



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANTÓNIO PAULO FIGUEIREDO SARMENTO DE ARAÚJO CABAGES

***PAPEL DO BLOQUEIO DO COMPLEMENTO NAS VASCULITES ANCA***

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE NEFROLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR RUI ALVES

DR. NUNO OLIVEIRA

MARÇO/2024



## **PAPEL DO BLOQUEIO DO COMPLEMENTO NAS VASCULITES ANCA**

### ***Artigo de Revisão Narrativa***

*Área Científica de Nefrologia*

António Paulo Figueiredo Sarmento de Araújo Cabages<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

<sup>1</sup>[apaulosarment@gmail.com](mailto:apaulosarment@gmail.com)

Trabalho final com vista à atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos integrados em Medicina.

Orientador: Professor Doutor Rui Alves, Professor Associado com Agregação da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. ([ralves@fmed.uc.pt](mailto:ralves@fmed.uc.pt))

Coorientador: Dr. Nuno Oliveira, Assistente Convidado de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. ([nunomacoliveira@gmail.com](mailto:nunomacoliveira@gmail.com))

Coimbra, março de 2024



# ÍNDICE

<b>ÍNDICE</b> .....	<b>3</b>
<b>ÍNDICE DE ILUSTRAÇÕES</b> .....	<b>5</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	<b>6</b>
<b>RESUMO</b> .....	<b>7</b>
Introdução .....	7
Metodologia.....	7
Discussão .....	7
Conclusões .....	7
Palavras-chave .....	8
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>9</b>
Introduction .....	9
Methods .....	9
Discussion.....	9
Conclusions.....	10
Keywords.....	10
<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>11</b>
<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>13</b>
<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>14</b>
<b>1. VASCULITES SISTÉMICAS</b> .....	<b>14</b>
1.1 Classificação Sumária das Vasculites e Vasculites ANCA.....	14
1.2. Epidemiologia das Vasculites ANCA .....	15
1.3. Principais manifestações clínicas.....	16
<b>2. FISIOPATOLOGIA DAS VASCULITES ANCA</b> .....	<b>18</b>
2.1. O que são ANCA?.....	18
2.2. Formação dos ANCA .....	19
2.3 Papel dos ANCA nas AAV .....	19
<b>3. PAPEL DO COMPLEMENTO NA FISIOPATOLOGIA DAS AAV</b> .....	<b>21</b>

3.1 Sistema Complemento.....	21
3.2 Papel do Complemento nas AAV .....	22
<b>4. TERAPÊUTICAS FARMACOLÓGICAS ANTI-COMPLEMENTO NO TRATAMENTO DAS AAV .....</b>	<b>25</b>
4.1. Enquadramento Geral.....	25
4.2. Papel do bloqueio C5a-C5aR com Avacopan .....	27
<b>5. AVACOPAN NO TRATAMENTO DAS AAV .....</b>	<b>35</b>
5.1 Potenciais Vantagens .....	35
5.2 Recomendações das principais Guidelines.....	37
<b>CONCLUSÕES .....</b>	<b>39</b>
<b>AGRADECIMENTOS .....</b>	<b>40</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>41</b>

## ÍNDICE DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> – Distribuição por faixa etária de doenças glomerulares identificadas na biópsia renal.....	17
<b>Tabela 1</b> – Principais manifestações clínicas dos 3 subtipos de AAV.....	18
<b>Figura 2</b> – Recrutamento dos neutrófilos pelos ANCA e formação das NETs.....	22
<b>Figura 3</b> – Cascatas de ativação do sistema complemento.....	23
<b>Figura 4</b> – Bloqueio seletivo da ação de C5a através do Avacopan.....	30
<b>Figura 5</b> – A) Evolução da TFG e B) Evolução da resposta renal (avaliada pelas melhorias na TFG, albuminúria e hematuria) nos 3 grupos do estudo.....	33
<b>Figura 6</b> – Braços do estudo ADVOCATE.....	36

## LISTA DE ABREVIATURAS

**AAV:** Vasculites ANCA

**ANCA:** Anticorpos anticitoplasma de neutrófilo

**Bb:** Fator B ativo da via alternativa do Complemento

**BVAS:** *Birmingham Vasculitis Activity Score*

**C5a:** Fator C5a do Complemento

**C5aR:** Recetor CD88 do fator C5a do Complemento

**cAP:** Via alternativa do Complemento

**CHCC:** *International Chapel Hill Consensus Conference*

**DRC5:** Doença Renal Crónica estágio 5

**EGPA:** Granulomatose Eosinofílica com Poliangeíte

**EULAR:** *European Alliance of Associations for Rheumatology*

**GN:** Glomerulonefrites

**GMRP:** Glomerulonefrite Rapidamente Progressiva

**GPA:** Granulomatose com Poliangeíte

**KDIGO:** *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*

**MAC:** Complexo de ataque à membrana

**MPA:** Poliangeíte Microscópica

**MPO:** Mieloperoxidase

**NETs:** Redes extracelulares de neutrófilos

**PR3:** Proteinase 3

**ROS:** Espécies reativas de oxigénio

**TFG:** Taxa de filtração glomerular

**TNF- $\alpha$ :** Fator de necrose tumoral  $\alpha$

**TSFR:** Terapêutica Substitutiva da Função Renal



## RESUMO

**Introdução:** As vasculites associadas aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilo são um grupo de doenças caracterizadas por inflamação e destruição de vasos sanguíneos de pequeno calibre com a presença de ANCA circulantes. Caracterizam-se por ser um grupo heterogêneo de doenças, que partilham uma predileção pelo rim, constituindo o envolvimento renal o principal preditor prognóstico e de mortalidade. Os ANCA são autoanticorpos dirigidos contra proteínas expressas, principalmente, em grânulos neutrofílicos e após a ligação dos ANCA aos mesmos há uma ativação e desgranulação dos neutrófilos, que ativam subsequentemente a via alternativa do complemento. A evidência recente demonstrou o papel central que o sistema complemento desempenha nestas vasculites e tem sido estudado o potencial terapêutico do Avacopan, um inibidor seletivo do recetor C5a, no tratamento destas doenças. Portanto, ao longo deste trabalho será descrito de que forma este novo fármaco permite a redução da lesão vascular e as suas consequências sistémicas, em particular a perda progressiva da função renal com necessidade de terapêutica substitutiva da mesma.

**Metodologia:** Foram consultadas bases de dados da PubMed, entre os períodos de 7 de junho de 2023 a 31 de janeiro de 2024. Os termos pesquisados na plataforma PubMed foram “*Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis*”, “*Rapidly Progressive Glomerulonephritis*”, “*Chronic Kidney disease*”, “*Complement system*” e “Avacopan”. Para além da análise de artigos, também foram consultados *guidelines* da KDIGO e EULAR, bem como conteúdos disponibilizados por plataformas de educação médica como a AMBOSS e a OSMOSIS.

**Discussão:** O Avacopan atua bloqueando a interação entre o C5a e C5aR, inibindo desta forma a resposta inflamatória mediada pela via alternativa do complemento. Segundo os ensaios clínicos realizados, as potenciais vantagens do uso deste fármaco são: a redução da necessidade de corticoterapia; a indução de remissão mais precoce, comparativamente ao tratamento *standard* com corticoide; a melhoria da função renal, incluindo redução da albuminúria e maior recuperação da TFG; menor incidência de recidivas. Ou seja, estes resultados sugerem que o Avacopan pode constituir uma abordagem terapêutica promissora para o tratamento destas doenças.

**Conclusões:** O Avacopan é considerado uma terapêutica promissora para indução de remissão das vasculites associadas aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilo, podendo revolucionar o tratamento destas doenças. Este antagonista demonstrou eficácia na redução da necessidade de corticoterapia, especialmente em doentes com

maior risco de toxicidade e efeitos adversos induzidos pela mesma e em doentes com disfunção renal de maior gravidade. No entanto, desafios como o custo elevado, a disponibilidade limitada e a falta de estudos relativos ao seu uso por períodos prolongados e em doentes com maior grau de disfunção renal constituem restrições à sua ampla utilização. São, então, necessários mais estudos para esclarecer questões sobre segurança, duração ideal de tratamento e a sua custo-eficácia.

**Palavras-chave:** Vasculites ANCA; Glomerulonefrite Rapidamente Progressiva; Doença Renal Crónica; Sistema Complemento; Avacopan

## ABSTRACT

**Introduction:** Vasculitides associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies are a group of diseases characterised by inflammation and destruction of small calibre blood vessels with the presence of circulating ANCA. They are characterised by being a heterogeneous group of diseases that share a predilection for the kidney, with renal involvement being the main prognostic and mortality predictor. ANCA are autoantibodies directed against proteins expressed, mainly, in neutrophil granules and after ANCA bind to them there is an activation and degranulation of neutrophils, which subsequently activates the alternative Complement pathway. Recent evidence has demonstrated the central role that the Complement System plays in these vasculitides and the therapeutic potential of Avacopan, a selective inhibitor of the C5a receptor, that has been studied in the treatment of these diseases. Therefore, this work will describe how this new drug can reduce vascular damage and its systemic consequences, in particular the progressive loss of kidney function with the need for renal replacement therapy.

**Methods:** PubMed databases were consulted between 7 June 2023 and 31 January 2024. The terms searched on the PubMed platform were "Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis", "Rapidly Progressive Glomerulonephritis", "Chronic Kidney disease", "Complement system" and "Avacopan". In addition to analysing articles, KDIGO and EULAR guidelines and content provided by medical education platforms such as AMBOSS and OSMOSIS were also consulted.

**Discussion:** Avacopan acts by blocking the interaction between C5a and C5aR, thus inhibiting the inflammatory response mediated by the alternative Complement pathway. According to the clinical trials carried out, the potential advantages of using this drug are: the reduced need for corticosteroid therapy; earlier induction of remission compared to standard corticosteroid treatment; improved kidney function, including reduced albuminuria and greater recovery of GFR; lower incidence of relapses. In other words, these results suggest that Avacopan could be a promising therapeutic approach for treating these diseases.

**Conclusions:** Avacopan is considered a promising therapy for inducing remission in vasculitides associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and could revolutionise the treatment of these diseases. This antagonist has shown efficacy in reducing the need for corticosteroids, particularly in patients at higher risk of corticosteroid-induced toxicity and side effects, and in those with more severe renal impairment. However, challenges such as high cost, limited availability and a lack of studies on its use over longer periods and in patients with more severe renal impairment limits its widespread use. Further studies are therefore needed to answer questions about the safety, optimal duration of treatment and its cost-effectiveness.

**Keywords:** ANCA Vasculitides; Rapidly Progressive Glomerulonephritis; Chronic Kidney Disease; Complement System; Avacopan

## INTRODUÇÃO

As vasculites associadas aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) são um grupo heterogêneo de doenças autoimunes, que se caracterizam, habitualmente, pelo envolvimento multissistêmico e pela existência de um processo inflamatório, muitas vezes necrotizante da parede vascular, mais especificamente dos vasos sanguíneos de pequeno calibre, com a presença de ANCA circulantes [1–3]. Estas doenças devido à inflamação e lesão que provocam nos vasos sanguíneos de pequeno calibre, podem manifestar-se clinicamente de formas variadas, desde manifestações do trato respiratório superior e inferior, até manifestações cutâneas ou neurológicas, mas um órgão que é especialmente afetado é o rim [4–6].

O envolvimento renal é frequentemente caracterizado pelo desenvolvimento de uma Glomerulonefrite Rapidamente Progressiva (GNRP), que é uma forma grave de Glomerulonefrite e que pode levar à rápida perda da função renal [6]. Para além disso, a afetação renal nas Vasculites ANCA (AAV) constitui um dos importantes preditores de prognóstico e mortalidade dos doentes [6–10].

