birmingham Vasculitis Activity Score*

C5aR: recetor do C5a

CAR: recetor de antígeno quimérico

CFF: ciclofosfamida

CTLA4: antígeno 4 de linfócitos T citotóxicos

CTSC: catepsina C

DRC: doença renal crónica

EGPA: granulomatose eosinofílica com poliangeíte

EULAR: *European Alliance of Associations for Rheumatology*

GPA: granulomatose com poliangeíte

Ig: imunoglobulina

IL: interleucina

JAK: *Janus kinase*

KDIGO: *Kidney Disease Improving Global Outcomes*

MAC: complexo de ataque à membrana

MHC-II: complexo principal de histocompatibilidade classe II

MMF: micofenolato de mofetil

MPA: poliangeíte microscópica

MPO: mieloperoxidase

NETs: redes extracelulares de neutrófilos

PCR: proteína C reativa

PR3: proteinase 3

RTX: rituximab

STAT: *signal transducer and activator of transcription*

TFG: taxa de filtração glomerular

Th: *T helper*

Treg: T reguladoras

TSFR: terapêutica de substituição da função renal

VF: *Vasculitis Foundation*

Índice

Agradecimentos	i
Resumo.....	ii
Abstract	iii
Lista de Abreviaturas.....	iv
Lista de Tabelas	viii
Lista de Figuras	ix
Introdução	1
Objetivo	3
Metodologia	3
Desenvolvimento	5
Envolvimento Renal	5
Patogénese.....	6
Poliangeíte microscópica e Granulomatose com poliangéite.....	6
Granulomatose eosinofílica com poliangéite.....	8
Terapêutica Padrão	8
Indução da remissão	10
Manutenção da remissão.....	14
Terapêuticas Promissoras	16
Inibição da ativação do complemento	16
Depleção das células B	16
Inibição da ativação das células B	17
Modulação da co-estimulação das células T	17
Inibição da <i>Janus kinase</i>	17
Inibição do CD52	18
Inibição da interleucina 6	18
Células T geneticamente modificadas.....	18
Células T reguladoras	19
Inibição da catepsina C.....	19
Imunoglobulina intravenosa	19
Abordagem da Doença Renal Crónica com necessidade de Terapêutica de Substituição da Função Renal	20

Discussão	21
Conclusão	23
Apêndice.....	24
Referências.....	29

Lista de Tabelas

Tabela I – Resumo dos estudos concluídos ou em curso referentes a potenciais terapêuticas promissoras no tratamento das vasculites ANCA.

Lista de Figuras

Figura 1 – Fluxograma. Metodologia usada na seleção dos artigos.

Introdução

As vasculites associadas a anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA) são doenças autoimunes inflamatórias de carácter multissistémico, que englobam três fenótipos clínico-patológicos: a poliangeíte microscópica (MPA), a granulomatose com poliangeíte (GPA) e a granulomatose eosinofílica com poliangeíte (EGPA).¹ A EGPA distingue-se da MPA e da GPA em aspetos relativos à patogénese, apresentação clínica e terapêutica e geralmente é abordada isoladamente nos ensaios clínicos.^{2,3} O denominador comum destas entidades é a presença de vasculite necrosante que envolve predominantemente os vasos de pequeno calibre de qualquer órgão, sendo o trato respiratório e os rins os mais comumente e gravemente afetados.^{2,4}

São doenças raras, com uma prevalência descrita de 300 a 421 casos por 1 milhão de indivíduos.² As incidências da MPA, GPA e EGPA são de cerca de 0,5 a 24, 0,4 a 11,9 e 0,5 a 2,3 casos por 1 milhão de indivíduos-ano, respetivamente. A MPA é mais comum em indivíduos com ascendência asiática, enquanto a GPA é mais comum em indivíduos com ascendência europeia. A prevalência da doença é superior em caucasianos.^{2,4} A distribuição por género é semelhante, com uma ligeira predominância no sexo masculino.⁴ A idade de apresentação típica situa-se entre a quinta e a sétima décadas de vida.⁵

A clínica pode ser inespecífica, variando desde sintomatologia constitucional até manifestações específicas de órgão. O envolvimento renal é mais comum na MPA e na GPA e é menos frequente na EGPA. A insuficiência renal rapidamente progressiva é a apresentação clínica mais típica, evidenciada histologicamente como uma glomerulonefrite crescêntica necrosante pauci-imune.^{1,2,4,6}

O diagnóstico requer um elevado grau de suspeição clínica.² A deteção de anticorpos em circulação e a biópsia renal são fundamentais para a sua confirmação. Em cerca de 90% dos casos, a doença associa-se à presença de ANCA.¹ Os ANCA são autoanticorpos séricos dirigidos a proteínas presentes nos grânulos citoplasmáticos de neutrófilos e lisossomas de monócitos e têm como alvo clinicamente mais importante uma de duas proteínas ou antígenos: mieloperoxidase (MPO) e proteinase 3 (PR3).⁵ A sua ausência não exclui o diagnóstico e a presença concomitante de anticorpos anti-MPO e anti-PR3 no mesmo indivíduo é muito rara.¹

Os anticorpos anti-MPO são mais prevalentes em doentes com MPA (55 a 65%) e EGPA (30 a 40%) e os anticorpos anti-PR3 são mais frequentemente associados à GPA (65 a 75%).^{2,4} O conhecimento do subtipo de ANCA é mais relevante do que o fenótipo clínico-patológico em vários aspetos da doença, incluindo na apresentação clínica, curso, associações genéticas, resposta à terapêutica e risco de recidiva.⁴ A classificação dos doentes com vasculites ANCA deve basear-se no tipo serológico de ANCA: PR3 positiva (vasculite ANCA-PR3), MPO positiva (vasculite ANCA-MPO) e

para a EGPA, vasculite ANCA+ ou ANCA-, consoante a presença ou ausência de ANCA, respetivamente.² Esta classificação pode melhorar a precisão do diagnóstico e permitir uma abordagem terapêutica mais individualizada, que tem em consideração as características distintas e os perfis imunológicos associados a cada subtipo.^{2,4,7}

O tratamento imunossupressor compreende duas fases: indução da remissão e manutenção da remissão.¹ Desde a sua introdução, verificou-se uma melhoria significativa na remissão da doença e na redução da mortalidade.⁴ Contudo, existem casos em que o tratamento de indução não controla a atividade da doença. Os efeitos adversos inerentes à terapêutica não são desprezíveis e a taxa de recidiva mantém-se elevada. A progressão para doença renal crónica (DRC) com necessidade de terapêutica de substituição da função renal (TSFR) continua a ser um problema, sublinhando a necessidade de intervenções terapêuticas mais eficazes. A mortalidade dos doentes é cerca de 2,7 vezes superior à da população geral, sendo o envolvimento renal um fator de mau prognóstico e determinante na sobrevida.^{2,4}

É necessário otimizar o tratamento de indução, reduzir os efeitos adversos da terapêutica imunossupressora e mitigar os danos associados à recidiva da doença. Isto só é possível com a compreensão mais aprofundada dos mecanismos patogénicos subjacentes. O papel reconhecido das células B e T, bem como a contribuição de citocinas inflamatórias e do sistema do complemento, tem impulsionado a investigação de novas estratégias terapêuticas. O objetivo é promover uma abordagem personalizada para melhorar os resultados clínicos a longo prazo e a qualidade de vida dos doentes.⁷

Objetivo

Revisão da literatura existente relativa à terapêutica padrão das vasculites ANCA com envolvimento renal e de novas alternativas promissoras em investigação.

Metodologia

Foi realizada uma pesquisa de artigos científicos indexados na base de dados *PubMed*, a partir da combinação ("Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody Associated Vasculitis" OR "ANCA-Associated Vasculitis" OR "Rapidly Progressive Glomerulonephritis" OR "ANCA-Associated Glomerulonephritis") AND (Therap* OR Treat*).

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados controlados, revisões sistemáticas e meta-análises escritos em língua inglesa e publicados na última década (entre o período de janeiro de 2014 e dezembro de 2024). Para conhecimento da epidemiologia, patogênese, diagnóstico e apresentação clínica e histológica da doença e para melhor compreensão das terapêuticas promissoras em investigação foram incluídos artigos de revisão bibliográfica, escritos em língua inglesa e publicados no ano de 2024.

Da pesquisa inicial foram obtidos um total de 232 artigos. Foram definidos como critérios de exclusão: artigos referentes à população pediátrica e a grávidas, os que excluam o envolvimento renal da doença, os referentes exclusivamente à EGPA e artigos em que o texto integral não foi possível de ser obtido.

Com base na aplicação dos critérios de exclusão definidos e na leitura do título e do resumo, foram selecionadas e lidas integralmente 45 publicações. Destas, 23 são ensaios clínicos randomizados controlados, 5 são revisões sistemáticas, 7 são meta-análises e 10 são revisões bibliográficas. A informação complementar relativa aos ensaios clínicos foi obtida no *website ClinicalTrials.gov*. Adicionalmente, as diretrizes atuais da *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) e as referências bibliográficas dos artigos selecionados foram também incluídas quando consideradas relevantes. Um total de 64 referências bibliográficas foram inseridas na dissertação e citadas por ordem de referência ao longo do texto, com o auxílio da plataforma *EndNote*.

A metodologia aplicada encontra-se esquematizada na Figura 1.

