

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Nefropatia de IgA: novas abordagens terapêuticas

Inês Amaro da Costa Corriça Clemente

M

2023



Nefropatia de IgA: novas abordagens terapêuticas

Artigo de Revisão Bibliográfica

Inês Amaro da Costa Corriça Clemente

inesaccc@hotmail.com

Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Orientadora

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

Coorientadora

Andreia Cristiana Santos Ferreira Dias Campos

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

Assistente do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Junho de 2023

Nefropatia de IgA: novas abordagens terapêuticas

Zên Clemente

Assinatura do Estudante

Assinado por: JOSEFINA MARIA DE SOUSA
SANTOS LASCASAS
Num. de Identificação: 08412331
Data: 2023.05.30 19:45:29+01'00'



Assinatura da Orientadora

Andreia Cristiane Fente Feneiro dos Campos

Assinatura da Coorientadora

Junho de 2023

Agradecimentos

À minha orientadora, Professora Doutora Josefina Santos, por me ter suscitado interesse na área e por toda a disponibilidade e amabilidade que sempre demonstrou ao longo da realização desta dissertação.

À minha coorientadora, Doutora Andreia Campos, por me ter auxiliado incansavelmente em todos os passos da realização deste trabalho, tendo sido sempre muito gentil e encorajadora para fazer o meu melhor.

Aos meus pais por serem o maior exemplo de força, resiliência e trabalho, serem a base de tudo o que me move, o maior pilar da minha vida e me lembrarem diariamente todas as pequenas conquistas que me fizeram chegar até aqui, impulsionando a minha força de continuar.

Ao meu irmão por estar presente em todos os momentos da minha vida desde que me lembro de existir e me ter ajudado durante todo o meu percurso académico.

Ao meu João por nunca me deixar desistir, ser o meu porto de abrigo e me recordar todos os dias da minha força para realizar todos os nossos sonhos.

Às minhas amigas, as de sempre e para sempre e aos amigos que a faculdade me deu o privilégio de conhecer por estarem sempre disponíveis a ajudar e proferirem palavras de alento nos meus momentos mais difíceis.

Resumo

Introdução

A Nefropatia de IgA é a glomerulonefrite primária mais comum no mundo ocidental. Apresenta uma prevalência variável nas várias localizações geográficas, sendo mais frequente na Ásia e menos frequente na África. É uma doença autoimune caracterizada pela deposição mesangial de imunocomplexos constituídos essencialmente por Imunoglobulina A. A apresentação clínica é variável, podendo ser assintomática, evoluir de forma indolente ou apresentar-se na forma de insuficiência renal rapidamente progressiva. O diagnóstico definitivo é estabelecido através da biópsia renal.

Após o diagnóstico, é importante perceber como orientar estes doentes com o intuito de retardar e/ou evitar a progressão desta doença. O tratamento atualmente recomendado pelas *Guidelines* KDIGO 2021 é essencialmente de suporte. Assim, torna-se emergente perceber e estudar novas abordagens terapêuticas passíveis de atuar em pontos fulcrais da fisiopatologia desta doença, com o intuito de impedir a sua progressão.

Ao longo deste trabalho serão descritas as novas abordagens farmacológicas com papel promissor no futuro, algumas delas ainda em estudo. São disto exemplo: a Dapagliflozina, o Sparsentan, a formulação entérica de Budesonida, o Blisibimab, o Atacicept, o Fostamatinibe, o Avacopan, o Eculizumab, o Narsoplimab, o Iptacopan, o Bortezomibe, as proteases IgA1 bacterianas e a Hormona Adrenocorticotrófica.

Objetivos

Este trabalho tem como objetivo descrever as novas abordagens terapêuticas da Nefropatia de IgA e as que se encontram em investigação, o seu papel, eficácia e segurança. Para contextualização, far-se-á uma revisão sobre a epidemiologia, fisiopatologia, apresentação clínica e diagnóstico desta doença.