A fisiopatologia das AAV envolve uma complexa interação entre os anticorpos ANCA, os neutrófilos e o sistema complemento [11,12]. O sistema complemento é então uma cascata enzimática sequencial, que é um integrante fundamental da nossa imunidade inata e que é constituído por três cascatas de ativação, que são respetivamente a via clássica, a via alternativa (cAP) e a via da lectina [13–15]. Sendo a cAP, mais especificamente a sua anafilatoxina C5a especialmente relevante na patogénese das AAV [1]. Os anticorpos ANCA são autoanticorpos direcionados contra antígenos citoplasmáticos expressos, principalmente, nos grânulos primários dos neutrófilos e pensa-se que possíveis fatores genéticos, ambientais e infecciosos estejam na génese desta perda da autotolerância, que gera subseqüentemente uma resposta imune, com ativação dos neutrófilos e da cAP [6,15–18]. Ou seja, o C5a formado, como resultado da ativação da cAP, ativa os neutrófilos ao ligar-se aos seus recetores, aumentando assim a expressão de determinados antígenos na superfície dos mesmos, o que potencia conseqüentemente a maior ligação dos ANCA [1,7,11,14,15,19]. Após ser estabelecida esta ligação com os ANCA, os neutrófilos libertam fatores que estimulam o sistema complemento e gera-se mais C5a. Por sua vez, o C5a leva novamente à migração e ativação de neutrófilos, estabelecendo-se assim um *loop* de amplificação que sustenta a inflamação vascular e perpetua a lesão de órgão alvo, nomeadamente nos rins [1,7,12,14,15,19].

Durante vários anos o tratamento disponível para esta patologia consistia em medidas de suporte ou em corticoterapia, que apresenta elevada toxicidade inerente, e apesar da melhoria das terapêuticas, uma percentagem significativa dos doentes progride para Doença Renal Crónica estágio 5 (DRC5), com necessidade de Terapêutica Substitutiva da Função Renal (TSFR) pouco tempo após o diagnóstico [11,12].

O reconhecimento deste mecanismo de *feedback* positivo baseado no eixo C5a sugeriu a possibilidade da sua inibição seletiva como opção terapêutica para as AAV, passando a surgir moléculas como o antagonista do recetor de C5a, o Avacopan, que possui potencial significativo no avanço terapêutico das AAV [13,19,20]. Assim sendo, a pertinência da presente revisão narrativa é avaliar o impacto que o bloqueio do complemento com Avacopan poderá ter nestes doentes, nomeadamente na melhoria da inflamação e lesão glomerulares e, desta forma, diminuir, por um lado, o risco de progressão para DRC5 e, por outro, a necessidade de corticoides, dado que condicionam maior morbimortalidade, declínio de qualidade de vida e mais custos associados.

## METODOLOGIA

Para a realização da presente revisão narrativa foi efetuada uma pesquisa na base de dados PubMed, entre os períodos de 7 de junho de 2023 a 31 de janeiro de 2024. Os termos pesquisados na plataforma PubMed foram “*Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis*”, “*Rapidly Progressive Glomerulonephritis*”, “*Chronic Kidney disease*”, “*Complement system*” e “Avacopan”. Os critérios de inclusão utilizados foram serem artigos escritos na língua inglesa, a data de publicação ser posterior a janeiro de 2014 e a tipologia de artigo (casos clínicos, artigos científicos originais e artigos de revisão). A seleção dos artigos incluídos na revisão foi feita com base na relevância dos mesmos. Para além da análise de artigos, também foram consultadas *guidelines* disponibilizadas pela KDIGO e pela EULAR em 2023 e 2022 respetivamente. Para enquadramento teórico também foram utilizados conteúdos disponibilizados por plataformas de educação médica como a AMBOSS e a OSMOSIS.

# DISCUSSÃO

## 1. VASCULITES SISTÉMICAS

### 1.1 Classificação Sumária das Vasculites e Vasculites ANCA

O sistema de classificação mais comumente utilizado para classificar as vasculites sistêmicas foi definido em 2012 na *International Chapel Hill Consensus Conference (CHCC)*, que as estratifica consoante o calibre dos vasos afetados [1,21]. Dentro das vasculites sistêmicas, encontramos as associadas a anticorpos citoplasmáticos antineutrófilo circulantes, que são um grupo heterogéneo de vasculites necrotizantes, com ausência ou presença escassa de depósitos imunes (*pauci-immune*) e que se caracterizam, principalmente, por inflamação e destruição de vasos sanguíneos de pequeno calibre (nomeadamente capilares, vénulas, arteríolas e pequenas artérias) [1–3,22].

As AAV são divididas clinicamente em 3 doenças: Granulomatose com Poliangeíte (GPA), Poliangeíte Microscópica (MPA) e Granulomatose Eosinofílica com Poliangeíte (EGPA) [1–3,22].

Em termos serológicos existem dois tipos clinicamente significativos de ANCA nas AAV: os autoanticorpos anti-mieloperoxidase (anti-MPO), também conhecidos como pANCA, dado que se observa um padrão perinuclear na imunofluorescência e os autoanticorpos anti-proteinase 3 (anti-PR3), também conhecidos como cANCA, dado que, na imunofluorescência, permanecem com uma distribuição citoplasmática granular [1,2,16,18,22]. Os cANCA geralmente são positivos em pacientes com GPA, enquanto os pANCA positivam mais frequentemente em pacientes com MPA ou EGPA [1,18].

A inflamação e lesão microvasculares que caracterizam este grupo de doenças pode levar a diversas manifestações clínicas, como enfartes glomerulares, hemorragia alveolar e púrpura palpável, mas algo que, habitualmente, todas partilham é a predileção pelo rim [1,4,5]. A exceção a esta regra prende-se com a EGPA, em que o envolvimento renal é menos frequente, afetando, apenas, cerca de 20% dos doentes [23]. A forma mais comum de envolvimento renal nas Vasculites ANCA é o desenvolvimento de um quadro de Glomerulonefrite Rapidamente Progressiva. O envolvimento renal numa vasculite ANCA é considerado um dos mais críticos fatores de prognóstico, associando-se, em particular, a uma elevada mortalidade [4,7–10,24].



Apesar da melhoria das terapêuticas nas AAV, até 30% dos doentes progridem para DRC5, com necessidade de TSFR após 5 anos de diagnóstico [7,8].

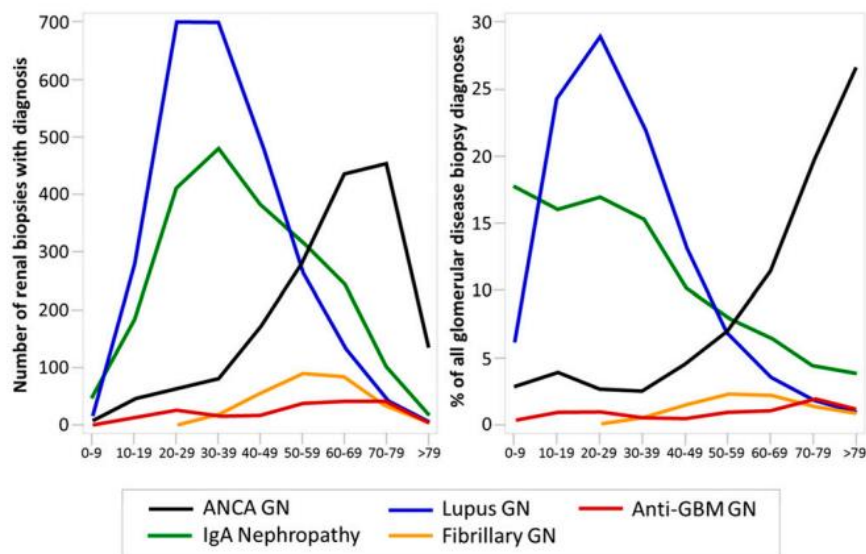
## **1.2. Epidemiologia das Vasculites ANCA**

As AAV apresentam uma incidência variável entre 20 a 25 casos por milhão por ano na Europa. É expectável que um médico que se dedique a Cuidados Primários de Saúde, com sensivelmente 8000 utentes, acompanhe um novo caso aproximadamente a cada cinco anos [5].

Diversos fatores de risco genéticos e ambientais foram identificados, mas a incidência aumenta progressivamente com a idade, de modo que a incidência na população idosa acima de 70 anos é de 80 a 90 casos por milhão por ano; os doentes com envolvimento renal têm em média mais 10 anos de idade; não é, todavia, uma doença que se limite à população adulta, podendo manifestar-se em qualquer faixa etária. Apesar de poder envolver doentes de qualquer grupo étnico, é uma doença mais comum nas populações caucasianas e asiáticas e relativamente mais rara em indivíduos de raça negra [1,5,7]. Contudo, este aumento da incidência com o tempo também poderá ser explicado pelo melhor reconhecimento e maior disponibilidade generalizada do estudo da autoimunidade, nomeadamente ANCA [7]. Há uma variação geográfica notável, sendo a GPA mais prevalente no Norte de Europa e na Austrália/Nova Zelândia, enquanto a MPA é mais prevalente no Sul de Europa, na Ásia e Índia [1,2,7]. Nos Estados Unidos da América há uma tendência semelhante com maior prevalência de GPA (associada a PR3) nos estados da região norte e maior prevalência de MPA (associada a MPO) em estados da região Sul [2].

Embora as AAV exibam uma ligeira predominância no sexo masculino o envolvimento renal está mais frequentemente presente no sexo feminino, o que pode ser explicado pela predominância feminina de autoanticorpos anti-MPO e a sua maior incidência com glomerulonefrites (GN) [2,7]. Autoanticorpos anti-PR3, por outro lado, estão mais associados ao sexo masculino, à idade mais jovem e a uma maior taxa de filtração glomerular (TFG) no momento do diagnóstico da doença [7].

As GN associadas às AAV são então diagnosticadas com maior frequência após os 60 anos de idade, enquanto em faixas etárias inferiores predominam outras GN como a Nefrite Lúpica e a Nefropatia IgA (**Figura 1**) [25].



**Figura 1** – Distribuição por faixa etária de doenças glomerulares identificadas na biópsia renal, adaptado de [25].

### **1.3. Principais manifestações clínicas**

As principais manifestações clínicas e diferenças entre a GPA, MPA e EGPA estão sumariadas na **Tabela 1**. A partir da mesma podemos concluir que a GPA caracteriza-se por uma inflamação granulomatosa necrotizante que envolve frequentemente as vias respiratórias superiores, inferiores e os rins. Especificamente o envolvimento da via respiratória superior na GPA costuma ser persistente, recidivante e refratário ao tratamento [23]. À semelhança com a GPA, a MPA também cursa com afetação dos rins e dos pulmões, com especial enfoque para a maior frequência do envolvimento renal, mas nesta última, ao contrário da GPA, com ausência de inflamação granulomatosa [23]. Por outro lado, a EGPA apresenta-se tipicamente com asma e eosinofilia de inícios tardios [23].