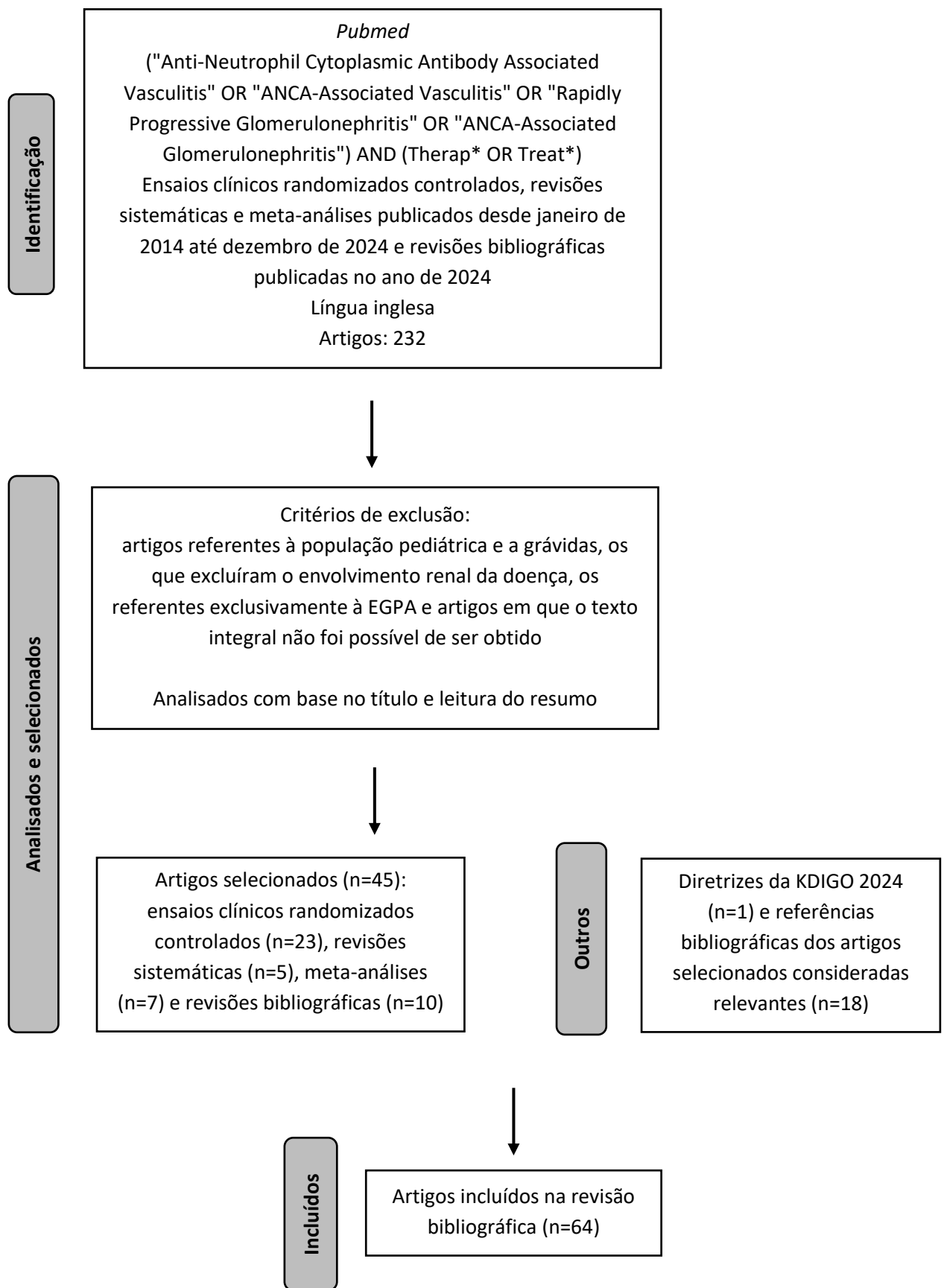


Figura 1 – Fluxograma. Metodologia usada na seleção dos artigos.

Desenvolvimento

Envolvimento Renal

Na apresentação clínica inicial das vasculites ANCA, o envolvimento renal é observado em cerca de 18% dos casos e estima-se que 77 a 85% desenvolvam algum grau de atingimento renal nos primeiros dois anos após o diagnóstico.⁵ Manifesta-se geralmente com insuficiência renal rapidamente progressiva, que é definida por um declínio acelerado da taxa de filtração glomerular (TFG) num período de dias a semanas. É com frequência acompanhada de hematúria microscópica com eritrócitos dismórficos, cilindros eritrocitários, proteinúria e hipertensão arterial.^{1,4,5} Em alguns doentes, o curso da doença pode ser mais insidioso, particularmente na vasculite ANCA-MPO, apresentando-se com um declínio gradual e persistente da função renal e hematúria crónica ao longo de meses a anos. A evolução por surtos é característica.⁴

Histologicamente, apresenta-se como uma glomerulonefrite crescêntica necrosante pauci-imune, geralmente acompanhada de necrose fibrinoide e crescentes celulares, observáveis na microscopia ótica, com pouca ou nenhuma coloração para imunoglobulina (Ig) ou depósitos de complemento na imunofluorescência e ausência ou mínima deposição de imunocomplexos na membrana basal glomerular na microscopia eletrónica.^{4,5} A deposição de imunocomplexos pode ser observada em até 50% dos casos e está associada a níveis mais elevados de proteinúria e a um prognóstico renal mais desfavorável.⁴ A nefrite intersticial também pode ocorrer e coexistir com a lesão glomerular.^{2,4,5}

A extensão da lesão glomerular pode variar de focal e segmentar a difusa.^{2,5} A evolução para fibrose intersticial e atrofia tubular, glomerulosclerose e crescentes fibrosos reflete uma fase mais crónica da doença.⁴ Com base na extensão e características da lesão glomerular, foi desenvolvida uma classificação histológica proposta por *Berden et al.*, dividida em quatro categorias e que demonstrou ser um preditor do prognóstico renal a longo prazo: focal ($\geq 50\%$ dos glomérulos normais, com melhor prognóstico), crescêntica ($\geq 50\%$ dos glomérulos com padrão crescente, com prognóstico intermédio), esclerótica ($\geq 50\%$ dos glomérulos com esclerose, com pior prognóstico) e mista (fenótipo heterogéneo, sem padrão predominante, com prognóstico superior à classe esclerótica e inferior à crescêntica).^{1,2,5} Esta classificação não tem em consideração a TFG ao diagnóstico nem a extensão da lesão tubulointersticial. Outras classificações mais recentes, como o *ANCA Renal Risk Score*, têm incluído estas variáveis, juntamente com a proporção de glomérulos normais na biópsia, proporcionando uma avaliação mais abrangente do prognóstico renal.^{2,5}

A progressão para DRC com necessidade de TSFR ocorre em cerca de um terço dos doentes. Entre os fatores preditores de progressão, destacam-se a idade avançada, o declínio mais acentuado da TFG, maior fibrose intersticial e atrofia tubular e a ausência de resposta ao tratamento inicial.⁴ A recuperação da função renal é possível, inclusive em casos com um declínio acentuado da TFG e elevado índice de cronicidade na biópsia renal, destacando a importância de uma intervenção terapêutica precoce.^{1,2,4,6}

Patogénese

A patogénese das vasculites ANCA é complexa e não é totalmente compreendida. Acredita-se que ocorra na presença de fatores de risco, como a predisposição genética e a idade, em combinação com fatores desencadeantes de resposta imune, como fatores ambientais, e é mais comum no contexto de inflamação e infeção.^{2,4}

Poliangeíte microscópica e Granulomatose com poliangeíte

Genética e fatores ambientais

Estudos genéticos têm identificado vários genes, especialmente do complexo principal de histocompatibilidade classe II (MHC-II), que conferem suscetibilidade à doença e estão associados à especificidade dos anticorpos (ANCA-MPO ou ANCA-PR3).⁴ Diversos fatores ambientais são apontados como potenciais gatilhos, nomeadamente a exposição a sílica, alguns fármacos, radiação ultravioleta, exposição ocupacional a solventes, tabaco e infeções, particularmente, por *Staphylococcus aureus*.^{2,4}

Perda de tolerância aos autoantígenos MPO e PR3

Na MPA e na GPA, o mecanismo patogénico central envolve a perda de tolerância imunológica aos autoantígenos MPO e PR3, resultando na produção de autoanticorpos.^{2,4}

A perda de tolerância das células T culmina na sua diferenciação em células T *helper* (Th) CD4+, nomeadamente, células Th foliculares, células Th1 e células Th produtoras de interleucina (IL) 17A, que são cruciais no auxílio da produção dos ANCA pela linhagem B. Doentes com vasculites ANCA parecem apresentar células T reguladoras (Treg) funcionalmente anormais, com um fenótipo idêntico às células Th17 e que produzem IL-17, o que é apontado como um fator que contribui para a reação autoimune.²

A perda de tolerância das células B conduz ao surgimento de células B autorreativas, portadoras de um recetor que reconhece os autoantígenos MPO e PR3, e de plasmócitos que produzem os autoanticorpos prejudiciais.² As células B também atuam como células apresentadoras de antígeno, auxiliando a ativação das células T e possivelmente de outros tipos celulares.⁸

Priming de neutrófilos, ligação dos ANCA e ativação de neutrófilos

O processo de *priming* de neutrófilos, mediado por sinais pró-inflamatórios (exógenos ou endógenos), induz a translocação de MPO e PR3 dos grânulos primários para a sua superfície celular.^{2,4} Desta forma, tornam-se visíveis às células do sistema imune e podem interagir com os ANCA.⁴ A ligação dos ANCA aos autoantígenos conduz à ativação dos neutrófilos.^{2,4} Os neutrófilos ativados aderem aos vasos sanguíneos e a sua desgranulação resulta na libertação de espécies reativas de oxigénio e enzimas líticas que medeiam a lesão endotelial.⁴

Outro mecanismo lesivo envolve a formação e libertação de redes extracelulares de neutrófilos (NETs) que consistem, entre outros, em MPO e PR3 aprisionadas numa rede de cromatina. A sua libertação permite a transferência dos autoantígenos para o endotélio vascular.⁴

Células T e imunidade celular

As células Th1 e Th17 e as células T CD8+, ao reconhecerem os autoantígenos, através da sua apresentação pelas células apresentadoras de antígeno, também contribuem para a lesão vascular.²

Manutenção da autorreatividade das células B

Os neutrófilos ativados produzem o fator de ativação de células B (BAFF) e, após a depleção terapêutica das células B, o BAFF parece ser promotor da recidiva da doença, estimulando a **recuperação de células B autorreativas**.²

Ativação da via alternativa do complemento

As vasculites ANCA eram consideradas doenças não mediadas pelo complemento. Contudo, foi demonstrada uma ativação da via alternativa do complemento. É proposto um mecanismo de *feedback* positivo que explica o processo: os neutrófilos ativados libertam fatores que ativam a via alternativa do complemento e o C5a gerado, um potente fator quimiotático, liga-se ao seu recetor (C5aR) na superfície celular dos neutrófilos.⁴ Esta interação desempenha um papel importante no *priming* e ativação dos mesmos. O C5a também aumenta a retenção dos neutrófilos nos vasos sanguíneos e promove o reconhecimento dos antígenos pelas células T, através da ativação de células dendríticas.²

Macrófagos e monócitos

Os macrófagos são ativados pelas células Th1 e Th17 nos locais de lesão, participam na formação de granulomas e libertam redes extracelulares de macrófagos. São a célula imunológica mais abundante na glomerulonefrite associada a ANCA.²

Os ANCA também ativam monócitos, dado que estes expressam MPO e PR3, embora em níveis mais baixos. Em comparação com os neutrófilos, as implicações patogénicas dos monócitos permanecem menos claras.²