Metodologia

A informação foi obtida através da pesquisa bibliográfica de artigos científicos publicados no *PubMed*, *Cochrane Library* e *UpToDate*, a partir do *Mesh Term* “IgA Nephropathy” e dos *subheadings* “Therapy” e “Drug Therapy”. Foram incluídos artigos científicos escritos em inglês ou português e publicados desde o ano de 2012 até abril de 2023. Quando necessário foram também pesquisados artigos sobre a epidemiologia, fisiopatologia, apresentação clínica e diagnóstico da Nefropatia de IgA, a partir do *Mesh Term* “IgA Nephropathy” e dos *subheadings* “Epidemiology”, “Physiopathology”, “Clinical presentation” e “Diagnosis”.

Na pesquisa inicial obtiveram-se 833 artigos. Inicialmente, estes foram selecionados pelo seu título, tendo-se seguido a leitura do *abstract*. Foram definidos critérios de exclusão e, após seleção, incluíram-se 33 artigos que foram lidos na totalidade. Estes artigos foram citados por ordem de referência ao longo do texto, com o auxílio da plataforma *EndNote*. As referências bibliográficas dos artigos selecionados foram também consideradas quando relevantes, assim como dados adicionais sobre os ensaios clínicos incluídos que foram pesquisados no site *Clinicaltrial.gov*.

Conclusão

A abordagem terapêutica atualmente recomendada para a Nefropatia de IgA não é nem específica nem dirigida à sua fisiopatologia.

Ao longo deste trabalho, foi possível perceber que novos fármacos como a Dapagliflozina, o Sparsentan, a formulação entérica de Budesonida, o Atacicept, o Avacopan, e Iptacopan são alternativas terapêuticas promissoras no tratamento da NIgA, que revelaram levar à estabilização da função renal e da proteinúria, com um bom perfil de segurança. O Fostamatinibe e o Bortezomibe apresentam uma elevada incidência de efeitos adversos. O Eculizumab apresenta um efeito apenas temporário e como tal não será tão promissor. As proteases de IgA foram apenas incluídas em estudos realizados em modelos animais. Os estudos realizados com o Blisimob, o Narsoplimab e a Hormona Adrenocorticotrópica ainda não têm resultados publicados.

Torna-se fulcral desenvolver estudos com um maior recrutamento de doentes que devem ser seguidos durante um maior intervalo de tempo, para perceber qual a segurança e eficácia destas novas terapêuticas a longo prazo.

Palavras-chave

IgA nephropathy, IgA glomerulonephritis, Berger Disease, Epidemiology, Physiopathology, Diagnosis, Therapy, Drug Therapy, Diet Therapy

Abstract

Introduction

IgA nephropathy is the most common primary glomerulonephritis in the Western world. Its prevalence varies across different geographic locations, with the highest occurrence in Asia and the lowest in Africa. It is an autoimmune disease characterized by immunocomplexes deposition in the mesangium, primarily composed of Immunoglobulin A. The clinical presentation is variable and can

range from asymptomatic to indolent progression or rapidly progressive renal failure. A definitive diagnosis requires a kidney biopsy.

Once diagnosed, it is crucial to understand how to guide these patients in order to slow down and/or prevent the progression of the disease. The current treatment approach by the KDIGO 2021 Guidelines is focused on supportive care. Therefore, there is a need to explore and study new therapeutic approaches that target key pathophysiological mechanisms to prevent disease progression.

This paper aims to describe the new pharmacological approaches, some of which are still under investigation, but that hold promise for the future. These approaches include Dapagliflozin, Budesonide enteric formulation, Blisibimob, Atacicept, Fostamatinib, Avacopan, Eculizumab, Narsoplimab, Iptacopan, Bortezomib, Sparsentan, bacterial IgA1 proteases and Adrenocorticotrophic Hormone.

Objectives

This paper aims to describe the new therapeutic approaches for IgA Nephropathy and other which are currently under investigation, elucidate their roles, assess their efficacy and safety. To provide context, the paper will also review the epidemiology, pathophysiology, clinical presentation and diagnosis of this disease.