Manifestações Clínicas	Tipos de AAV		
	<i>MPA</i>	<i>EGPA</i>	<i>GPA</i>
Sintomas constitucionais	Frequente	Frequente	Muito frequente
Manifestações cutâneas	Púrpura	Púrpura, <i>Rash</i> pseudo-urticariforme	Púrpura
Manifestações otorrinolaringológicas	Manifestações raras, não específicas e não destrutivas	Rinite alérgica e polipose sinusal não destrutivas (Frequente)	Rinite/sinusite destrutivas, perfuração e deformidades do septo nasal, nariz em sela, otite média, diminuição/perda do olfato ou paladar, hipertrofia ou dor gengival (Muito frequente)

Manifestações pulmonares	Possível fibrose pulmonar crónica (pouco comum)  Hemorragia alveolar (Frequente)	Infiltrados irregulares e transitórios, derrame pleural eosinofílico (Frequente)  Asma (~100%)  Hemorragia alveolar (raro)	Nódulos cavitados, hemorragia alveolar difusa (Mais frequentes que nas anteriores)  Estenose brônquica e/ou subglótica
Manifestações renais	Apresentação mais aguda; Glomerulonefrite necrotizante sem granulomas (Frequente)	Menos frequente e menos grave	Apresentação mais crónica e indolente; Glomerulonefrite necrotizante com granulomas (Frequente)
Neuropatia periférica	Possível	Muito frequente	Possível
Outras manifestações	Trombose venosa (Pouco frequente)	Trombose venosa, cardiomiopatia (Pouco frequente)	Trombose venosa, manifestações oculares (Pouco frequente)

**Tabela 2** - Principais manifestações clínicas dos 3 subtipos de AAV, adaptado de [1,23].

## 2. FISIOPATOLOGIA DAS VASCULITES ANCA

### 2.1. O que são ANCA?

Os ANCA são autoanticorpos direcionados contra antígenos citoplasmáticos expressos nos grânulos primários dos neutrófilos e nos lisossomas dos monócitos

[16,18]. Os grânulos primários dos neutrófilos contêm uma variedade de proteínas antibacterianas, incluindo lisozima, MPO, serina proteases neutras (PR3, elastase e catepsina G) e hidrolases ácidas (catepsina B e D) e, portanto, os ANCA podem desenvolver-se contra qualquer uma destas proteínas citoplasmáticas, mas são direcionados na maioria dos casos contra MPO e PR3 [1,11,16,22]. Durante a fase ativa da doença são tipicamente imunoglobulinas G, mas outras classes de imunoglobulinas também são descritas, nomeadamente A e M [1].

## **2.2. Formação dos ANCA**

Não é claro porque é que estes autoanticorpos se formam, maioritariamente, contra as proteínas MPO e PR3, dado que estas são sequestradas do sistema imunológico nos grânulos primários, e após a desgranulação dos neutrófilos, nos locais de lesão tecidual, são rapidamente eliminados por inibidores específicos ( $\alpha$ 1-antitripsina [PR3] e ceruloplasmina [MPO]) [1].

Devido a possíveis fatores genéticos e/ou ambientais, a apoptose defeituosa dos neutrófilos, ou a depuração deficitária de fragmentos apoptóticos, podem conduzir a uma exposição prolongada destes antígenos ao sistema imunológico [1,16].

As infeções também podem desempenhar um papel através do mimetismo molecular, onde os anticorpos, que se ligam normalmente a antígenos de microrganismos, reagem de forma cruzada com antígenos neutrofílicos, ou então, através da ativação e recruta de neutrófilos e ANCA sinergicamente durante uma infeção viral da via aérea. Ou seja, há uma perda de autotolerância contra estas proteínas granulares intracelulares através do desenvolvimento de anticorpos com subsequente resposta imunológica do hospedeiro [1,2,15,16].

## **2.3 Papel dos ANCA nas AAV**

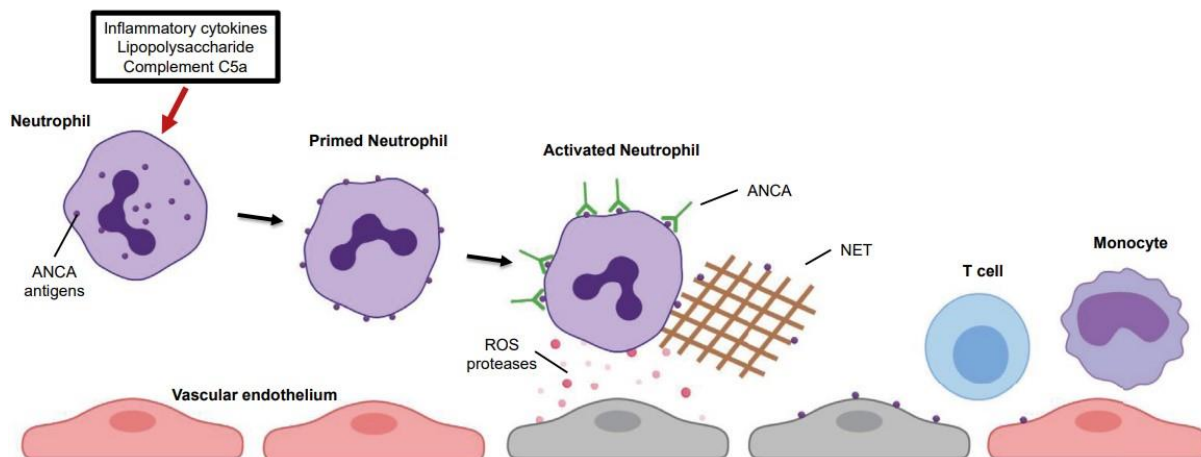
O papel dos ANCA nas AAV foi primeiramente demonstrado através de imunizações com ANCA do tipo MPO em ratos em que esta proteína era deficitária, induzindo posteriormente GN crescênticas do tipo *pauci-immune*, bem como hemorragia alveolar e outras lesões de órgão alvo, mimetizando um quadro tipo vasculite de pequenos vasos, como as AAV em humanos [2,11,12,19].

Por outro lado, a patogenicidade dos ANCA nas AAV também é apoiada pela descrição de um caso humano de transferência transplacentária de anticorpos anti-MPO da mãe para o feto, com subsequente GN e hemorragia pulmonar no recém-nascido prematuro [1,2,23].

### **2.3.1 ANCA e o recrutamento e ativação dos neutrófilos nas AAV**

Estudos recentes revelaram que os neutrófilos são uma população heterogênea com comportamentos distintos e estão envolvidos na patogênese de várias doenças, incluindo diversas doenças autoimunes [26]. A patogênese das AAV não é exceção e já se sabe que envolve a ativação de neutrófilos pelos ANCA; isto foi demonstrado por múltiplos estudos ao induzir-se AAV anti-MPO em modelos animais [2,11,12]. Após a sua libertação da medula óssea, em resposta a infecções ou inflamação, os neutrófilos expostos ao fator C5a do Complemento (C5a) e a citocinas inflamatórias, como fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ou Interleucina 1, são estimulados movimentando as proteínas MPO e PR3 dos seus grânulos primários para a sua superfície [1,11]. Neste estado, com a perda de autotolerância pelas proteínas MPO e PR3 geram-se ANCA, que se podem ligar a estas proteínas na superfície celular, culminando numa ativação celular robusta, com desgranulação dos neutrófilos, produção de espécies reativas de oxigénio (ROS) e formação de redes extracelulares de neutrófilos (NETs) subsequentemente (**Figura 2**) [1,2,7,11,26]. As NETs consistem em fibras extracelulares de ácido desoxirribonucleico, histonas e proteínas MPO e PR3 aderentes, funcionando como autoantígenos aos quais os ANCA se irão ligar. Ao expôr proteínas intracelulares e ROS, as NETs desempenham um papel na lesão vascular e no aumento da resposta auto-imune, por um efeito citotóxico direto endotelial e pela formação de anticorpos anti-MPO, anti-PR3 e ANCA atípicos respetivamente [2,7,26].

De forma similar, demonstrou-se *in vivo* a formação de NETs após estimulação de ratos com TNF- $\alpha$  e anticorpos anti-MPO e também se verificou o atenuar da doença com a depleção dos neutrófilos em ratos imunizados com ANCA anti-MPO [1,26]. Por fim, em amostras de biópsias renais, numa fase precoce das AAV, verificou-se à microscopia ótica invasão das paredes dos vasos por neutrófilos, que eram posteriormente e gradualmente substituídos por leucócitos mononucleares, apontando uma vez mais para a relevância dos neutrófilos nesta patologia [7].



**Figura 2** – Recrutamento e ativação dos neutrófilos pelos anticorpos ANCA e formação das NETs, adaptado de [1]. Abreviaturas – NETs: Redes extracelulares de neutrófilos; ROS: Espécies reativas de oxigénio.

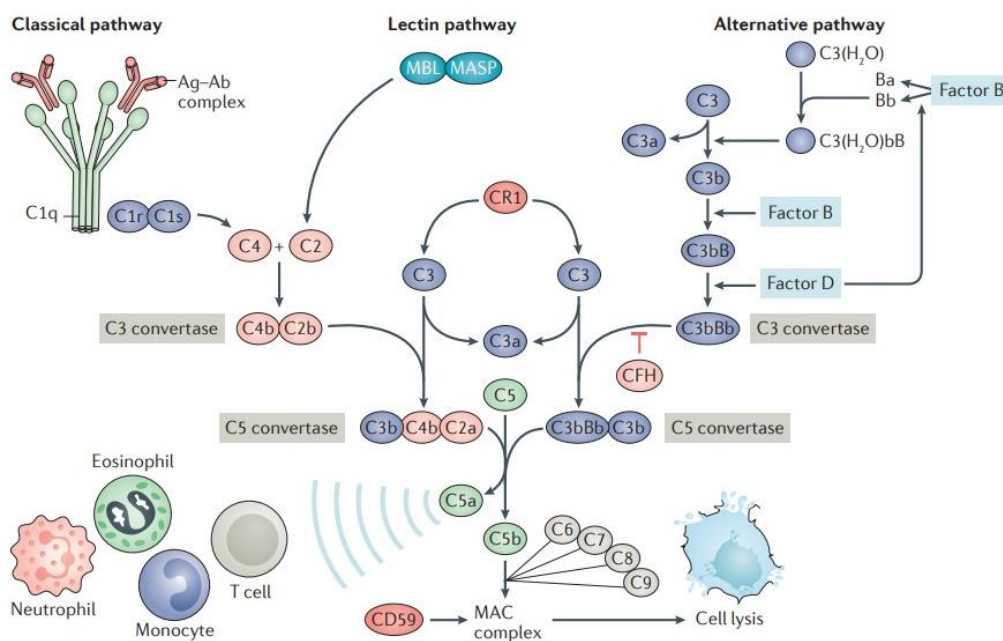
### 3. PAPEL DO COMPLEMENTO NA FISIOPATOLOGIA DAS AAV

#### 3.1 Sistema Complemento

O sistema complemento é uma cascata enzimática sequencial, que é um integrante fundamental da nossa imunidade inata e desempenha um papel crítico tanto na saúde, quanto na doença, dado que é altamente complexo e com dualidade, ou seja, pode auxiliar ou prejudicar o hospedeiro, dependendo do microambiente local [13]. Mais especificamente, é a interação entre componentes do sistema complemento, células imunológicas e mediadores inflamatórios que constitui um mecanismo eficiente de proteção do organismo contra infeções e apoia a reparação de tecidos lesados; no entanto, alterações nesta maquinaria complexa também desempenham um papel na patogénese de diversas doenças [27].