Granulomatose eosinofílica com poliangeíte

Nos doentes com EGPA, a presença ou ausência de ANCA em circulação está associada à coexistência de vias patogénicas distintas.² A patogénese da EGPA ANCA+ partilha características com a MPA e a GPA.⁷ Adicionalmente, a disfunção dos eosinófilos e mediadores pró-inflamatórios como a IL-25, a IL-5 e a IL-13 parecem desempenhar um papel fundamental na patogénese desta condição.²

Terapêutica Padrão

A abordagem terapêutica das vasculites ANCA segue as diretrizes da KDIGO, da *European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR) e da *American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation* (ACR/VF).^{1,9,10} Divide-se em duas fases: a indução da remissão, que exige uma intervenção intensiva e imediata com o objetivo de alcançar a remissão, e uma fase subsequente de manutenção da remissão, que visa prevenir a recidiva da doença.^{1,2,6,7,11} Estima-se que mais de metade dos doentes apresentem recidivas, inclusive sob tratamento de manutenção.⁸

A indução da remissão tem uma duração aproximada de 3 a 6 meses.^{2,11} As opções terapêuticas incluem a combinação de ciclofosfamida (CFF) ou rituximab (RTX) com corticosteroides ou avacopano. Em casos específicos, a combinação de RTX, pulsos intravenosos de CFF e corticosteroides é uma alternativa e a plasmaferese pode ser considerada uma estratégia adicional.¹ O *Birmingham Vasculitis Activity Score* (BVAS) é uma ferramenta validada e utilizada nos ensaios clínicos randomizados controlados para avaliar a atividade da doença.⁴ Um pontuação de 0 indica remissão completa, uma redução de pelo menos 50% indica remissão parcial e uma pontuação ≥ 1 corresponde a doença ativa.²

Durante muitos anos, a combinação de CFF com corticosteroides constituiu a pedra angular do tratamento de indução.¹² Os efeitos adversos dos corticosteroides em combinação com a toxicidade da CFF não são negligenciáveis.⁴ Dois ensaios clínicos de relevância – RAVE (*ClinicalTrials.gov* identificador: NCT00104299) e RITUXVAS (*Current Controlled Trials* identificador: ISRCTN28528813) – validaram a eficácia do RTX como alternativa à CFF.^{12,13} Até ao momento, quando o RTX é contraindicado ou não tolerado e se pretende evitar a toxicidade da CFF, não existem agentes terapêuticos igualmente eficazes disponíveis.¹⁴

Paralelamente, a necessidade de uma abordagem que permita não só a redução, mas a eventual eliminação dos corticosteroides tornou-se um dos objetivos. Neste contexto, a inibição da via alternativa do complemento emergiu como uma estratégia promissora e o avacopano, um inibidor do C5aR, foi aprovado como terapêutica adjuvante, em combinação com a CFF ou o RTX. Esta aprovação oferece uma nova esperança para a otimização da qualidade de vida dos doentes.¹⁵

A manutenção da remissão tem uma duração de 18 meses a 4 anos, ajustada a cada doente, de acordo com o risco de recidiva e o agente terapêutico utilizado. As opções incluem a continuação do RTX ou a azatioprina (AZA) em combinação com doses reduzidas de corticosteroides.¹ Após a publicação dos resultados dos ensaios clínicos MAINRITSAN (*ClinicalTrials.gov* identificador: NCT00748644) e RITAZAREM (*ClinicalTrials.gov* identificador: NCT01697267), o RTX consolidou-se como a opção preferencial na manutenção da remissão.^{3,16-19} Contudo, administrações regulares incrementam a sua toxicidade e estão associadas a complicações a longo prazo, como a hipogamaglobulinemia e o aumento do risco de infeções, principalmente bacterianas.^{20,21} Adicionalmente, a recidiva da doença após a terapêutica com RTX permanece uma preocupação. Embora o RTX seja eficaz na depleção das células B do sangue periférico, a sua capacidade para penetrar nos tecidos parece ser limitada, permitindo que subpopulações de células B persistam, o que pode estar associado à recidiva da doença. A internalização do complexo RTX-CD20 e a sua remoção da superfície celular pelas células mieloides pode contribuir para a redução da semivida do fármaco e da sua eficácia clínica a longo prazo.²¹

Doentes com vasculite ANCA-PR3, níveis séricos de creatinina elevados ao diagnóstico, envolvimento do trato respiratório superior e inferior ou com história prévia de recidiva apresentam um risco aumentado de recidiva. A negatividade dos ANCA após o tratamento de indução está correlacionada com um menor risco de recidiva, enquanto a persistência ou o aumento dos títulos séricos dos ANCA, bem como a conversão de negativo para positivo podem ser preditores de recidiva futura.^{1,6} O tratamento da recidiva da doença segue os princípios da terapêutica padrão de indução, também com preferência pelo RTX, devido aos resultados superiores observados em ensaios clínicos.²

A doença refratária é definida como a presença de doença ativa, apesar de um regime terapêutico adequado.² O seu tratamento envolve altas dosagens de corticosteroides (orais ou intravenosos) combinados com CFF, no caso de o RTX ter sido a primeira opção terapêutica, e vice-versa.¹

Embora a MPA e a GPA sejam clinicamente heterogêneas, a sua abordagem terapêutica é geralmente unificada.⁴ O tratamento do envolvimento renal da EGPA é semelhante ao utilizado para a MPA e para a GPA. Contudo, a eficácia do RTX não se encontra bem estabelecida.²

As infeções constituem a complicação mais prevalente e a principal causa de morte no primeiro ano de tratamento.⁴ A profilaxia com trimetoprim-sulfametoxazol é recomendada, dado que previne a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* e parece reduzir a frequência de infeções bacterianas. A CFF está associada a um risco acrescido de desenvolvimento de neoplasias, exigindo o seu rastreio contínuo. O risco cardiovascular é superior nos doentes com vasculites ANCA, particularmente na presença de envolvimento renal.^{2,4} As recidivas estão associadas a uma maior

exposição a corticosteroides e consequentemente ao aumento do risco cardiovascular. Neste sentido, o controlo de fatores de risco cardiovascular nestes doentes é fundamental.^{2,4,8}

Indução da remissão

Corticosteroides

Os corticosteroides desempenham um papel importante na indução da remissão, através da supressão da resposta inflamatória sistémica.^{2,11,22,23}

A metilprednisolona intravenosa é frequentemente utilizada no tratamento inicial da glomerulonefrite associada a ANCA, devido à necessidade de uma resposta terapêutica rápida. A evidência científica quanto à sua eficácia e potenciais efeitos adversos não está completamente estabelecida.¹¹ É habitualmente administrada em pulsos de 0,5 a 1 g, com uma dose cumulativa máxima entre 1 a 3 g, seguida de prednisolona oral em esquema de redução.^{1,2,11}

O uso prolongado de corticosteroides está associado ao aumento do risco de infeções, ganho ponderal, diabetes *mellitus*, cataratas, osteoporose, psicose, patologia gastrointestinal e risco cardiovascular.^{6,11} O PEXIVAS (*ClinicalTrials.gov* identificador: NCT00987389 e *Current Controlled Trials* identificador: ISRCTN07757494), um ensaio clínico randomizado controlado de fase III, avaliou dois esquemas de redução de corticoterapia oral – redução convencional *versus* redução rápida (ambos em combinação com CFF ou RTX) – em doentes com MPA ou GPA com TFG < 50 mL/min/1,73 m². O esquema de redução rápida demonstrou não inferioridade em relação ao convencional, no que diz respeito à mortalidade global e à progressão para DRC com necessidade de TSFR e, adicionalmente, apresentou um perfil de segurança superior.^{22,23}

As diretrizes da KDIGO 2024 recomendam um esquema de redução rápida de corticosteroides com prednisolona oral 1 mg/kg/dia na primeira semana. Se combinada com CFF, a dose é reduzida progressivamente até atingir 5 mg/dia aos 6 meses. No caso de combinação com RTX, os corticosteroides podem ser descontinuados ao fim de 6 meses se resposta adequada.¹

LoVAS (*ClinicalTrials.gov* identificador: NCT02198248), um ensaio clínico randomizado controlado de fase IV, comparou prednisolona oral em dose padrão (1 mg/kg/dia) *versus* dose reduzida (0,5 mg/kg/dia) (ambas em combinação com RTX) em doentes japoneses com vasculites ANCA e com TFG ≥ 15 mL/min/1,73 m². A taxa de remissão aos 6 meses foi comparável entre os grupos.^{24,25} Os doentes que atingiram a remissão receberam RTX para a manutenção e, aos 24 meses, a taxa de recidiva não diferiu entre os grupos.²⁶ A prednisolona em dose reduzida apresentou um perfil de segurança mais favorável.²⁴⁻²⁶ A aplicabilidade mais ampla deste regime terapêutico noutras populações ainda necessita de ser estudada.¹

Ciclofosfamida

A CFF é um agente alquilante que interfere na replicação do ácido desoxirribonucleico (ADN), resultando em efeitos citotóxicos nas células em proliferação, incluindo nas células T e B.^{12,13} Entre os seus efeitos adversos, destacam-se o risco de neoplasias, citopenias, infeções graves, insuficiência ovárica, infertilidade e cistite hemorrágica, especialmente em cursos prolongados.^{6,11-}

13

O ensaio clínico randomizado controlado CYCLOPS (*ClinicalTrials.gov* identificador: NCT00430105) comparou dois regimes de administração de CFF – oral diário *versus* pulsos intravenosos intermitentes – em doentes com MPA ou GPA com envolvimento renal. Ambos resultaram em tempos até à remissão semelhantes. O regime intravenoso foi associado a uma menor incidência de citopenias e a uma redução da dose cumulativa de CFF. Contudo, a taxa de recidiva da doença foi mais elevada, sugerindo que a redução da dose cumulativa de CFF pode estar associada a um maior risco de recidiva.^{27,28}

As diretrizes da KDIGO 2024 recomendam o regime intravenoso para doentes previamente expostos ao fármaco e com citopenias, administrado na dose de 15 mg/kg nas semanas 0, 2, 4, 7, 10 e 13, com a possibilidade de extensão até às semanas 16, 19, 21 e 24. A CFF oral (2 mg/kg/dia durante 3 meses, podendo prolongar-se até 6 meses) é recomendada para doentes em que o custo ou a deslocação a um centro especializado sejam fatores limitantes.¹ Em ambos os regimes, a dose de CFF deve ser ajustada com base na idade e na função renal do doente, de forma a minimizar os riscos e otimizar a eficácia terapêutica.^{1,2}

Rituximab

O RTX é um anticorpo monoclonal quimérico que se liga ao CD20, uma proteína de superfície expressa nas células B, promovendo a depleção destas células, através de mecanismos de citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos e de citotoxicidade dependente do complemento, o que explica a sua eficácia no tratamento das vasculites ANCA.^{12,13,29,30}