Portanto, como mencionado anteriormente, dado que pode atacar quer agentes patogénicos, quer o hospedeiro, a existência de mecanismos regulatórios é crucial para evitar a sua ativação descontrolada [14]. Três cascatas de ativação do complemento foram descritas e nomeadas respetivamente: via clássica, via alternativa (cAP) e via da lectina [13–15]. Embora os fatores que desencadeiam a cascata e as moléculas do complemento envolvidos sejam diferentes em cada via, a ativação da proteína C3 e a subsequente ativação da cascata após C5 compartilham a mesma via [15]. O C5 é clivado em C5a e C5b pelas enzimas C5 convertase, que são distintas dependendo da

via, ou seja, na via clássica e da lectina é a enzima C3bC4bC2a e na via alternativa é a enzima C3bBbC3b (**Figura 3**) [14]. O C5a é uma poderosa anafilatoxina, tendo um papel importante na ativação e recrutamento de vários tipos de células, nomeadamente neutrófilos, eosinófilos, monócitos e células T, que expressam recetores C5 na sua superfície, estando, portanto, envolvido na resposta de defesa fagocítica. Por outro lado, o C5b tem a capacidade de se ligar à superfície de células-alvo, o que permite a posterior ligação sequencial de C6, C7, C8 e C9 para formar o complexo de ataque à membrana (MAC), que penetra na bicamada lipídica para formar canais nas células-alvo, provocando a sua lise [12,14,15].



**Figura 3** – Cascatas de ativação do sistema complemento e respetivos fatores, adaptado de [14]. Abreviaturas – MAC: Complexo de ataque à membrana.

### **3.2 Papel do Complemento nas AAV**

No passado, devido à ausência de hipocomplementémia e à ausência ou escassez de depósitos imunes detetados por imunofluorescência nas biópsias renais, o papel do complemento nas AAV era considerado mínimo. Porém, mais recentemente, concluiu-se que a nomeação destas GN de *pauci-immune* não é sinónimo de ausência de depósitos imunes, dado que há evidência dos mesmos, especialmente de fatores do sistema complemento [1,8,11,15,22]. Estudos recentes têm demonstrado o



envolvimento da cAP, nomeadamente do C5a, na patogénese das AAV e da típica glomerulonefrite a que estas se associam [8,11,12,14,15,26].

### **3.2.1 Evidência de estudos animais**

Quando se transferiram anticorpos ANCA anti-MPO para ratos com défices do fator C6 do complemento, um componente integrante da MAC, que é comum a jusante das três vias do complemento, não houve supressão das GN e quando se transferiram em ratos com défices do fator C4 do complemento, que é necessário para a ativação das vias clássica e da lectina, estes desenvolveram GN como os ratos selvagens [11,14,15,19,26]. Por outro lado, quando se transferiram em ratos em que se fazia depleção do fator C3 do complemento com veneno de cobra, ou em ratos com deficiências de C5 ou de fator B ativo da cAP (Bb), o desenvolvimento de GN era inibido [11,15,19,22,26]. Especialmente relevante é o facto de, quando se transferiram anticorpos ANCA em ratos com défices dos recetores CD88 do fator 5 do complemento (C5aR), ou em ratos em que estes eram bloqueados, a glomerulonefrite induzida pelos ANCA anti-MPO também ter sido atenuada [11,12,14,15,22,26].

Portanto, com estes estudos em animais, com diferentes deficiências em diversos fatores do sistema complemento, foram demonstrados, por um lado, o papel central da cAP, com especial ênfase para a anafilatoxina C5a e para o seu respetivo recetor (CD88) e, por outro, a menor relevância das restantes vias do sistema complemento [1,11,12,14,22].

### **3.2.2 Evidência de estudos *in vitro***

*In vitro*, após a estimulação de neutrófilos, isolados de indivíduos saudáveis, com anticorpos ANCA, isolados de doentes com AAV, identificaram-se C3a e C5a nos sobrenadantes das culturas em estudo. Para além disto, esta resposta apenas foi inibida com o bloqueio de C5aR, ao contrário do que acontecia com o bloqueio de C3a, o que indica o envolvimento específico de C5a na ativação dos neutrófilos nas AAV [14].

Outros estudos também revelaram que C5a atua como um ativador de neutrófilos ao ligar-se aos seus recetores, aumentando assim a expressão de PR3 e MPO na superfície dos neutrófilos com subsequente maior ligação dos ANCA [1,7,11,14,15,19]. Após ser estabelecida esta ligação com os ANCA, os neutrófilos libertam fatores, como a properdina, que estimula o complemento e gera mais C5a, estabelecendo assim um *loop* de amplificação que sustenta a inflamação vascular induzida pelos ANCA [1,7,12,14,15,19]. O reconhecimento deste mecanismo de *feedback* positivo baseado

no eixo C5a sugeriu a possibilidade da sua inibição seletiva como opção terapêutica para as AAV [19].

### **3.2.3 Evidência de estudos em populações humanas**

Estudos recentes em humanos também demonstraram a ativação da cAP na circulação, bem como a presença de depósitos de componentes do sistema complemento nos tecidos [1,12]. Ou seja, em pacientes com doença ativa foram reportados níveis séricos elevados de C5a, C3a, C5b-9 e Bb da cAP [1,2,12,15,28].

Para além das elevações séricas, depósitos de properdina, C3d, C5b-9 e Bb foram identificados na análise histopatológica de tecido renal de doentes com AAV, tendo sido reportada uma correlação direta entre estes depósitos, mais especificamente de Bb - um marcador da ativação da cAP - e a proporção de crescentes, a extensão de fibrose e atrofia tubular na biópsia [14,15,19]. Associadamente, e apesar de com intensidades leve a moderada a presença de depósitos de C3c (um produto da clivagem de C3b) também foi identificada, tendo sido correlacionada com proteinúria mais elevada, maior percentagem de crescentes, lesões tubulointersticiais mais severas na biópsia e com uma pior função renal à apresentação [12,14,15,19].

Na urinálise de doentes com AAV também foram identificados valores de C5a elevados, estabelecendo-se uma possível relação deste aumento com a atividade da doença [1,14,15]; outros componentes do complemento, nomeadamente Bb, C3a e C5b-9 também foram identificados na análise de urina de doentes, com especial atenção para Bb, que se correlacionou diretamente com os valores de creatinina e inversamente com a percentagem de glomérulos normais [14]. Também foi descrita a associação de níveis séricos baixos de C3 com a evidência de microangiopatia trombótica nas biópsias renais e estes doentes com níveis séricos baixos de C3 também se tornaram refratários ao tratamento e apresentaram piores *outcomes* renais, culminando no desenvolvimento de DRC5 [14,15,29].

Por fim, apesar da evidência do papel crucial do complemento na patogénese das AAV, a utilização de valores absolutos de componentes do sistema complemento isoladamente, como marcadores de doença, ainda é controverso, dado que em apenas um quarto dos doentes se identificou elevação dos valores séricos de C5a e Bb e não se estabeleceu correlação direta desta elevação com a atividade da doença, avaliada pela *Birmingham Vasculitis Activity Score* (BVAS), com a TFG e com reagentes de fase aguda, como a proteína C reativa (PCR) e a velocidade de hemossedimentação (VS). Por outro lado, foi repetida a medição sérica de C5a quando os pacientes se

encontravam em remissão e verificou-se uma diminuição dos valores séricos desta anafilatoxina [19].

## **4. TERAPÊUTICAS FARMACOLÓGICAS ANTI-COMPLEMENTO NO TRATAMENTO DAS AAV**

### **4.1. Enquadramento Geral**

A ativação inapropriada e excessiva do sistema complemento está implicada na fisiopatologia de várias doenças e o rim é especialmente vulnerável a esta disfunção do sistema complemento [27,28,30]. Diversos estudos têm demonstrado o papel desta desregulação em diversas doenças renais, incluindo glomerulopatias como a Nefrite Lúpica, Nefropatia IgA, Glomerulopatia por C3, Síndrome Hemolítico Urémico atípico e as AAV, bem como lesões de isquémia-reperfusão associadas ao transplante renal e neoplasias renais [27,30]. Embora a razão causal não seja completamente compreendida, vários fatores podem ser coniventes. Ou seja, embora a maioria dos componentes do complemento seja sintetizada no fígado, o rim é um dos órgãos de maior produção extra-hepática e devido ao seu papel predominante na hemofiltração, está sujeito à deposição de imunocomplexos circulantes, o que desencadeia inflamação e, posteriormente, infiltração de células imunes [30].

Durante muitos anos, o tratamento disponível para várias destas doenças renais inflamatórias consistia em medidas de suporte, como a plasmaferese e tratamento imunossupressor inespecífico, onde se inclui a corticoterapia, que se associa a elevada toxicidade e efeitos adversos, tais como: maior risco infeccioso, aumento ponderal e desenvolvimento de doenças como diabetes, hipertensão e osteoporose [30]. Por outro lado, em várias situações, as terapêuticas disponíveis não se mostraram completamente eficazes, verificando-se progressão da doença renal, com evolução para DRC5, com necessidade de TSFR, alguns anos após o diagnóstico [30]. Assim, persiste, em várias das doenças atrás elencadas, uma necessidade de introdução de novas terapêuticas, que confirmam, por um lado, uma maior eficácia no controlo da doença, minimizando o dano tecidual nos órgãos, e, por outro, uma maior segurança aos tratamentos, minimizando os efeitos secundários, tais como infeções, diabetes, osteoporose, dislipidemia.

Com a demonstração do envolvimento do complemento na patogénese destas doenças, vários dos seus componentes, nomeadamente o C5, o C5a/C5aR, o C1 e o C3, passaram a ser vistos como possíveis alvos terapêuticos [14,28,30]. A primeira

terapêutica direcionada contra o complemento aprovada para uso clínico, o Eculizumab, é um anticorpo humanizado recombinado, que se liga ao C5 com alta afinidade [13,14,30]. Esta alta afinidade seletiva do Eculizumab ao C5 bloqueia de forma eficaz a clivagem de C5 impedindo a formação de C5a e C5b-9, apesar de preservar os efeitos mediados por C3a e C3b a montante [13,14,30].

Vários estudos demonstraram a eficácia terapêutica do Eculizumab na Hemoglobinúria Paroxística Noturna e na Síndrome Hemolítica Urémica atípica, o que levou à aprovação do Eculizumab pela FDA para essas indicações clínicas [14]. Para além destas, pequenos estudos subsequentes também avaliaram o seu uso noutras doenças renais, como a Glomerulopatia por C3, Nefropatia IgA e Nefrite Lúpica, embora, nestas doenças, com eficácia equívoca [14]. Não obstante, apesar dos seus sucessos, o Eculizumab, ao bloquear a clivagem de C5, também bloqueia, inerentemente, a formação de C5a e do MAC, o que propicia a suscetibilidade para infeções bacterianas e a necessidade de vacinação, particularmente contra *Neisseria meningitidis* [13,14,31]. Adicionalmente, foi descrita grande variabilidade inter-individual relativamente a parâmetros farmacocinéticos e não se observou uma supressão completa da atividade do complemento em todos os doentes tratados com o mesmo. Também foram identificados polimorfismos do gene C5 que se associam a variantes que não permitem a ligação e subsequente bloqueio pelo Eculizumab [30].

Dada a fisiopatologia das AAV e a sua íntima relação com a cAP e com o C5a, foi reportado o uso de Eculizumab em duas doentes com AAV agressivas, com a intenção de induzir rapidamente a sua remissão com a inibição de C5a. Em ambos os casos, por motivos religiosos, tratamentos com hemoderivados, como a plasmaferese, estavam proibidos, o que conduziu à utilização do Eculizumab como opção [20]. Na 1ª doente a hemorragia alveolar rapidamente melhorou com o Eculizumab, em contrapartida com a função renal que rapidamente deteriorou após descontinuar o fármaco. Já a 2ª doente teve melhorias significativas da função renal após administração deste anticorpo. Estes 2 casos somaram-se a outros 2 de AAV que responderam previamente a Eculizumab [20,31].

Apesar de eventuais potenciais benefícios no tratamento das AAV, o bloqueio de C5 com Eculizumab não conseguiu provar ainda a sua eficácia neste campo; por um lado o bloqueio do MAC não parece desempenhar um papel chave na fisiopatologia da doença e, por outro, o fármaco coloca a questão do aumento do risco infeccioso, nomeadamente por bactérias encapsuladas, como o *Pneumococcus* ou o *Meningococcus* [20,31].

Assim sendo, um bloqueio mais seletivo de C5a através do seu recetor, sem envolver outros componentes do sistema tornou-se desejável, dado que poderia ser mais seguro, pois a ativação do MAC através da via clássica e da lectina continuaria a ocorrer sem impedimento [28,31]. Felizmente, moléculas que atuam diretamente em C5a passaram a ser testadas em diversos ensaios, nomeadamente o antagonista de C5aR, Avacopan, que possui potencial significativo no avanço terapêutico das AAV [20,32].

#### **4.2. Papel do bloqueio C5a-C5aR com Avacopan**

Como enfatizado anteriormente, a via alternativa do complemento, mais especificamente a interação C5a-C5aR, desempenha um importante papel na fisiopatologia das AAV e existe evidência robusta em diversos estudos, quer *in vitro*, quer em animais, quer em populações humanas, nomeadamente através de avaliação histológica e serológica de doentes com AAV, que corrobora a relevância desta interação [10,15,29].

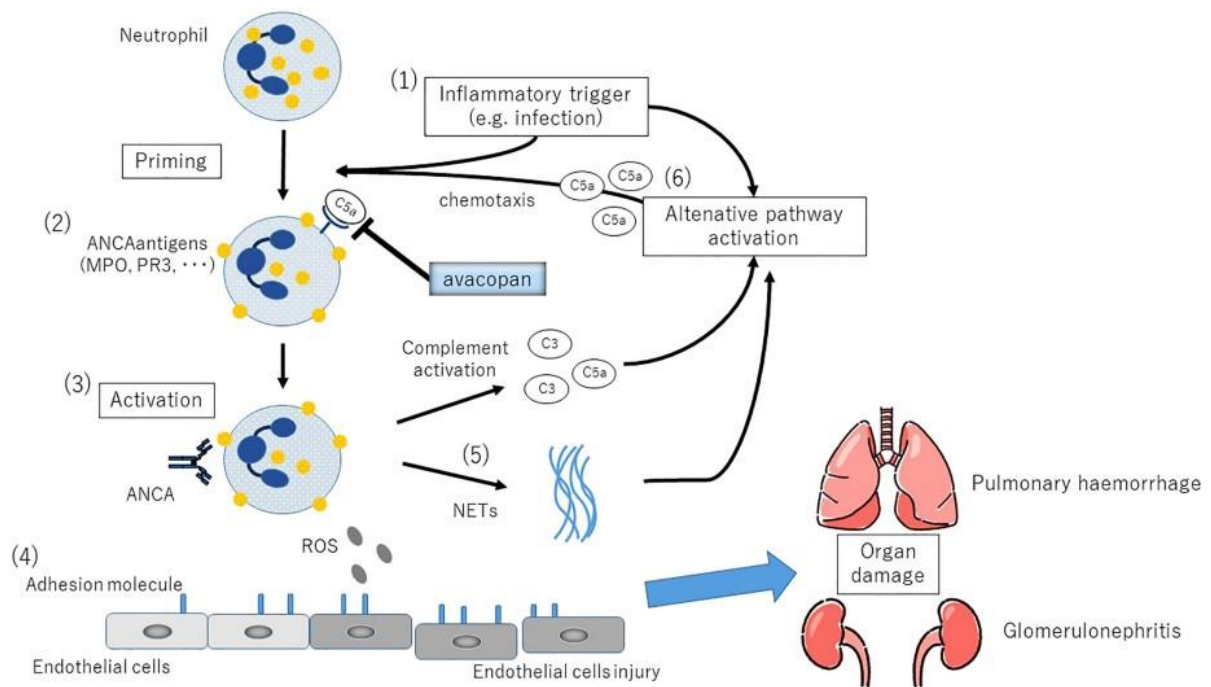
O Avacopan é um antagonista de C5aR, administrado oralmente, que bloqueia seletivamente a ação de C5a através de C5aR, permitindo subsequentemente o bloqueio da ativação e recrutamento de neutrófilos (**Figura 4**) [10,19,23,29,33]. Para além disso, não interfere com a produção de C5b, nem com a produção de MAC, o que poderia reduzir a resposta do sistema imunológico inato contra determinados microrganismos (como bactérias encapsuladas, como a *Neisseria meningitidis*) e também não bloqueia a ligação de C5a com um segundo recetor C5L2 (também chamado de C5aR2), que mostrou ter potencial anti-inflamatório e ser protetor em GN anti-MPO [12,15,28,34].

O Avacopan apresenta atividade reduzida nos C5aR de vários modelos animais como ratos ou coelhos e portanto, geraram-se modelos animais transgênicos, nos quais se substituiu a sua região codificadora de C5aR, pela região codificadora de C5aR humana, o que permitiu que as células imunes destes últimos, passassem a responder normalmente ao C5a humano [28]. O antagonismo das células imunes transgênicas pelo Avacopan foi, então, subsequentemente demonstrado por vários estudos. *In vitro*, após este ter sido administrado em amostras sanguíneas, provenientes destes modelos animais com C5aR humanos, bloqueou a ativação neutrofilica induzida por C5a [28]. Já em estudos *in vivo*, verificou-se que, após se medicar oralmente ratos com 0.03mg/Kg e 0.3mg/Kg de Avacopan, se reduziam os leucócitos circulantes de 53% para 25% e de 53% para 10% respetivamente [28]. Em macacos, cujo C5aR já é altamente homólogo

ao C5aR humano, também se evidenciou que era um potente inibidor do recrutamento e ativação neutrofilica induzida por C5a [28]. Adicionalmente, a eficácia deste antagonista também foi, novamente, demonstrada em ratos em que se induziu AAV anti-MPO, com a subsequente redução da formação de crescentes glomerulares e de infiltrados neutrofilicos nas biópsias renais, bem como com a redução dos valores de hematúria e proteinúria [15,17,28]. Outros estudos em ratos também mostraram que o bloqueio de C5aR com o Avacopan limitava ou prevenia o desenvolvimento de GN anti-MPO, diminuindo assim o envolvimento renal associado às AAV [10,23].

Posteriormente foi conduzido um ensaio clínico de fase I, que tinha como objetivo primário a avaliação da segurança e tolerabilidade do seu uso em humanos e como objetivo secundário a caracterização do seu perfil farmacocinético e farmacodinâmico, onde quarenta e oito voluntários saudáveis receberam uma dose única de Avacopan, que poderia ser distinta, nomeadamente 1, 3, 10, 30 ou 100mg, seguida, após um período mínimo de 2 semanas, por doses consecutivas múltiplas de 1, 3 e 10mg diárias, ou 30mg e 50mg duas vezes por dia, respetivamente [15,28]. Foi bem tolerado e a sua farmacocinética foi dose-dependente. Não houve efeitos adversos dose-dependentes e os que foram descritos não foram significativamente diferentes dos relatados no placebo, dos quais se destacam como mais comuns: cefaleia (21% vs 18% com placebo), diarreia (7% vs 9% no placebo), tonturas, dor abdominal e náuseas (7% vs 0% no placebo) e odinofagia (7% vs 9% no placebo); também não se relataram alterações nos sinais vitais e nas avaliações analítica e eletrocardiográfica [15,28]. Com um regime posológico de 30mg bidiário foi verificada uma inibição do C5aR maior que 94%, o que levou a que este regime posológico passasse a ser testado em ensaios clínicos de doentes com AAV [15,28]. Após o término deste ensaio de fase I, o estudo CLEAR e o estudo CLASSIC foram conduzidos como ensaios de fase II e também estes precederam um novo estudo, o ADVOCATE, que foi conduzido como um ensaio de fase III [15].

O uso desta molécula tem sido estudado como potencial arma terapêutica no tratamento das AAV, bem como uma alternativa aos corticoides, tentando desta forma reduzir a toxicidade associada à corticoterapia e respetivo impacto na qualidade de vida dos doentes [7,34].



**Figura 4** - Bloqueio seletivo da ação de C5a através do Avacopan, adaptado de [15].

(1) Estímulos inflamatórios, como infeções, induzem o *priming* de neutrófilos; (2) Aumento da expressão de PR3 e MPO, na membrana citoplasmática dos neutrófilos, funcionando como autoantígenos aos quais os anticorpos ANCA se irão ligar; (3) Ativação de neutrófilos pelos anticorpos ANCA; (4) O aumento da expressão de moléculas de adesão nos pequenos vasos leva à adesão endotelial, seguida de destruição vascular pela produção de ROS e libertação de enzimas degradativas. (5) Produção de NETs que potenciam a apresentação de autoantígenos e produção de fatores ativadores da cAP. (6) O C5a formado como resultado da ativação da cAP promove subsequentemente a migração e ativação de neutrófilos, amplificando assim um *loop* de *feedback* positivo.

Abreviaturas – PR3: Proteinase 3; MPO: Mieloperoxidase; NETs: Redes extracelulares de neutrófilos; cAP: Via alternativa do complemento; ROS: Espécies reativas de oxigénio.

#### 4.2.1. Ensaios clínicos de fase II (CLEAR & CLASSIC)

##### 4.2.1.1. Ensaio Clínico CLEAR

CLEAR (NCT01363388) foi um ensaio clínico randomizado controlado e duplamente cego realizado maioritariamente na Europa, que pretendia avaliar a eficácia e segurança do Avacopan em pacientes com AAV ativas [15]. Os participantes foram 67 doentes adultos com envolvimento renal, mas com uma TFG de pelo menos 20ml/min/1.73m<sup>2</sup>, que apresentavam AAV recém-diagnosticadas ou recidivantes, nomeadamente GPA ou MPA segundo as definições da CHCC [15,31,35].

Alguns dos critérios de exclusão do estudo foram: presença de doença grave (incluindo GNRP, hemorragia alveolar com hipóxia grave, ou envolvimento do sistema nervoso central), a presença de outra doença autoimune, coagulopatias ou distúrbios hemorrágicos concomitantes, bem como se tivessem sido recentemente tratados com Ciclofosfamida, Rituximab, ou com doses mais elevadas de corticoterapia antes do início do estudo (doses cumulativas de Metilprednisolona intravenosa superior a 3g nos últimos 3 meses, ou corticoterapia oral em dosagens superiores a 10mg por mais de 6 semanas) [31,35].

Os 67 participantes foram randomizados após terapêutica *standard* com Ciclofosfamida ou Rituximab em três grupos: grupo 1 - placebo + Prednisolona (60mg); grupo 2 - Avacopan (30 mg duas vezes por dia) + Prednisolona (20 mg); grupo 3 - Avacopan (30 mg duas vezes por dia) em monoterapia [14,15,31,34]. O *endpoint* primário foi uma redução de pelo menos 50% no BVAS em 12 semanas, que foi atingido por 70%, 86% e 81% dos doentes dos grupos 1, 2 e 3 respetivamente [15,34]. Um dos *endpoints* secundários focou-se na resposta das GN à terapêutica, verificando-se uma diminuição superior da relação albumina/creatinina urinárias nos grupos 2 e 3 comparativamente ao grupo 1 [15]. Outro *endpoint* secundário, a diminuição da razão ente a *Monocyte Chemoattractant Protein-1* (MCP-1) e a creatinina urinárias foi superior no grupo 2 (-70%), comparativamente ao grupo 1 (-43%), o que indica que a inflamação glomerular foi reduzida pelo Avacopan [15]. Ou seja, em ambos os grupos em que se instituiu terapêutica com Avacopan (2 e 3) verificou-se um maior decréscimo da atividade da doença (medida pelo BVAS) e um decréscimo mais substancial da albuminúria [14,17,30,31,34]. Em adição, os pacientes tratados com Avacopan apresentaram melhor qualidade de vida e menor incidência de efeitos adversos relacionados com a corticoterapia como os distúrbios psiquiátricos, agravamento ou desenvolvimento de diabetes, ganho de peso, fraturas e cataratas [14,15,30,31].