O RAVE comparou a administração de RTX com CFF oral seguida de AZA (ambos em combinação com corticosteroides). O *outcome* primário foi a taxa de remissão da doença sem necessidade de corticoterapia aos 6 meses, verificando-se que o RTX não foi inferior à CFF e, inclusivamente, demonstrou maior eficácia na doença recidivante e no subtipo serológico ANCA-PR3.^{12,31} Os perfis de segurança dos regimes terapêuticos foram semelhantes, sugerindo que os corticosteroides foram os principais responsáveis pelos eventos adversos.¹²

O RITUXVAS incluiu doentes com níveis de creatinina sérica > 4 mg/dL ou em diálise. O grupo de intervenção recebeu dois pulsos intravenosos de CFF e RTX e o grupo controlo recebeu pulsos intravenosos de CFF seguida de AZA (ambos em combinação com corticosteroides). A taxa

de remissão sustentada aos 12 meses e a incidência de eventos adversos foram semelhantes entre os grupos.¹³ Aos 24 meses, não houve diferença nas taxas de mortalidade, progressão para DRC com necessidade de TSFR e recidiva da doença.³²

Com base nos ensaios clínicos descritos, as diretrizes da ACR/VF 2021 recomendam o RTX como o agente de primeira linha para a indução da remissão das vasculites ANCA.¹⁰ A EULAR 2022 e as KDIGO 2024 também demonstram preferência por este agente, especialmente em crianças e adolescentes, adultos para os quais a preservação da fertilidade é uma preocupação, idosos frágeis, quando a terapêutica poupadora de corticosteroides é especialmente importante, doentes com vasculite ANCA-PR3 e na recidiva da doença.^{1,9} O RTX pode ser administrado por via intravenosa em duas doses de 1 g com um intervalo de 2 semanas ou em quatro doses de 375 mg/m² semanalmente (conforme o protocolo do estudo RAVE).^{1,2}

Doentes com creatinina sérica > 4 mg/dL ou em diálise foram excluídos do estudo RAVE, limitando a evidência para o uso isolado de RTX em combinação com corticosteroides.² Segundo as diretrizes da KDIGO 2024, neste subgrupo de doentes, a CFF é o agente preferido. Uma alternativa demonstrada em RITUXVAS é a combinação de RTX, pulsos intravenosos de CFF e corticosteroides.¹

Avacopano

A ativação da via alternativa do complemento, que resulta na produção de C5a, é um dos mecanismos envolvidos na patogênese da doença.³³ O avacopano, também identificado como CCX168, é um inibidor seletivo oral do C5aR.¹⁵ Ao não interferir na clivagem do C5, não bloqueia a formação do C5b e do complexo de ataque à membrana (MAC), preservando a proteção anti-infecciosa mediada pelo sistema do complemento.³³

No ensaio clínico randomizado controlado de fase III ADVOCATE (*ClinicalTrials.gov* identificador: NCT02994927), os participantes foram randomizados para receber avacopano ou prednisolona oral em esquema de redução convencional (ambos em combinação com CFF seguida de AZA ou RTX). O grupo em tratamento com avacopano também recebeu corticoterapia, mas a dose total foi cerca de um terço da administrada ao grupo em tratamento com prednisolona. O *outcome* primário do estudo foi a proporção de doentes que atingiu a remissão à 26ª semana, observando-se uma paridade entre os grupos, e a proporção de doentes que atingiu a remissão sustentada à 52ª semana, com um resultado superior no grupo em tratamento com avacopano. Vários *outcomes* secundários foram avaliados. Destaca-se a melhoria da TFG e da albuminúria, em que o avacopano demonstrou um efeito benéfico superior. O tratamento com avacopano foi também associado a uma menor taxa de recidiva, a um menor índice de toxicidade relacionado com a corticoterapia, a uma redução da ocorrência de eventos adversos graves e a uma melhoria significativa da qualidade de vida.^{15,33-36}

À luz dos resultados obtidos no estudo ADVOCATE e de acordo com as diretrizes da KDIGO 2024, a dose recomendada de avacopano é de 30 mg duas vezes por dia (em alternativa aos corticosteroides). Os doentes que podem beneficiar mais deste agente terapêutico são aqueles com maior risco de toxicidade associada aos corticosteroides e com TFG < 20 mL/min/1,73 m².¹ O estudo ADVOCATE excluiu doentes com TFG < 15 mL/min/1,73 m² ou em diálise. Neste subgrupo, uma taxa de remissão elevada e um perfil de segurança aceitável foram observados numa análise retrospectiva multicêntrica.^{4,37} Ficou por esclarecer a eficácia e segurança do avacopano na doença refratária, ainda que existam relatos de sucesso num número limitado de doentes.⁶

A implementação mais ampla do avacopano enfrenta desafios adicionais como o seu custo, a disponibilidade limitada e a ausência de dados robustos relativos à sua segurança a longo prazo, particularmente para além do período de 52 semanas estudado. Um ensaio clínico randomizado controlado de fase IV (*ClinicalTrials.gov* identificador: NCT06072482) está em desenvolvimento, visando avaliar a eficácia e segurança a longo prazo deste agente.⁶

Plasmaferese

A plasmaferese surge como uma intervenção terapêutica adjuvante nas vasculites ANCA, com base na premissa de que a remoção dos ANCA em circulação pode reduzir a atividade da doença.⁴ A plasmaferese pode também exercer um efeito benéfico ao eliminar fatores do complemento e citocinas pró-inflamatórias.³⁸ Contudo, a remoção de anticorpos, a utilização de derivados de sangue e a necessidade de acesso venoso central podem aumentar o risco de infeções graves.³⁹

No PEXIVAS, os participantes foram randomizados para realizarem ou não plasmaferese, além de um dos esquemas de corticoterapia, não tendo sido demonstrados benefícios claros desta modalidade terapêutica na redução da mortalidade global e da progressão para DRC com necessidade de TSFR.^{22,23} Os resultados de uma revisão sistemática e meta-análise posterior revelaram que a inclusão da plasmaferese na indução da remissão parece diminuir o risco de progressão para DRC com necessidade de TSFR aos 12 meses, particularmente em dois subgrupos específicos de doentes – com níveis de creatinina sérica à apresentação entre 3,4 e 5,7 mg/dL e > 5,7 mg/dL ou em diálise.³⁹

Com base nestes achados, as diretrizes da KDIGO 2024 recomendam a utilização de plasmaferese em doentes com níveis de creatinina sérica > 3,4 mg/dL, em comparação com o valor anteriormente definido de 5,7 mg/dL nas KDIGO 2021. Outras situações que continuam a justificar a sua utilização incluem o aumento rápido da creatinina sérica, a necessidade de diálise, a presença de hemorragia alveolar difusa ou a dupla positividade para anticorpos ANCA e anti-membrana basal glomerular.¹

Micofenolato de mofetil

O micofenolato de mofetil (MMF) é um pró-fármaco do ácido micofenólico e inibe a enzima inosina monofosfato desidrogenase, impedindo a síntese de novos nucleótidos de guanosina, essenciais para a proliferação celular de células T e B. Suprime, desta forma, a resposta imune mediada por células e a formação de autoanticorpos.⁴⁰

O MYCYC (*ClinicalTrials.gov* identificador: NCT00414128), um ensaio clínico randomizado controlado de fase III, comparou o MMF e um regime de pulsos intravenosos de CFF em doentes com TFG ≥ 15 mL/min/1,73 m². O MMF não foi inferior à CFF na indução da remissão aos 6 meses. Contudo, resultou numa maior taxa de recidiva, especialmente em doentes com vasculite ANCA-PR3.⁴¹ As revisões sistemáticas e meta-análises publicadas corroboraram a eficácia comparável do MMF e da CFF, particularmente neste subgrupo de doentes.^{40,42,43}

As diretrizes da KDIGO 2024 atribuem um papel secundário ao MMF na indução da remissão, sugerindo que pode ser uma alternativa à CFF na vasculite ANCA-MPO não ameaçadora de órgão ou vida. A dose recomendada é de 2000 mg/dia, podendo ser aumentada até 3000 mg/dia, em casos de resposta terapêutica insuficiente.¹

Manutenção da remissão

Rituximab

Nas diretrizes da ACR/VF 2021 e da EULAR 2022, o RTX é recomendado como o agente de escolha para a manutenção da remissão da glomerulonefrite associada a ANCA.^{9,10} As KDIGO 2024 também manifestam preferência por este agente, em detrimento da AZA em combinação com doses reduzidas de corticosteroides, especialmente em doentes com vasculite ANCA-PR3, história de recidiva, idosos frágeis, quando a minimização do uso de corticosteroides é particularmente importante ou em casos de alergia à AZA.¹

O reaparecimento ou aumento dos títulos séricos dos ANCA e a repopulação das células B CD19+ periféricas são biomarcadores utilizados para vigilância durante o tratamento de manutenção.^{8,44} O MAINRITSAN II (*ClinicalTrials.gov* identificador: NCT01731561) comparou dois regimes de administração de RTX – fixo *versus* baseado na repopulação das células B CD19+ periféricas ou no aumento dos títulos séricos dos ANCA – sem diferenças significativas na taxa de recidiva e no perfil de segurança. O regime personalizado resultou num menor número de infusões de RTX, sugerindo uma abordagem potencialmente mais eficiente e menos onerosa.⁴⁴ O MAINTANCAVAS (*ClinicalTrials.gov* identificador: NCT02749292) demonstrou que um regime baseado na repopulação das células B está associado a uma menor taxa de recidiva, em comparação com um regime baseado no aumento dos títulos séricos dos ANCA.⁴⁵

O MAINRITSAN III (*ClinicalTrials.gov* identificador: NCT02433522) investigou se a extensão do tratamento com RTX para além de 18 meses poderia proporcionar uma redução adicional do risco de recidiva. Aos 46 meses, a taxa de recidiva foi de 4% no grupo que continuou o tratamento *versus* 26% no grupo que interrompeu o RTX. A incidência de eventos adversos graves não diferiu significativamente entre os grupos.⁴⁶

Recentemente, uma análise combinada dos resultados dos ensaios clínicos MAINRITSAN sublinhou a eficácia superior do regime fixo de RTX durante 18 meses (comparado com a AZA ou com o regime personalizado de RTX), não revelando benefício significativo na extensão da terapêutica. Neste sentido, a decisão de prolongar o tratamento deve ser individualizada.⁴⁷

A dose recomendada de RTX alinha-se com o esquema utilizado nos ensaios clínicos MAINRITSAN ou RITAZAREM – 500 mg nos dias 0 e 11, seguidas de administrações subsequentes aos 6, 12 e 18 meses ou 1000 mg a cada 4 meses, totalizando cinco doses – respetivamente.¹

Azatioprina

A AZA, pró-fármaco da 6-mercaptopurina, diminui a síntese de novos nucleótidos de purina e, por conseguinte, a proliferação de linfócitos. Permanece uma opção viável (em combinação com doses reduzidas de corticosteroides) em casos em que os níveis de IgG são < 300 mg/dL ou quando o RTX não está disponível.¹

O REMAIN (*Current Controlled Trials* identificador: ISRCTN13739474) comparou a manutenção com AZA e prednisolona durante 24 meses *versus* 48 meses, evidenciando um risco diminuído de recidiva e uma menor progressão para DRC com necessidade de TSFR com a duração prolongada do tratamento. Contudo, esta também demonstrou estar associada a uma maior frequência de eventos adversos graves, como malignidade e infeções.⁴⁸

Atualmente, são propostos dois regimes terapêuticos para a AZA na manutenção da remissão: no primeiro regime, administra-se 1,5 a 2 mg/kg/dia no primeiro ano após o diagnóstico, seguida de uma redução de 25 mg a cada 3 meses. No segundo regime, é sugerida a administração de 1,5 a 2 mg/kg/dia durante os primeiros 18 a 24 meses, seguida de uma redução para 1 mg/kg/dia até 4 anos após o diagnóstico, com uma subsequente diminuição de 25 mg a cada 3 meses. Neste último regime, os corticosteroides devem ser mantidos entre 5 e 7,5 mg/dia durante 2 anos, seguidos de uma redução gradual de 1 mg a cada 2 meses.¹

Metotrexato e Micofenolato de mofetil

O metotrexato e o MMF são consideradas alternativas válidas para doentes intolerantes à AZA, embora o metotrexato deva ser evitado em casos de TFG < 60 mL/min/1,73 m².¹

Terapêuticas Promissoras

Os estudos concluídos ou em curso sobre terapêuticas promissoras no tratamento das vasculites ANCA estão resumidos na Tabela I do Apêndice. A seguir, detalham-se algumas delas.

Inibição da ativação do complemento

A inibição da ativação da via alternativa do complemento é um alvo terapêutico nas vasculites ANCA.^{15,49}

O vilobelimab é um anticorpo monoclonal que se liga ao fragmento C5a, impedindo a sua interação com o respetivo recetor. Semelhante ao avacopano, não interfere na formação do MAC. A sua utilização na indução da remissão apresentou resultados encorajadores em dois ensaios clínicos de fase II. Em contraste, o eculizumab bloqueia a clivagem de C5 em C5a e C5b, impedindo a formação do MAC, o que aumenta a suscetibilidade a infeções bacterianas, particularmente por agentes capsulados.¹⁵ A utilização do eculizumab nas vasculites ANCA permanece alvo de especulação. Um caso índice demonstrou recuperação da função renal com a adição do fármaco ao tratamento padrão, sem efeitos adversos significativos.⁴⁹ O único ensaio clínico realizado foi interrompido, impedindo uma avaliação criteriosa da sua eficácia e segurança.⁷

Depleção das células B

A depleção das células B constitui uma estratégia terapêutica consolidada na indução e manutenção da remissão, comprovada pela eficácia clínica do RTX.²⁹ Atualmente, a investigação centra-se noutros anticorpos monoclonais anti-CD20 que poderão apresentar perfis de eficácia e segurança superiores.⁷

O ofatumumab distingue-se do RTX pela sua cinética de dissociação mais lenta e demonstrou ser um ativador mais potente da citotoxicidade dependente do complemento *in vitro*.^{29,50} Numa série de casos, a combinação ofatumumab, CFF e prednisolona apresentou resultados clínicos e serológicos equiparáveis aos observados em coortes anteriores tratadas com um esquema semelhante de RTX, CFF e corticosteroides.²⁹ O ofatumumab poderá constituir uma alternativa viável em doentes intolerantes ou refratários ao RTX.⁷

O obinutuzumab destaca-se dos anticorpos monoclonais de tipo I (como o RTX e o ofatumumab) pela sua maior afinidade pelo antígeno CD20 e pela capacidade superior de induzir morte celular direta e de promover citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos.^{7,8,21} Estas propriedades podem resultar numa depleção mais eficaz das células B nos tecidos (em comparação com o RTX), retardando a sua reconstituição no sangue periférico e promovendo uma remissão mais sustentada da doença com redução do risco de recidiva.^{14,21} O ensaio clínico Obivas compara estes dois agentes terapêuticos na indução da remissão em doentes

com vasculite ANCA-PR3. Os seus resultados poderão vir a redefinir a abordagem terapêutica da doença.^{7,21}

Inibição da ativação das células B

O BAFF (ou BLyS, estimulador de linfócitos B), desempenha um papel central na biologia das células B.^{7,51} Nas vasculites ANCA, os seus níveis elevados parecem favorecer a seleção positiva de células B autorreativas.⁵²⁻⁵⁴

O belimumab é um anticorpo monoclonal anti-BAFF. Ao ligar-se ao BAFF solúvel e ao BAFF ligado à membrana, inibe a sua interação com os seus recetores e, por conseguinte, a sobrevivência e maturação das células B.^{51,53} O belimumab não demonstrou redução do risco de recidiva no ensaio clínico BREVAS por limitações no desenho do estudo.⁵² O ensaio clínico COMBIVAS está a investigar o tratamento sequencial com RTX e belimumab. Este poderá proporcionar uma abordagem mais direcionada das células B, nomeadamente ao impedir a recuperação de células B autorreativas após o tratamento com RTX, induzindo remissões mais duradouras.⁵³ O APRIL (ligante indutor de proliferação) é uma proteína que partilha características funcionais com o BAFF.^{7,30,51} O telitacicept é um inibidor duplo BAFF/APRIL em estudo na indução e manutenção da remissão.⁷

Modulação da co-estimulação das células T

A interação entre as células apresentadoras de antígeno e as células T é fundamental para a ativação, proliferação e produção de citocinas pró-inflamatórias pelas células T.⁷ Uma abordagem direcionada às células T ou aos mecanismos que conduzem à sua ativação é racional no tratamento das vasculites ANCA.⁸

O abatacept é uma proteína de fusão que se liga às moléculas CD80 e CD86, presentes nas células apresentadoras de antígeno, impedindo a sua interação com o CD28, um recetor de superfície das células T.^{7,54} Num ensaio clínico aberto, demonstrou resultados positivos na indução da remissão da GPA recidivante não ameaçadora de órgão ou vida.⁵⁵ No ensaio clínico ABROGATE, a adição de abatacept não reduziu a taxa de recidiva da doença, o agravamento ou a falência em atingir remissão completa.⁵⁰ A continuidade das investigações é importante para definir com precisão o papel deste agente terapêutico na prática clínica.

Inibição da *Janus kinase*

Na patogénese da doença, a contribuição das células T e a produção de citocinas pró-inflamatórias estão associadas à ativação da via *Janus kinase (JAK)/signal transducer and activator of transcription (STAT)*.⁷

O tofacitinib é um inibidor seletivo da JAK 1/3 eficaz em várias doenças inflamatórias. Nas vasculites ANCA, estudos preliminares demonstraram que pode reduzir os marcadores

inflamatórios e diminuir a necessidade de corticosteroides.^{7,56} Dois ensaios clínicos em curso pretendem investigar o seu contributo na vasculite não ameaçadora de órgão ou vida.⁷

Inibição do CD52

O alemtuzumab é um anticorpo monoclonal anti-CD52 que promove a depleção reversível de linfócitos, monócitos e eosinófilos, com um efeito particularmente duradouro nas células T CD4+ (com exceção das células Treg).⁵⁷

O estudo ALEVIAATE avaliou a sua eficácia e segurança na indução da remissão da vasculite refratária. O alemtuzumab apresentou um perfil de segurança comparável à terapêutica padrão. Contudo, não demonstrou um efeito sustentado na remissão da doença, impedindo o abandono da prednisolona na maioria dos doentes. O estudo apresenta algumas limitações, como o tamanho reduzido da amostra e o curto período de acompanhamento.⁵⁷ A eficácia e segurança a longo prazo e a otimização da dosagem do fármaco requerem investigação adicional.⁵⁴

Inibição da interleucina 6

A IL-6 é uma citocina com uma ampla gama de atividades biológicas. Entre as suas funções, promove a diferenciação das células B e induz a síntese de outras citocinas pró-inflamatórias. Estudos demonstram que os níveis séricos de IL-6 estão aumentados em doentes com vasculites ANCA e é predominantemente expressa em áreas de vasculite ativa.⁵⁴

O tocilizumab é um anticorpo monoclonal anti-recetor da IL-6 com fortes propriedades anti-inflamatórias. Os seus resultados positivos na indução da remissão indicam que a inibição da IL-6 pode representar uma alternativa terapêutica com menor toxicidade para doentes com MPA.⁵⁸

Células T geneticamente modificadas

A manipulação genética de células T para expressarem na sua superfície um recetor de antígeno quimérico (CAR) demonstrou resultados promissores no tratamento de neoplasias hematológicas, incentivando a sua investigação nas doenças autoimunes, incluindo nas vasculites ANCA.^{59,60}

A expressão de CARs direcionados aos antígenos de superfície CD19 e CD20 conduz à depleção seletiva das células B. Um estudo realizado em modelos murinos com vasculite ANCA-MPO demonstrou que a utilização de CARs direcionados ao CD19 foi capaz de eliminar células B e plasmoblastos. Embora a MPO não tenha sido completamente eliminada, os seus níveis reduziram significativamente, o que contribuiu para uma proteção robusta contra o desenvolvimento de glomerulonefrite associada a ANCA.⁶⁰ Vários ensaios clínicos em curso (*ClinicalTrials.gov* identificadores: NCT06462144, NCT06294236, NCT06152172, NCT06373081, NCT06420154) visam avaliar a eficácia e segurança desta abordagem terapêutica.

Adicionalmente, o antígeno de maturação de células B (BCMA), uma molécula expressa nas células B de memória, plasmoblastos e plasmócitos, surge como um alvo terapêutico de interesse, especialmente para a eliminação de células produtoras de anticorpos patogénicos.⁵⁹ A expressão de CARs direcionados ao BCMA encontra-se em investigação (*ClinicalTrials.gov* identificador: NCT06277427) para o tratamento de formas refratárias da doença.