Portanto, após o estudo CLEAR verificou-se o potencial do Avacopan em reduzir ou eliminar a necessidade de corticoterapia no tratamento das AAV. Dado que a terapêutica *standard* associada a Avacopan sem corticoide, ou com este como *add-on* a uma menor dosagem de corticoide (20mg), foi não inferior à terapêutica *standard* associada a corticoterapia na maior dosagem (60mg) [1,33,34].

#### **4.2.1.2. Ensaio Clínico CLASSIC**

CLASSIC (NCT02222155) foi um ensaio clínico randomizado, controlado e duplamente cego realizado na América do Norte, que tinha como objetivo avaliar a segurança do Avacopan no tratamento das AAV em adição à terapêutica de remissão



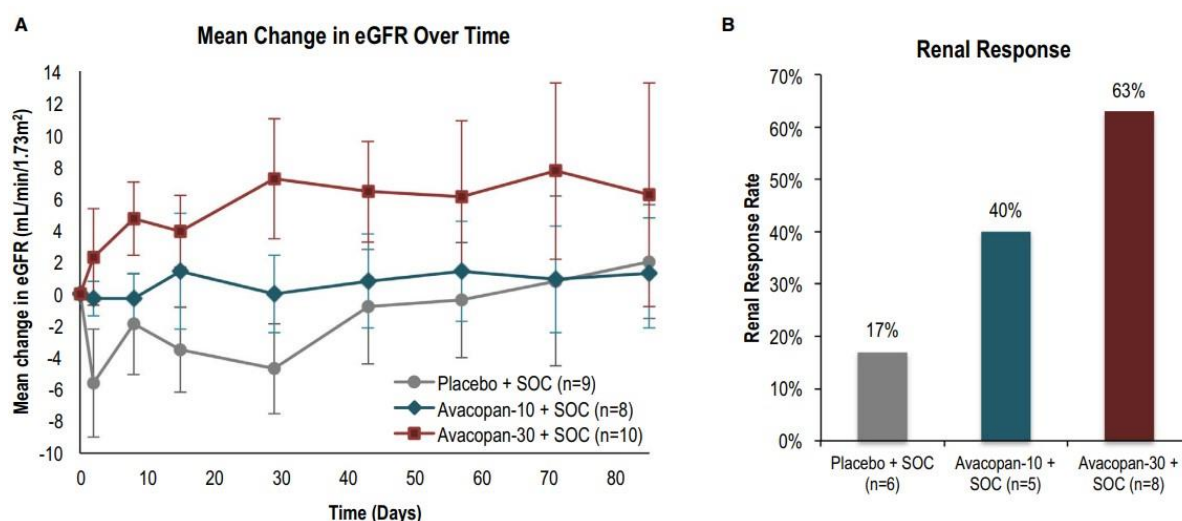
*standard* - Rituximab ou Ciclofosfamida com Prednisolona [33]. Ou seja, 42 doentes com AAV recorrentes ou de novo foram randomizados para 3 grupos: grupo 1 – terapêutica de remissão *standard*; grupo 2 - terapêutica de remissão *standard* associado a Avacopan 10mg (duas vezes por dia); grupo 3 - terapêutica de remissão *standard* associado a Avacopan 30mg (duas vezes por dia) [15,31,33]. Os doentes tinham pelo menos 18 anos e como exemplo de outros critérios de inclusão no estudo tínhamos: diagnóstico clínico de GPA ou MPA, segundo as definições da CHCC; positividade para os anticorpos anti-MPO ou anti-PR3; TFG de pelo menos 20ml/min/1.73m<sup>2</sup> [33]. Os doentes não eram elegíveis para integrar o estudo se tivessem uma GNRP, com necessidade de TSFR em 7 dias, ou se apresentassem hemorragia alveolar com hipóxia [33].

O principal *endpoint* de eficácia foi a proporção de doentes que obtiveram resposta clínica ao 85º dia, que foi definido como uma redução  $\geq 50\%$  do BVAS comparado com o seu valor basal, sem qualquer declínio orgânico concomitante [33]. Uma proporção semelhante de doentes obteve respostas clínicas nos diferentes grupos, nomeadamente: 85% no grupo *standard* vs 92% no grupo com Avacopan 10mg vs 80% no grupo com Avacopan 30mg, mas este último foi numericamente superior ao outros dois na indução de remissão precoce (15%, 8% e 20% para *standard*, Avacopan 10mg e Avacopan 30mg, respetivamente) [33].

A incidência de efeitos adversos e a sua gravidade não foi significativamente diferente entre os grupos, dado que no grupo medicado com terapêutica de remissão *standard* a totalidade dos doentes relatou pelo menos um efeito adverso, enquanto que nos grupos com terapêuticas *add-on* com Avacopan nas dosagens de 10mg e 30mg se relataram efeitos adversos em 85% e 94% dos doentes, respetivamente [15,31,33]. O efeito adverso mais comum, quer no grupo com terapêutica *standard*, quer nos grupos com terapêuticas com Avacopan, foi a hipertensão com incidências de 31% e 21% respetivamente [33]. No grupo medicado com terapêutica *standard* outros efeitos adversos comuns relatados foram fadiga (23%), aumento de peso (15%), quedas (15%), cefaleia (15%), epistáxis (15%) e desconforto nos seios paranasais (15%), enquanto que nos grupos com Avacopan foram relatados efeitos como edema periférico (14%), equimoses (10%), náuseas (10%) e insónias (10%) [33]. Em todos os grupos verificou-se uma melhoria na TFG, mas foi o grupo medicado com Avacopan 30mg a ter o maior grau de melhoria, dado que se demonstrou um aumento de 2.0, 1.3 e 6.2ml/min/1.73m<sup>2</sup> nos grupos medicados com terapêutica *standard*, Avacopan 10mg e 30mg respetivamente [33]. A albuminúria e hematúria também melhoraram nos 3 grupos, embora a melhoria pareceu ocorrer mais rapidamente nos grupos medicados com

Avacopan e dentro dos doentes que apresentavam estas alterações renais desde o início do estudo, verificou-se uma resposta renal mais favorável nos doentes com Avacopan em *add-on* (63% e 40% com dosagens de 30 e 10mg respetivamente), do que nos doentes com terapêutica *standard* (17%) (**Figura 5**) [33].

Portanto, apesar do CLASSIC ter sido um estudo que pretendia avaliar a segurança do Avacopan, também tinha como objetivos secundários a avaliação da sua eficácia e respetivo impacto na qualidade de vida dos doentes, tendo-se chegado à conclusão que o Avacopan era bem tolerado, que não se correlacionava com uma maior incidência de efeitos adversos e que o seu potencial benefício clínico era dose-dependente. Isto porque na dosagem de 30mg se obteve melhores *outcomes*, como uma indução de remissão mais precoce e melhorias mais significativas na TFG, na resposta renal e na qualidade de vida [14,15,31,33].



**Figura 5** – A) Evolução da TFG e B) Evolução da resposta renal (avaliada pelas melhorias na TFG, albuminúria e hematória) nos 3 grupos do estudo, adaptado de [33].

#### 4.2.2. Ensaio clínico de fase III (ADVOCATE)

ADVOCATE foi um ensaio clínico internacional, randomizado, controlado e duplamente cego, que tinha como objetivo avaliar se o Avacopan poderia substituir o regime de corticoterapia utilizado em adição à terapêutica *standard* das AAV [10,29].

Foram recrutados cerca de 331 doentes com GPA ou MPA recém diagnosticadas, ou recidivantes, segundo os critérios da CHCC, para os quais tratamento com Ciclofosfamida e Rituximab foi novamente indicado [10,29,31]. Outros

critérios de inclusão eram uma idade de pelo menos 12 anos, a positividade para ANCA (anti-MPO e anti-PR3), uma TFG $\geq$ 15ml/min/1.73m<sup>2</sup> e doença ativa avaliada por pelo menos 1 critério major, 3 critérios não major, ou pelo menos 2 itens indicativos de disfunção renal, como a hematúria e proteinúria, da BVAS [10,29,31,34]. Por outro lado, constituíam alguns critérios de exclusão:

- Realização de corticoterapia intravenosa com pelo menos 3g de Metilprednisolona ou equivalente durante 4 semanas, ou realização de corticoterapia oral com pelo menos 10mg durante 6 semanas, antes do início do estudo;
- A necessidade de TSFR ou plasmaferese nas 12 semanas antes do início do estudo;
- História de transplante renal;
- Hemorragia alveolar com necessidade de suporte ventilatório, ou uma doença auto-imune com envolvimento multi-sistêmico, ou uma infecção ativa concomitantemente [10,29,34].

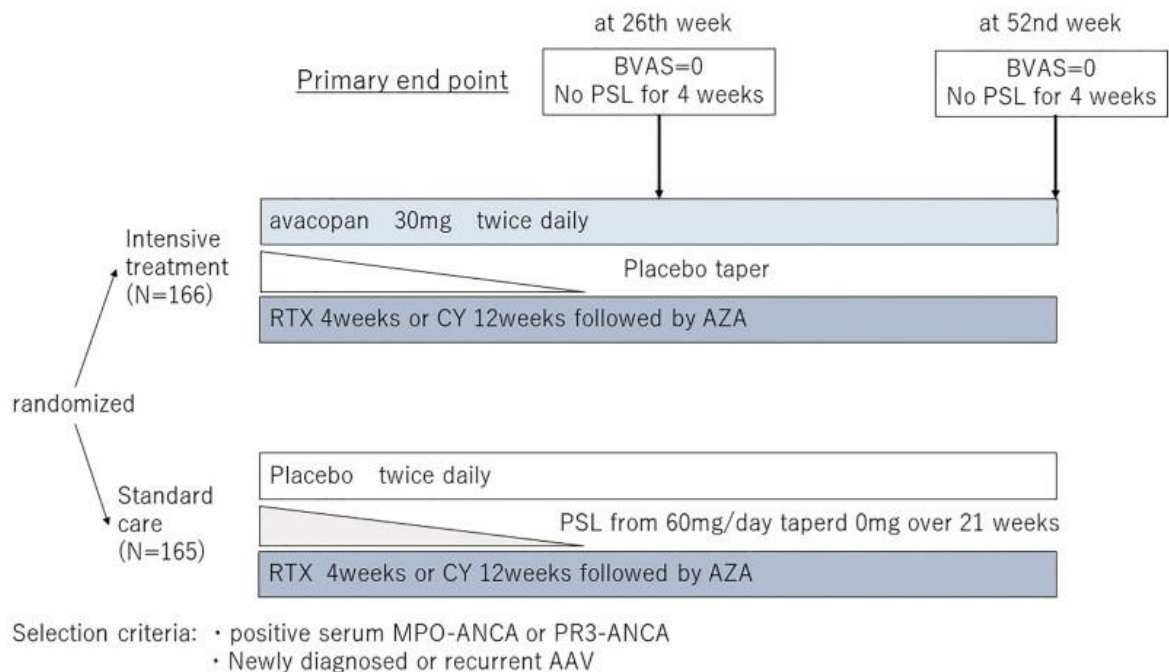
Os 331 doentes elegíveis foram então randomizados, numa proporção de 1:1, em dois grupos, dos quais 166 foram designados para tratamento bidário com 30mg de Avacopan (durante 52 semanas), enquanto os outros 165 foram destacados para corticoterapia oral num esquema com redução gradual, ou seja, começaram com uma dosagem diária de 30 a 60mg (dependendo do peso), que foi reduzida para 5mg à 15<sup>a</sup> semana, sendo totalmente descontinuada à 21<sup>a</sup> semana (**Figura 6**) [10,15,23,29,31,34]. Em adição, todos os doentes fizeram terapêutica *standard* com Rituximab ou com Ciclofosfamida (seguida por Azatioprina) [10,15,23,29]. O estudo apresentava como *endpoints* primários quer a remissão clínica à 26<sup>a</sup> semana, definida por um BVAS de 0 e a ausência de corticoterapia nas 4 semanas prévias, quer a remissão clínica sustentada à 52<sup>a</sup> semana, também definida pela persistência de um BVAS de 0 e a ausência de corticoterapia nas 4 semanas prévias, bem como a ausência de recidiva entre as 26<sup>a</sup> e 52<sup>a</sup> semanas [10,29]. A recidiva foi definida como o retorno de doença ativa após um BVAS prévio de 0, ou seja, um aumento do BVAS, que poderia ser através de pelo menos 1 item major, pelo menos 3 itens minor, ou 1 a 2 itens minor em duas avaliações consecutivas [10].

A remissão clínica à 26<sup>a</sup> semana foi observada por 120 dos 166 doentes (72.3%) do grupo com Avacopan e por 115 dos 164 doentes (70.1%) do grupo com corticoterapia [3,10,23,29,31]. Relativamente à remissão sustentada à 52<sup>a</sup> semana foi atingida por 109 dos 166 doentes (65.7%) do grupo com Avacopan, enquanto que no grupo submetido a corticoterapia a remissão foi atingida por 90 dos 164 (54.9%) doentes [3,10,23,29,31].

Quanto a alguns dos *endpoints* secundários destacam-se a toxicidade induzida pela corticoterapia, o período de tempo até recidiva e as alterações na TFG [10,29]. Verificou-se que 10.1% dos doentes no grupo com Avacopan tinham recidivado, comparativamente aos 21.0% do grupo com corticoterapia, portanto revelaram cerca de 54% menor probabilidade de recidiva no 1º grupo quando comparado ao 2º [10,29]. Adicionalmente, a incidência de efeitos adversos entre os dois grupos não diferiu (37.3%vs39%), mas verificou-se uma menor incidência de toxicidade induzida pela corticoterapia, bem como uma redução mais rápida da albuminúria e uma melhoria mais pronunciada da TFG e da função renal às 26ª e 52ª semanas no grupo com Avacopan [4,15,23,26,30]. Também se verificou neste último grupo uma melhoria mais franca da TFG nos doentes com  $TFG \leq 20$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> [9].

Em suma, estes resultados demonstraram que o Avacopan comparativamente à corticoterapia foi não inferior em induzir remissão à 26ª semana e foi superior na manutenção da mesma à 52ª semana [4,10,29]. Paralelamente, também se mostrou seguro, bem tolerado e com benefício na função renal, através dos seus efeitos na albuminúria e na TFG dos doentes [10,26]. Como resultado, no dia 8 de outubro de 2021, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o Avacopan como terapêutica adjuvante nas AAV graves nos Estados Unidos da América e em concordância com a FDA também foi aprovado, no dia 27 de setembro de 2021, pela *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* (PMDA) no Japão e no dia 11 de janeiro de 2022 pela *European Medicines Agency* (EMA) [26].

De ressaltar, que apesar dos claros benefícios o estudo também teve as suas limitações porque o grupo com Avacopan também fez uso de corticoterapia [9,10,26]. Ou seja, apesar da dosagem média diária de corticoterapia ter sido inferior nos doentes tratados com Avacopan comparativamente aos doentes tratados com corticoide, esta não foi inexistente [9,10].



**Figura 6** – Braços do estudo ADVOCATE, adaptado de [15]. Abreviaturas – BVAS: *Birmingham Vasculitis Activity Score*; PSL: Prednisolona; RTX: Rituximab; CPA: Ciclofosfamida; AZA: Azatioprina; MPO-ANCA: Anticorpo anticitoplasma de neutrófilo do tipo Mieloperoxidase; PR3-ANCA: Anticorpo anticitoplasma de neutrófilo do tipo Proteinase 3.

## 5. AVACOPAN NO TRATAMENTO DAS AAV

### 5.1 Potenciais Vantagens

#### **5.1.1. Remissão clínica**

No estudo CLEAR a redução  $\geq 50\%$  do BVAS em 12 semanas e o controlo da atividade da doença foram numericamente superiores nos grupos medicados com Avacopan, comparativamente ao grupo medicado com corticoterapia. Ou seja, o estudo demonstrou o potencial do Avacopan em reduzir ou eliminar a necessidade de corticoterapia, uma vez que a terapêutica *standard* associada a Avacopan sem corticoide, ou com este como *add-on* a uma menor dosagem de corticoide, foi não inferior ao tratamento *standard* associado a corticoterapia na maior dosagem [1,15,21,33,34]. Adicionalmente, no estudo CLASSIC a redução  $\geq 50\%$  do BVAS foi atingida por uma proporção de doentes semelhante entre os diversos grupos, mas foi no grupo com Avacopan 30mg que a indução de remissão precoce foi numericamente superior [33]. Podemos concluir que o seu potencial benefício clínico poderá ser dose-

dependente, dado que na dosagem de 30mg se obtiveram melhores *outcomes*, como uma indução de remissão mais precoce [14,15,31,33]. Por fim, o estudo ADVOCATE mostrou que a remissão sustentada foi superior no grupo com Avacopan e que neste grupo a taxa de recidiva foi inferior, o que corrobora a promissora eficácia deste fármaco [4,10,15,29].

### **5.1.2. Função renal**

No estudo CLEAR, verificou-se uma diminuição superior da relação albuminúria/creatininúria nos grupos com Avacopan comparativamente ao grupo com Prednisolona [15]. Já no estudo CLASSIC, objetivou-se em todos os grupos uma melhoria na TFG, tendo sido o grupo medicado com Avacopan na maior dosagem (30mg) a ter uma melhoria mais significativa da TFG e da resposta renal, o que indica, uma vez mais, um possível efeito dose-dependente [33]. Por fim, no estudo ADVOCATE os efeitos do Avacopan na TFG e na albuminúria também foram consistentes com os estudos prévios, uma vez que se demonstrou uma melhoria mais considerável da TFG e da função renal no grupo com Avacopan, comparativamente ao grupo medicado com corticoterapia [4,15,23,26,30].

Por outro lado, doentes com AAV com TFG<15ml/min/1,73m<sup>2</sup>, incluindo os que necessitaram de TSFR, foram excluídos do estudo ADVOCATE e por consequência há dados limitados disponíveis sobre o uso de Avacopan neste importante subgrupo de doentes renais [4]. Adicionalmente, estes doentes costumam ter mau prognóstico, com cerca de 40% a 50% a evoluir para DRC5 ou a morrer nos 6 meses subsequentes, e portanto, este grupo, pouco estudado, é dos que mais poderia beneficiar de tratamentos com Avacopan. Foram então reportados três casos, que foram tratados com Avacopan após início de TSFR e todos eles recuperaram função renal suficiente para descontinuar a hemodiálise [4]. Assim, estes resultados refletem o potencial do Avacopan na rápida atenuação da inflamação glomerular, o que pode traduzir-se numa possível redução de danos renais irreversíveis [4].

### **5.1.3. Efeitos adversos e toxicidade induzida pela corticoterapia**

Segundo o estudo CLEAR houve uma frequência similar de efeitos adversos nos grupos, mas em termos de efeitos induzidos pela corticoterapia, como por exemplo, distúrbios psiquiátricos, ou diabetes, estes foram menos comuns nos grupos medicados com Avacopan [15]. No estudo CLASSIC também se verificou uma incidência similar de efeitos adversos e a sua gravidade não foi significativamente diferente entre os grupos [15,31]. Em concordância com os estudos prévios, no estudo ADVOCATE também se

verificou que a incidência de efeitos adversos entre os grupos não diferia, mas o número de efeitos adversos graves (excluindo o agravamento das AAV) foi superior no grupo medicado com corticoide comparativamente ao grupo com Avacopan, tendo-se verificado também um maior nº de mortes e infeções, que são achados consistentes com a maior exposição à corticoterapia [10,26]. Adicionalmente, a dose cumulativa de corticoides, ao longo de um ano, foi 2,3g inferior no grupo com Avacopan em comparação ao grupo com corticoterapia [3]. Estes resultados mostraram o potencial promissor do Avacopan para reduzir a toxicidade inerente aos corticoides, que é com frequência um problema no manejo clínico das AAV [15].

## **5.2 Recomendações das principais Guidelines**

### ***5.2.1. Recomendações da European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) 2022***

Para indução de remissão em AAV graves, com compromisso orgânico e ameaçadoras de vida, a EULAR recomenda uma combinação de corticoterapia de alta dose com Rituximab ou Ciclofosfamida [3]. Também recomenda a redução gradual da dose de corticoide para 5mg após 4 a 5 meses de tratamento [3]. Por outro lado, reputam que o Avacopan pode ser considerado, também em associação com Rituximab ou Ciclofosfamida, para indução de remissão nas GPA e MPA como parte de uma estratégia para reduzir substancialmente a exposição à corticoterapia [3,9]. Dito isto, recomendam a consideração do Avacopan, comparativamente aos corticoides, em determinados subgrupos de doentes, nomeadamente os que apresentam maior risco de desenvolvimento ou agravamento de efeitos adversos e complicações induzidas pela corticoterapia, e/ou em doentes com GN ativas e função renal em rápida deterioração, uma vez que provavelmente terão maior benefício com a sua administração [3]. Por fim, recomendam a sua suspensão após um tratamento de 6 a 12 meses, dado que não existem dados sobre a utilização deste fármaco por períodos superiores a 1 ano [3].

### ***5.2.2 Recomendações da Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2023***

A KDIGO, à semelhança da EULAR, recomenda a combinação de corticoide com Rituximab ou Ciclofosfamida como tratamento inicial de AAV recém-diagnosticadas [36]. Por outro lado, também considera o Avacopan, em combinação com Rituximab ou Ciclofosfamida, ao invés da corticoterapia para indução da remissão das AAV.

Especificamente em determinados subgrupos de doentes como aqueles com risco aumentado de toxicidade induzida pela corticoterapia, nomeadamente o alto risco infeccioso, com antecedentes de diabetes, distúrbios psiquiátricos e osteoporose. Em adição, também consideram que doentes com  $\text{TFG} < 20 \text{ml/min/1,73m}^2$  são candidatos a beneficiar deste tratamento, pois foi observada uma maior recuperação da função renal nestes doentes [36]. No entanto, considerações financeiras, como o seu elevado custo, a disponibilidade limitada e a falta de dados da sua utilização a longo prazo são atualmente barreiras e limitam a sua aplicabilidade mais ampla [36].