Células T reguladoras

A disfunção das células Treg é um dos mecanismos patogénicos das vasculites ANCA.⁶¹

Estudos em modelos murinos com glomerulonefrite ANCA-MPO demonstraram que a transferência de células Treg funcionais reduziu significativamente os níveis séricos de anticorpos anti-MPO e preveniu a formação de crescentes glomerulares e necrose. Estes achados sugerem que as células Treg desempenham um papel importante na proteção do desenvolvimento de glomerulonefrite associada a ANCA, abrindo perspetivas para a aplicação *in vivo* desta estratégia terapêutica.⁶¹

Inibição da catepsina C

A catepsina C (CTSC) é uma protease de cisteína lisossomal que ativa a função proteolítica das proteases de serina de neutrófilos, como a elastase e a PR3.⁶²

Um estudo comparou amostras de sangue de controlos saudáveis, indivíduos com síndrome de Papillon-Lefèvre (condição associada à perda de função da CTSC) e indivíduos com vasculite ANCA-PR3. Os resultados mostraram que a deficiência genética de CTSC e a sua inibição farmacológica reduziram a atividade das proteases de serina, incluindo a PR3. Como consequência, os neutrófilos apresentaram uma menor resposta de ativação aos ANCA-PR3, mas não aos ANCA-MPO. A redução da atividade das proteases de serina resultou numa diminuição do dano endotelial renal mediado pelos neutrófilos. Não foram observados sinais de imunodeficiência generalizada nos modelos estudados, sugerindo que a inibição da CTSC não compromete a diferenciação dos neutrófilos. Estes achados destacam o potencial da inibição da CTSC como estratégia terapêutica promissora para a vasculite ANCA-PR3.⁶²

Imunoglobulina intravenosa

A Ig intravenosa exerce um efeito neutralizador e/ou modulador em várias etapas da resposta autoimune e tem sido estudada como opção terapêutica nas vasculites ANCA.⁶³

Embora vários estudos observacionais tenham sugerido o seu benefício, apenas um ensaio clínico randomizado controlado foi realizado. A avaliação dos efeitos específicos da Ig intravenosa é dificultada pelo uso concomitante de fármacos imunossupressores. Por conseguinte, uma meta-análise recente incluiu um subgrupo de doentes cuja terapêutica imunossupressora não foi alterada, demonstrando que a introdução de Ig intravenosa na indução da remissão esteve

associada a uma redução da atividade da doença (medida pelo BVAS) e dos níveis séricos de proteína C reativa (PCR). Estes resultados destacam a Ig intravenosa como uma terapêutica promissora, especialmente para indivíduos que não respondem ou que têm contraindicações ao tratamento convencional.⁶³

Abordagem da Doença Renal Crónica com necessidade de Terapêutica de Substituição da Função Renal

Doentes com DRC com necessidade de TSFR apresentam uma menor taxa de recidiva, em comparação com aqueles que não padecem de DRC com necessidade de TSFR. Este facto, aliado à maior incidência de infeções e mortalidade em doentes com DRC com necessidade de TSFR em tratamento de manutenção, justifica a recomendação de limitar a sua duração a 6 meses, se ausência de sinais de atividade extrarrenal da doença.^{4,64} O ensaio clínico MASTER-ANCA (*ClinicalTrials.gov* identificador: NCT03323476) está em curso com o objetivo de avaliar os riscos e benefícios da descontinuação do tratamento de manutenção neste subgrupo de doentes.⁴

Para serem elegíveis para transplante renal, devem estar em remissão completa durante os 6 meses que antecedem o procedimento para reduzir o risco de recidiva. Após o transplante, o regime imunossupressor utilizado é eficaz em manter a taxa de recidiva num nível baixo. Contudo, a vasculite ANCA-PR3 está associada a um risco superior de recidiva também após o transplante. No caso de recidiva da doença durante a TSFR ou após o transplante, a intervenção terapêutica deve alinhar-se com os padrões de tratamento previamente estabelecidos.^{1,4}

Discussão

O envolvimento renal é uma das principais manifestações das vasculites ANCA e um determinante no prognóstico.^{2,4} O objetivo da dissertação foi sistematizar a abordagem terapêutica da doença, com particular ênfase na sua evolução e na identificação de novas estratégias promissoras. A multiplicidade de vias patogénicas envolvidas dificulta o desenvolvimento de um único agente dirigido e destaca a necessidade de utilizar associações que sejam complementares.

A indução da remissão é um pilar central no tratamento. O RTX é a opção preferencial, embora a sua eficácia não seja uniforme.^{1,9,10} Doentes com vasculite ANCA-PR3 tratados com RTX alcançaram a remissão com maior frequência do que aqueles tratados com CFF, uma associação que não foi observada na vasculite ANCA-MPO.^{12,31} Estes resultados reforçam a heterogeneidade da doença e a importância de uma abordagem individualizada. Em doentes com creatinina sérica > 4 mg/dL ou em diálise, a CFF é o agente preferido. Como alternativa, pode ser considerada a combinação de RTX, pulsos intravenosos de CFF e corticosteroides.^{1,2}

A utilização de corticosteroides na indução da remissão é uma prática consolidada.^{2,11,22,23} A sua toxicidade cumulativa tem motivado a investigação de estratégias que permitam a sua redução ou substituição, como esquemas de dose reduzida de corticosteroides ou a inclusão de fármacos que atuam na via do complemento.^{15,22-26} Atualmente, o avacopano representa uma alternativa terapêutica com um perfil de segurança favorável.^{1,15,33-36} Contudo, a sua aplicabilidade a longo prazo carece de validação adicional.⁶ A plasmaferese tem sido objeto de reavaliação, com estudos recentes a sugerirem que o seu benefício pode estar restrito a subgrupos específicos de doentes, o que implica a sua utilização mais criteriosa.^{1,39}

A manutenção da remissão constitui um dos maiores desafios terapêuticos. O RTX é com frequência preferido à AZA.^{1,9,10} É importante reconhecer que as respostas clínicas ao RTX podem variar entre indivíduos e a recidiva da doença após o tratamento com este agente não é desprezível, exigindo a sua administração repetida. A hipogamaglobulinemia, um efeito secundário associado ao uso prolongado de RTX, aumenta o risco de infeções, o que requer uma monitorização rigorosa dos doentes.^{20,21}

Emergem novas perspetivas terapêuticas. As vias mais estudadas incluem a inibição da ativação da via alternativa do complemento, a depleção e a inibição da ativação das células B, a modulação da co-estimulação das células T e a inibição da JAK e de citocinas pró-inflamatórias.^{7,30,50} A imunoterapia com CAR T *cells* representa uma nova esperança para doentes que não respondem ao tratamento padrão, mas persistem questões relativas à sua durabilidade e segurança a longo prazo. A complexidade e custo de fabricação são desafios importantes.^{59,60} A modulação das células

Treg, a aplicação de inibidores da CTSC e a Ig intravenosa carecem de investigação adicional com ensaios clínicos randomizados controlados.⁶¹⁻⁶³

Conclusão

As vasculites ANCA com envolvimento renal representam uma causa significativa de DRC com necessidade de TSFR e a sua gestão constitui um desafio.

A terapêutica imunossupressora permitiu uma melhoria do prognóstico da doença. A introdução do RTX e, mais recentemente, do avacopano como estratégia poupadora de corticosteroides representam avanços importantes. Não obstante, identificar alternativas que permitam melhorar os resultados clínicos a longo prazo e a qualidade de vida dos doentes continua a ser uma necessidade.

A compreensão mais detalhada da patogénese das vasculites ANCA tem permitido o desenvolvimento de abordagens terapêuticas promissoras dirigidas aos mecanismos imunológicos e inflamatórios subjacentes à lesão endotelial e ao dano renal. É necessária a publicação dos resultados dos estudos em curso e a realização de ensaios clínicos randomizados controlados para fornecer evidências sólidas sobre a eficácia e a segurança a curto e a longo prazo de novos fármacos que garantam benefícios sustentáveis aos doentes.

Apêndice

Tabela I – Resumo dos estudos concluídos ou em curso referentes a potenciais terapêuticas promissoras no tratamento das vasculites ANCA.

Inibição da ativação do complemento			
Agente	Vilobelimab, anticorpo monoclonal anti-C5a		Ecilizumab, anticorpo monoclonal anti-C5
Tipo de estudo	IXCHANGE, ensaio clínico randomizado controlado de fase II (<i>ClinicalTrials.gov</i> identificador: NCT03895801)	Ensaio clínico randomizado controlado por placebo de fase II (<i>ClinicalTrials.gov</i> identificador: NCT03712345)	Ensaio clínico randomizado controlado de fase II (<i>ClinicalTrials.gov</i> identificador: NCT01275287)
Amostra	57 indivíduos com MPA ou GPA com TFG ≥ 20 mL/min/1,73 m ² randomizados para receber prednisolona em dose padrão, vilobelimab e prednisolona em dose reduzida ou vilobelimab (em combinação com CFF ou RTX) para indução da remissão	20 indivíduos com MPA ou GPA randomizados para receber vilobelimab 400 mg, vilobelimab 800 mg ou placebo (em combinação com a terapêutica padrão) para indução da remissão	Indivíduos com vasculites ANCA e evidência de glomerulonefrite ativa iriam receber ecilizumab (em combinação com a terapêutica padrão) para indução da remissão
Objetivo primário	% de indivíduos com resposta clínica (redução $\geq 50\%$ do BVAS) na semana 16	Número e % de indivíduos por grupo com ≥ 1 evento adverso decorrente do tratamento na semana 24	Alteração da atividade da doença (BVAS) na semana 12
Resultados	Resposta clínica semelhante entre os grupos Menor taxa de eventos adversos e toxicidade relacionada com a corticoterapia no grupo que recebeu vilobelimab isolado	Vilobelimab (em ambas as dosagens) apresentou um perfil de segurança superior	Interrompido
Depleção das células B			
Agente	Ofatumumab, anticorpo monoclonal anti-CD20 de tipo I	Obinutuzumab, anticorpo monoclonal anti-CD20 de tipo II	

Tipo de estudo	Série de casos		Série de casos	Obivas, ensaio clínico randomizado controlado de fase II (Current Controlled Trials identificador: ISRCTN13069630)
Amostra	8 indivíduos com vasculites ANCA receberam ofatumumab em combinação com pulsos intravenosos de CFF e prednisolona, 7 para indução da remissão e 1 para manutenção da remissão		1 indivíduo com MPA e 2 indivíduos com GPA com envolvimento renal receberam obinutuzumab (em combinação com MMF e/ou prednisolona) para indução da remissão	26 indivíduos com vasculite ANCA-PR3 com TFG ≥ 15 mL/min/1,73 m² randomizados para receber obinutuzumab ou RTX (em combinação com prednisolona) para indução da remissão
Objetivo primário	-		-	Depleção das células B CD19+ no tecido linfóide associado à mucosa nasal na semana 26
Resultados	Todos com depleção das células B em 1 mês, mantida por ≥ 6 meses Todos alcançaram a remissão em 3 meses associada a diminuição dos títulos séricos dos ANCA e a melhoria da função renal Nenhum manifestou recidiva aos 24 meses		Obinutuzumab foi eficaz na depleção das células B Todos alcançaram a remissão associada a títulos séricos dos ANCA indetetáveis	Em recrutamento
Inibição da ativação das células B				
Agente	Belimumab, anticorpo monoclonal anti-BAFF		Telitacicept, inibidor duplo BAFF/APRIL	
Tipo de estudo	BREVAS, ensaio clínico randomizado controlado por placebo de fase III (ClinicalTrials.gov	COMBIVAS, ensaio clínico randomizado controlado por placebo de fase II (ClinicalTrials.gov	TTCAAVREM, ensaio clínico randomizado controlado por placebo de fase IV (ClinicalTrials.gov	TTCAZAREM, ensaio clínico randomizado controlado de fase IV (ClinicalTrials.gov

	identificador: NCT01663623)	identificador: NCT03967925)	identificador: NCT05962840)	identificador: NCT05965284)
Amostra	106 indivíduos com MPA ou GPA randomizados para receber belimumab ou placebo (em combinação com AZA e prednisolona em dose reduzida) para manutenção da remissão	31 indivíduos com MPA ou GPA ANCA-PR3 com TFG ≥ 30 mL/min/1,73 m² randomizados para receber belimumab ou placebo (em combinação com RTX e prednisolona) para indução da remissão	40 indivíduos com MPA ou GPA ANCA-PR3 com TFG ≥ 30 mL/min/1,73 m² randomizados para receber telitacicept ou placebo desde a indução da remissão (em combinação com RTX e prednisolona) até à manutenção da remissão	40 indivíduos com MPA ou GPA com TFG ≥ 30 mL/min/1,73 m² randomizados para receber telitacicept combinado com AZA e prednisolona ou AZA e prednisolona para manutenção da remissão
Objetivo primário	Tempo até à primeira recidiva durante 4 anos de acompanhamento	Tempo para alcançar a negatividade dos ANCA-PR3 analisado em 24 meses	Tempo até à primeira recidiva durante 24 meses de acompanhamento	Tempo até à primeira recidiva durante 12 meses de acompanhamento
Resultados	Belimumab não demonstrou redução do risco de recidiva (provavelmente por limitações no desenho do estudo)	Sem resultados publicados	Em recrutamento	
Modulação da co-estimulação das células T				
Agente	Abatacept , proteína de fusão que combina a região do fragmento cristalizável de IgG1 com o domínio extracelular do antígeno 4 de linfócitos T citotóxicos (CTLA4)			
Tipo de estudo	Ensaio clínico aberto		ABROGATE, ensaio clínico randomizado controlado por placebo de fase III (<i>ClinicalTrials.gov</i> identificador: NCT02108860)	
Amostra	20 indivíduos com GPA recidivante não ameaçadora de órgão ou vida receberam abatacept para indução da remissão		65 indivíduos com GPA recidivante não ameaçadora de órgão ou vida randomizados para receber abatacept ou placebo (em combinação com prednisolona e com o agente	

	Prednisolona (até 30 mg/dia) foi permitida nos primeiros 2 meses, com posterior redução de dose Indivíduos em tratamento com AZA, metotrexato ou MMF mantiveram esses fármacos	imunossupressor de manutenção de base) para indução da remissão
Objetivo primário	-	Capacidade do abatacept de reduzir a taxa de falência do tratamento (recidiva, agravamento ou falência em atingir BVAS de 0) em 12 meses
Resultados	18 com melhoria significativa e 16 alcançaram a remissão completa (BVAS de 0) em 1,9 meses 10 dos 15 indivíduos em terapêutica com prednisolona descontinuaram a corticoterapia Perfil de segurança comparável ao tratamento padrão	A adição de abatacept não reduziu a taxa de falência do tratamento
Inibição da <i>Janus kinase</i>		
Agente	Tofacitinib, inibidor seletivo da JAK 1/3	
Tipo de estudo	Ensaio clínico prospectivo aberto com braço único (<i>ClinicalTrials.gov</i> identificador: NCT04973033)	Ensaio clínico randomizado controlado de fase IV (<i>ClinicalTrials.gov</i> identificador: NCT04944524)
Amostra	10 indivíduos com vasculite ANCA não ameaçadora de órgão ou vida com creatinina sérica ≤ 1,36 mg/dL ou proteinúria ≤ 1,0 g/dia e com TFG ≥ 60 mL/min/1,73 m² receberam tofacitinib (em combinação com a terapêutica padrão) para indução da remissão	66 indivíduos com GPA não ameaçadora de órgão ou vida com creatinina sérica ≤ 1,36 mg/dL ou proteinúria ≤ 1,0 g/dia e com TFG ≥ 60 mL/min/1,73 m² randomizados para receber tofacitinib ou metotrexato (em combinação com prednisolona) para manutenção da remissão
Objetivo primário	Taxa de resposta que inclui remissão completa (BVAS de 0), remissão parcial (redução ≥ 50% do BVAS) e resistência ao tratamento em 13 meses	Taxa de recidiva em 12 meses
Resultados	Sem resultados publicados	
Inibição do CD52		
Agente	Alemtuzumab, anticorpo monoclonal anti-CD52	
Tipo de estudo	ALEVIATE, ensaio clínico randomizado prospectivo aberto de fase IV (<i>ClinicalTrials.gov</i> identificador: NCT01405807)	

Amostra	23 indivíduos com vasculites ANCA (12) ou doença de Behçet (11) refratárias com creatinina sérica $\leq 1,7$ mg/dL randomizados para receber 60 mg ou 30 mg de alemtuzumab (em combinação com prednisolona) para indução da remissão
Objetivo primário	Proporção de indivíduos com resposta clínica (BVAS de 0 ou redução $\geq 50\%$ do BVAS) em 6 meses Proporção de indivíduos com eventos adversos graves em 6 meses
Resultados	Resposta clínica em 16 indivíduos em 6 meses, em 8 mantida por 12 meses (sem diferenças significativas entre os grupos de dosagem) 7 indivíduos com eventos adversos graves, em 4 relacionados com o alemtuzumab
Inibição da interleucina 6	
Agente	Tocilizumab , anticorpo monoclonal anti-recetor da IL-6
Tipo de estudo	Estudo coorte prospectivo com braço único
Amostra	7 indivíduos com MPA receberam tocilizumab em monoterapia para indução da remissão
Objetivo primário	Proporção de indivíduos que alcançou remissão completa (BVAS de 0) em 12 meses
Resultados	Remissão completa em 2 indivíduos em 6 meses e em 3 em 12 meses 2 indivíduos foram retirados do estudo (1 devido a ineficácia em 6 semanas e 1 devido a exacerbação em 6 meses) e 1 abandonou-o voluntariamente 4 indivíduos descontinuaram o tocilizumab ao fim de 12 meses e não apresentaram recidiva

Referências

1. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis. *Kidney Int* 2024;105(3s):S71-s116. (In eng). DOI: 10.1016/j.kint.2023.10.008.
2. Kitching AR, Anders HJ, Basu N, et al. ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6(1):71. (In eng). DOI: 10.1038/s41572-020-0204-y.
3. Terrier B, Pagnoux C, Perrodeau É, et al. Long-term efficacy of remission-maintenance regimens for ANCA-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2018;77(8):1150-1156. (In eng). DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212768.
4. Sharma P, Zonozi R, Geetha D. ANCA-Associated Vasculitis. *Adv Kidney Dis Health* 2024;31(3):194-205. (In eng). DOI: 10.1053/j.akdh.2024.04.005.
5. Konda R, Rajasekaran A, Rizk DV. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2024;33(5):503-511. (In eng). DOI: 10.1097/mnh.0000000000001004.
6. Aqeel F, Geetha D. Kidney Failure in Pauci-immune Crescentic Glomerulonephritis: Rationale for Immunosuppression to Improve Kidney Outcome. *Curr Rheumatol Rep* 2024;26(8):290-301. (In eng). DOI: 10.1007/s11926-024-01150-z.
7. Reggiani F, Stella M, Calatroni M, Sinico RA. Treatment strategies for ANCA-associated vasculitides: from standard protocols to future horizons. *Expert Rev Clin Immunol* 2024;20(7):765-780. (In eng). DOI: 10.1080/1744666x.2024.2326628.
8. Chalkia A, Jayne D. ANCA-associated vasculitis-treatment standard. *Nephrol Dial Transplant* 2024;39(6):944-955. (In eng). DOI: 10.1093/ndt/gfad237.
9. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2024;83(1):30-47. (In eng). DOI: 10.1136/ard-2022-223764.
10. Chung SA, Langford CA, Maz M, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol* 2021;73(8):1366-1383. (In eng). DOI: 10.1002/art.41773.
11. Ni A, Xu Y, Chen J, Han F. Advances in the Assessment and Treatment of Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Glomerulonephritis. *J Inflamm Res* 2024;17:11881-11900. (In eng). DOI: 10.2147/jir.S494848.

12. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363(3):221-32. (In eng). DOI: 10.1056/NEJMoa0909905.
13. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363(3):211-20. (In eng). DOI: 10.1056/NEJMoa0909169.
14. Amudala NA, Boukhlal S, Sheridan B, et al. Obinutuzumab as treatment for ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2022;61(9):3814-3817. (In eng). DOI: 10.1093/rheumatology/keab916.
15. Tesar V, Hruskova Z. Complement Inhibition in ANCA-Associated Vasculitis. *Front Immunol* 2022;13:888816. (In eng). DOI: 10.3389/fimmu.2022.888816.
16. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014;371(19):1771-80. (In eng). DOI: 10.1056/NEJMoa1404231.
17. Gopaluni S, Smith RM, Lewin M, et al. Rituximab versus azathioprine as therapy for maintenance of remission for anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis (RITAZAREM): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2017;18(1):112. (In eng). DOI: 10.1186/s13063-017-1857-z.
18. Pugnet G, Pagnoux C, Terrier B, et al. Rituximab versus azathioprine for ANCA-associated vasculitis maintenance therapy: impact on global disability and health-related quality of life. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34(3 Suppl 97):S54-9. (In eng).
19. Smith RM, Jones RB, Specks U, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance of remission for patients with ANCA-associated vasculitis and relapsing disease: an international randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2023;82(7):937-944. (In eng). DOI: 10.1136/ard-2022-223559.
20. Thery-Casari C, Euvrard R, Mainbourg S, et al. Severe infections in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides receiving rituximab: A meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2020;19(5):102505. (In eng). DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102505.
21. McGovern DP, McClure ME, Coates M, et al. Study protocol for a randomised, phase II, double-blind, experimental medicine study of obinutuzumab versus rituximab in ANCA-associated vasculitis: ObiVas. *BMJ Open* 2024;14(7):e083277. (In eng). DOI: 10.1136/bmjopen-2023-083277.
22. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 2020;382(7):622-631. (In eng). DOI: 10.1056/NEJMoa1803537.