## CONCLUSÕES

A morbidade e mortalidade em doentes com AAV são altamente influenciadas pelo grau de disfunção renal, bem como a toxicidade induzida por terapêuticas usadas no tratamento desta doença, nomeadamente a corticoterapia [4,10]. Sendo assim, novas terapêuticas que possam tratar eficazmente as GN associadas às AAV poderão ter o potencial de melhorar significativamente o *outcome* destes doentes [4]. Vários estudos foram e têm sido realizados com o intuito de perceber que outras opções farmacológicas poderão existir para o tratamento desta patologia, sendo então o antagonista de C5aR uma delas [10].

Portanto, pela análise feita à literatura foi possível concluir que o uso de Avacopan ao invés de corticoterapia, ou como forma de reduzir o uso da mesma, poderá ser a próxima “revolução” no tratamento das AAV, dado que mostrou ser uma terapêutica viável para indução da remissão desta doença. Adicionalmente, revelou-se com capacidade para atenuar a toxicidade induzida pelos corticoides, bem como melhorar a função renal e diminuir o risco de recidivas destes doentes [3,23,31].

Apesar destes resultados encorajadores, muitas questões permanecem sem resposta, como por exemplo: a eficácia e segurança do Avacopan em doentes com insuficiência renal avançada, ou seja,  $TFG < 15 \text{ ml/min/1.73m}^2$  e/ou necessidade de TSFR, dado que este importante subgrupo de doentes foi excluído de ensaios clínicos como o ADVOCATE [4,9,29,31]; a duração ideal de tratamento com Avacopan e a sua segurança a longo prazo também precisam ser determinadas, uma vez que este não foi utilizado por períodos superiores a 1 ano nos ensaios clínicos [9,10,23,31]; a eventual necessidade residual de corticoterapia também permanece uma incerteza, pois continua a ter o seu lugar de destaque, pelo menos inicialmente, em formas severas de doença ou como terapêutica de manutenção em dosagens inferiores [9,23,36]; por fim, não está claro se o Avacopan pode ser utilizado como um potencial tratamento de manutenção e a sua relação custo-eficácia também é algo que poderá ter um impacto significativo na sua subsequente disponibilidade [29,31,36].

Conclui-se que é necessário desenvolver mais estudos com o Avacopan, com um maior número de doentes, inclusive com atingimento renal de maior gravidade, bem como subsequente *follow-up* mais prolongado, clarificando assim qual a aplicabilidade, segurança e eficácia a longo prazo. Ou seja, isto é fundamental para perceber o seu potencial uso mais disseminado, em detrimento dos corticoides e possível impedimento na progressão da doença renal crónica, com conseqüente impacto na saúde, qualidade de vida dos doentes e custos respetivos.

## **AGRADECIMENTOS**

Em primeiro lugar, agradeço ao meu coorientador, Dr. Nuno Oliveira, por me ter acompanhado, incentivado e apoiado ao longo do desenvolvimento deste projeto. Sem dúvida, que sem a sua colaboração e ajuda, independentemente da hora, este trabalho não seria possível.

Agradeço também ao meu orientador, Professor Doutor Rui Alves, pela disponibilidade e atenção e por me ter proporcionado a oportunidade de realizar este trabalho numa área tão complexa como a Nefrologia.

Um profundo e sentido obrigado à minha família, em especial aos meus pais e ao meu irmão, por permitirem que tudo isto seja possível e por nunca deixarem que desistisse dos meus objetivos, dado que por mais difíceis que fossem de atingir, foram atingidos.

À Raquel pela inspiração, pelo trabalho árduo que dedica não só naquilo que faz, mas também no que eu faço, sem ela nunca conseguiria ter terminado este trabalho.

Aos meus grandes amigos que conheci nesta cidade, sem eles nada disto faria sentido e levo-os comigo para sempre.

Dedicado ao Avô Beto.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Geetha D, Jefferson JA. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. Vol. 75, *American Journal of Kidney Diseases*. W.B. Saunders; 2020. p. 124–37.
2. Jennette JC, Nachman PH. ANCA glomerulonephritis and vasculitis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2017 Oct 1;12(10):1680–91.
3. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;
4. Cortazar FB, Cerda J, Dhanani R, Roglieri J, Santoriello D. Avacopan in Patients With Rapidly Progressive Glomerulonephritis Requiring Dialysis. *Kidney Int Rep*. 2023 Aug 1;8(8):1687–91.
5. Hunter RW, Welsh N, Farrah TE, Gallacher PJ, Dhaun N. ANCA associated vasculitis. *The BMJ*. 2020 Apr 14;369.
6. Almaani S, Fussner LA, Brodsky S, Meara AS, Jayne D. Anca-associated vasculitis: An update. Vol. 10, *Journal of Clinical Medicine*. MDPI; 2021.
7. Molnár A, Studinger P, Ledó N. Diagnostic and Therapeutic Approach in ANCA-Associated Glomerulonephritis: A Review on Management Strategies. Vol. 9, *Frontiers in Medicine*. Frontiers Media S.A.; 2022.
8. Boud'hors C, Copin MC, Wacrenier S, Giorgina ;, Piccoli B, Croue A, et al. Histopathological prognostic factors in ANCA-associated glomerulonephritis. 2022.
9. Casal Moura M, Gauckler P, Anders HJ, Bruchfeld A, Fernandez-Juarez GM, Floege J, et al. Management of antineutrophil cytoplasmic antibody–associated vasculitis with glomerulonephritis as proposed by the ACR 2021, EULAR 2022 and KDIGO 2021 guidelines/recommendations. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2023 May 10;
10. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *New England Journal of Medicine*. 2021 Feb 18;384(7):599–609.
11. Ohlsson S, Holm L, Hansson C, Ohlsson SM, Gunnarsson L, Pettersson Å, et al. Neutrophils from ANCA-associated vasculitis patients show an increased capacity to activate the complement system via the alternative pathway after ANCA stimulation. *PLoS One*. 2019 Jun 1;14(6).
12. Xiao H, Dairaghi DJ, Powers JP, Ertl LS, Baumgart T, Wang Y, et al. C5a receptor (CD88) blockade protects against MPO-ANCA GN. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2014 Feb;25(2):225–31.
13. Kareem S, Jacob A, Mathew J, Quigg RJ, Alexander JJ. Complement: Functions, location and implications. Vol. 170, *Immunology*. John Wiley and Sons Inc; 2023. p. 180–92.

14. Chen M, Jayne DRW, Zhao MH. Complement in ANCA-associated vasculitis: Mechanisms and implications for management. Vol. 13, *Nature Reviews Nephrology*. Nature Publishing Group; 2017. p. 359–67.
15. Kimoto Y, Horiuchi T. The Complement System and ANCA Associated Vasculitis in the Era of Anti-Complement Drugs. Vol. 13, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2022.
16. Vegting Y, Vogt L, Anders HJ, de Winther MPJ, Bemelman FJ, Hilhorst ML. Monocytes and macrophages in ANCA-associated vasculitis. Vol. 20, *Autoimmunity Reviews*. Elsevier B.V.; 2021.
17. Kronbichler A, Bajema I, Geetha D, Säemann M. Novel aspects in the pathophysiology and diagnosis of glomerular diseases. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2023;82:585–93. Available from: <http://ard.bmj.com/>
18. Guchelaar NAD, Waling MM, Adhin AA, van Daele PLA, Schreurs MWJ, Rombach SM. The value of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) testing for the diagnosis of ANCA-associated vasculitis, a systematic review and meta-analysis. Vol. 20, *Autoimmunity Reviews*. Elsevier B.V.; 2021.
19. Trivioli G, Vaglio A. The rise of complement in ANCA-associated vasculitis: from marginal player to target of modern therapy. Vol. 202, *Clinical and Experimental Immunology*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 403–6.
20. Huizenga N, Zonozi R, Rosenthal J, Laliberte K, Niles JL, Cortazar FB. Treatment of Aggressive Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis With Eculizumab. *Kidney Int Rep*. 2020 Apr 1;5(4):542–5.
21. Fukuoka K, Kishimoto M, Kawakami T, Komagata Y, Kaname S. Plasmapheresis for systemic vasculitis. Vol. 26, *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 493–506.
22. Hilhorst M, Van Paassen P, Van Rie H, Bijmens N, Heerings-Rewinkel P, Van Breda Vriesman P, et al. Complement in ANCA-associated glomerulonephritis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2017 Aug 1;32(8):1302–13.
23. Ross C, Makhzoum JP, Pagnoux C. Updates in ANCA-associated vasculitis. *Diagn Interv Radiol*. 2022 Jul 1;9(3):153–66.
24. Kauffmann M, Bobot M, Robert T, Burtey S, Couvrat-Desvergnés G, Lavainne F, et al. Disease activity and adverse events in patients with anca-associated vasculitides undergoing long-term dialysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2021 Nov 1;16(11):1665–75.
25. O’Shaughnessy MM, Hogan SL, Poulton CJ, Falk RJ, Singh HK, Nickleit V, et al. Temporal and demographic trends in glomerular disease epidemiology in the southeastern United States, 1986–2015. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;12(4):614–23.
26. Shiratori-Aso S, Nakazawa D. The involvement of NETs in ANCA-associated vasculitis. *Front Immunol*. 2023 Sep 14;14.
27. Lasorsa F, Rutigliano M, Milella M, Ferro M, Pandolfo SD, Crocetto F, et al. Complement System and the Kidney: Its Role in Renal Diseases, *Kidney*

- Transplantation and Renal Cell Carcinoma. Vol. 24, International Journal of Molecular Sciences. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
28. Bekker P, Dairaghi D, Seitz L, Leleti M, Wang Y, Ertl L, et al. Characterization of pharmacologic and pharmacokinetic properties of CCX168, a potent and selective orally administered complement 5a receptor inhibitor, based on preclinical evaluation and randomized Phase 1 clinical study. *PLoS One*. 2016 Oct 1;11(10).
  29. Soulsby WD. Journal Club Review of “Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis.” *ACR Open Rheumatol*. 2022 Jul 1;4(7):558–61.
  30. Ort M, Dingemans J, van den Anker J, Kaufmann P. Treatment of Rare Inflammatory Kidney Diseases: Drugs Targeting the Terminal Complement Pathway. Vol. 11, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2020.
  31. Tesar V, Hruskova Z. Complement Inhibition in ANCA-Associated Vasculitis. Vol. 13, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2022.
  32. Kareem S, Jacob A, Mathew J, Quigg RJ, Alexander JJ. Complement: Functions, location and implications. Vol. 170, *Immunology*. John Wiley and Sons Inc; 2023. p. 180–92.
  33. Merkel PA, Niles J, Jimenez R, Spiera RF, Rovin BH, Bombardieri A, et al. Adjunctive Treatment With Avacopan, an Oral C5a Receptor Inhibitor, in Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis. *ACR Open Rheumatol*. 2020 Nov 1;2(11):662–71.
  34. Merkel PA, Jayne DR, Wang C, Hillson J, Bekker P. Evaluation of the safety and efficacy of avacopan, a C5a receptor inhibitor, in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody–associated vasculitis treated concomitantly with rituximab or cyclophosphamide/azathioprine: Protocol for a randomized, double-blind, active-controlled, phase 3 trial. *JMIR Res Protoc*. 2020 Apr 1;9(4).
  35. Lhotta AK, Feldkirch L, Rigotherier FC, Schaier GM, Zeier M, Gustav Carus C. Supplemental Material Participating investigators in CLEAR Trial.
  36. KDIGO 2023 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF ANTINEUTROPHIL CYTOPLASMIC ANTIBODY (ANCA)-ASSOCIATED VASCULITIS PUBLIC REVIEW DRAFT. 2023.