23. Jayne D, Walsh M, Merkel PA, et al. Plasma exchange and glucocorticoids to delay death or end-stage renal disease in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: PEXIVAS non-inferiority factorial RCT. *Health Technol Assess* 2022;26(38):1-60. (In eng). DOI: 10.3310/pnxb5040.
24. Furuta S, Nakagomi D, Kobayashi Y, et al. Effect of Reduced-Dose vs High-Dose Glucocorticoids Added to Rituximab on Remission Induction in ANCA-Associated Vasculitis: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2021;325(21):2178-2187. (In eng). DOI: 10.1001/jama.2021.6615.
25. Furuta S, Sugiyama T, Umibe T, et al. Low-dose glucocorticoids plus rituximab versus high-dose glucocorticoids plus rituximab for remission induction in ANCA-associated vasculitis (LoVAS): protocol for a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *BMJ Open* 2017;7(12):e018748. (In eng). DOI: 10.1136/bmjopen-2017-018748.
26. Furuta S, Nakagomi D, Kobayashi Y, et al. Reduced-dose versus high-dose glucocorticoids added to rituximab on remission induction in ANCA-associated vasculitis: predefined 2-year follow-up study. *Ann Rheum Dis* 2024;83(1):96-102. (In eng). DOI: 10.1136/ard-2023-224343.
27. de Groot K, Harper L, Jayne DR, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150(10):670-80. (In eng). DOI: 10.7326/0003-4819-150-10-200905190-00004.
28. Harper L, Morgan MD, Walsh M, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2012;71(6):955-60. (In eng). DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200477.
29. McAdoo SP, Bedi R, Tarzi R, Griffith M, Pusey CD, Cairns TD. Ofatumumab for B cell depletion therapy in ANCA-associated vasculitis: a single-centre case series. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(8):1437-42. (In eng). DOI: 10.1093/rheumatology/kew199.
30. Lin YC, Gau TS, Jiang ZH, et al. Targeted therapy in glomerular diseases. *J Formos Med Assoc* 2024;123(2):149-158. (In eng). DOI: 10.1016/j.jfma.2023.06.020.
31. Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM, et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. *Ann Rheum Dis* 2016;75(6):1166-9. (In eng). DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208073.
32. Jones RB, Furuta S, Tervaert JW, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomised trial. *Ann Rheum Dis* 2015;74(6):1178-82. (In eng). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206404.

33. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 2021;384(7):599-609. (In eng). DOI: 10.1056/NEJMoa2023386.
34. Geetha D, Dua A, Yue H, et al. Efficacy and safety of avacopan in patients with ANCA-associated vasculitis receiving rituximab in a randomised trial. *Ann Rheum Dis* 2024;83(2):223-232. (In eng). DOI: 10.1136/ard-2023-224816.
35. Strand V, Jayne DRW, Horomanski A, Yue H, Bekker P, Merkel PA. The impact of treatment with avacopan on health-related quality of life in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a post-hoc analysis of data from the ADVOCATE trial. *Lancet Rheumatol* 2023;5(8):e451-e460. (In eng). DOI: 10.1016/s2665-9913(23)00092-9.
36. Gattu R, Demory Beckler M, Kesselman MM. Superiority of Avacopan and Mepolizumab to Glucocorticoid Tapering in the Treatment of Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis: A Systematic Review. *Cureus* 2024;16(8):e67161. (In eng). DOI: 10.7759/cureus.67161.
37. Zonozi R, Aqeel F, Le D, et al. Real-World Experience With Avacopan in Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Vasculitis. *Kidney Int Rep* 2024;9(6):1783-1791. (In eng). DOI: 10.1016/j.ekir.2024.03.022.
38. Gulati K, Pusey CD. Plasma exchange as an adjunctive therapy in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Expert Rev Clin Immunol* 2023;19(4):417-430. (In eng). DOI: 10.1080/1744666x.2023.2184354.
39. Walsh M, Collister D, Zeng L, et al. The effects of plasma exchange in patients with ANCA-associated vasculitis: an updated systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2022;376:e064604. (In eng). DOI: 10.1136/bmj-2021-064604.
40. Kuzuya K, Morita T, Kumanogoh A. Efficacy of mycophenolate mofetil as a remission induction therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody: associated vasculitis-a meta-analysis. *RMD Open* 2020;6(1) (In eng). DOI: 10.1136/rmdopen-2020-001195.
41. Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis* 2019;78(3):399-405. (In eng). DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-214245.
42. Berti A, Alsawas M, Jawaid T, et al. Induction and maintenance of remission with mycophenolate mofetil in ANCA-associated vasculitis: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2022;37(11):2190-2200. (In eng). DOI: 10.1093/ndt/gfab357.
43. Xiong A, Xiong C, Yang G, et al. The Role of Mycophenolate Mofetil for the Induction of Remission in ANCA-Associated Vasculitis: A Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:609924. (In eng). DOI: 10.3389/fmed.2021.609924.

44. Charles P, Terrier B, Perrodeau É, et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis* 2018;77(8):1143-1149. (In eng). DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212878.
45. Zonozi R, Cortazar FB, Jeyabalan A, et al. Maintenance of remission of ANCA vasculitis by rituximab based on B cell repopulation versus serological flare: a randomised trial. *Ann Rheum Dis* 2024;83(3):351-359. (In eng). DOI: 10.1136/ard-2023-224489.
46. Charles P, Perrodeau É, Samson M, et al. Long-Term Rituximab Use to Maintain Remission of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2020;173(3):179-187. (In eng). DOI: 10.7326/m19-3827.
47. Delestre F, Charles P, Karras A, et al. Rituximab as maintenance therapy for ANCA-associated vasculitides: pooled analysis and long-term outcome of 277 patients included in the MAINRITSAN trials. *Ann Rheum Dis* 2024;83(2):233-241. (In eng). DOI: 10.1136/ard-2023-224623.
48. Karras A, Pagnoux C, Haubitz M, et al. Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2017;76(10):1662-1668. (In eng). DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211123.
49. Manenti L, Urban ML, Maritati F, Galetti M, Vaglio A. Complement blockade in ANCA-associated vasculitis: an index case, current concepts and future perspectives. *Intern Emerg Med* 2017;12(6):727-731. (In eng). DOI: 10.1007/s11739-017-1636-6.
50. Puéchal X. Update on targeted treatments for ANCA-associated vasculitis. *Joint Bone Spine* 2025;92(1):105768. (In eng). DOI: 10.1016/j.jbspin.2024.105768.
51. Kaegi C, Steiner UC, Wuest B, Crowley C, Boyman O. Systematic review of safety and efficacy of belimumab in treating immune-mediated disorders. *Allergy* 2021;76(9):2673-2683. (In eng). DOI: 10.1111/all.14704.
52. Jayne D, Blockmans D, Luqmani R, et al. Efficacy and Safety of Belimumab and Azathioprine for Maintenance of Remission in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Randomized Controlled Study. *Arthritis Rheumatol* 2019;71(6):952-963. (In eng). DOI: 10.1002/art.40802.
53. McClure ME, Gopaluni S, Wason J, et al. A randomised study of rituximab and belimumab sequential therapy in PR3 ANCA-associated vasculitis (COMBIVAS): design of the study protocol. *Trials* 2023;24(1):180. (In eng). DOI: 10.1186/s13063-023-07218-y.
54. Liu W, Tian G, Chen C, et al. Application of biological agents in the treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Front Pharmacol* 2024;15:1378384. (In eng). DOI: 10.3389/fphar.2024.1378384.

55. Langford CA, Monach PA, Specks U, et al. An open-label trial of abatacept (CTLA4-IG) in non-severe relapsing granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Ann Rheum Dis* 2014;73(7):1376-9. (In eng). DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204164.
56. Liu Y, Ji Z, Yu W, et al. Tofacitinib for the treatment of antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: a pilot study. *Ann Rheum Dis* 2021;80(12):1631-1633. (In eng). DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-220484.
57. Gopaluni S, Smith R, Goymer D, et al. Alemtuzumab for refractory primary systemic vasculitis-a randomised controlled dose ranging clinical trial of efficacy and safety (ALEVIATE). *Arthritis Res Ther* 2022;24(1):81. (In eng). DOI: 10.1186/s13075-022-02761-6.
58. Sakai R, Kondo T, Kikuchi J, et al. Corticosteroid-free treatment of tocilizumab monotherapy for microscopic polyangiitis: a single-arm, single-center, clinical trial. *Mod Rheumatol* 2016;26(6):900-907. (In eng). DOI: 10.3109/14397595.2016.1160968.
59. Guo Q, Li J, Wang J, Li L, Wei J, Zhang L. The advent of chimeric antigen receptor T Cell therapy in recalibrating immune balance for rheumatic autoimmune disease treatment. *Front Pharmacol* 2024;15:1502298. (In eng). DOI: 10.3389/fphar.2024.1502298.
60. Lodka D, Zschummel M, Bunse M, et al. CD19-targeting CAR T cells protect from ANCA-induced acute kidney injury. *Ann Rheum Dis* 2024;83(4):499-507. (In eng). DOI: 10.1136/ard-2023-224875.
61. Hu P, Xiao H, Elmore S, et al. Regulatory T cells effectively downregulate the autoimmune anti-MPO response and ameliorate anti-MPO induced glomerulonephritis in mice. *J Autoimmun* 2024;147:103266. (In eng). DOI: 10.1016/j.jaut.2024.103266.
62. Jerke U, Eulenberg-Gustavus C, Rousselle A, et al. Targeting Cathepsin C in PR3-ANCA Vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2022;33(5):936-947. (In eng). DOI: 10.1681/asn.2021081112.
63. Shimizu T, Morita T, Kumanogoh A. The therapeutic efficacy of intravenous immunoglobulin in anti-neutrophilic cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59(5):959-967. (In eng). DOI: 10.1093/rheumatology/kez311.
64. Pope V, Sivashanmugathas V, Moodley D, Gunaratnam L, Barra L. Outcomes in ANCA-associated vasculitis patients with end-stage kidney disease on renal replacement therapy- A meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2023;60:152189. (In eng). DOI: 10.1016/j.semarthrit.2023.152189.

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