Methodology

The desired information was obtained through a literature search of scientific articles published in PubMed, Cochrane Library and UpToDate. The search started with the Mesh Term "IgA Nephropathy" and the sub-headings "Therapy" and "Drug Therapy". Scientific articles written in English or Portuguese and published from the year 2012 until March 2023 were included. Additionally, relevant articles on the epidemiology, pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis of IgA Nephropathy were also searched, from the Mesh Term "IgA Nephropathy" and the sub-headings "Epidemiology", "Physiopathology", "Clinical presentation" and "Diagnosis". The initial search yielded 833 articles. Initially, these were selected by their title, followed by abstract reading. Exclusion criteria were defined resulting in 33 articles that were read in their entirety. These articles were cited throughout the text in the order of reference, with the help of the EndNote platform.

Relevant bibliographic references from the selected articles were considered, as well as additional data about the included clinical trials that were searched on the Clinicaltrial.gov website.

Conclusion

The current therapeutic approach for IgA Nephropathy lacks specificity and does not directly target the underlying pathophysiology.

This study reveals that new drugs, such as Dapagliflozin, Sparsentan, the enteral formulation of Budesonide, Atacicept, Avacopan, and Iptacopan show promise as therapeutic alternatives for the treatment of IgAN. These treatments have demonstrated the ability to stabilize renal function and reduce proteinuria, while maintaining a favorable safety profile. On the other hand, Fostamatinib and Bortezomib have shown a high incidence of adverse effects, which limits their potential for widespread use in IgAN treatment. Eculizumab, although effective, only provides temporary effect and therefore may not be as promising. IgA proteases have only been studied in animal models. As for Blisimab, Narsoplimab, and Adrenocorticotrophic Hormone, the results of the studies conducted with these medications have not yet been published.

It is essential to conduct studies with larger patient cohorts and longer follow-up periods to better understand the long-term safety and efficacy of these new therapies.

Keywords

IgA nephropathy, IgA glomerulonephritis, Berger Disease, Epidemiology, Physiopathology, Diagnosis, Therapy, Drug Therapy, Diet Therapy

Lista de Abreviaturas

ACTH: Hormona Adrenocorticotrópica

APRIL: Ligante Indutor de Proliferação

ARA II: Antagonista dos Recetores da Angiotensina II

BAFF: Fator de Ativação de Linfócitos B

BCR: Recetor de Linfócitos B

C: Componente

CD: *Cluster of Differentiation*

DRC: Doença Renal Crónica

DRT: Doença Renal Terminal

FDA: *Food and Drug Administration*

GALT: Tecido Linfoide Associado ao Intestino

IECA: Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina

IgA: imunoglobulina A

IgA1: Imunoglobulina A1

IgA2: Imunoglobulina A2

IgG: Imunoglobulina G

IgM: Imunoglobulina M

IL-6: Interleucina 6

IMC: Índice de Massa Corporal

iSGLT2: Inibidor do co-transportador de sódio-glicose 2

KDIGO: *Kidney Disease Improving Global Outcomes*

LRA: Lesão Renal Aguda

MASP-2: Serina Protease 2 associada à Proteína de Ligação à Manose

MBL: Lectina de Ligação a Manose

MC1R: Recetor de Melanocortina 1

NF-kB: Fator Nuclear kB

NIgA: Nefropatia de IgA

TFG: Taxa de Filtração Glomerular

TGF- β : Fator de crescimento tumoral β

TLRs: *Toll-like receptors*

TQB: Tirosina-quinase do Baço

Índice

Agradecimentos	i
Resumo.....	ii
Abstract	iii
Lista de Abreviaturas.....	vi
Lista de Figuras.....	viii
Introdução.....	1
Objetivos	2
Metodologia.....	2
Nefropatia de IgA	3
1. Epidemiologia.....	3
2. Fisiopatologia	3
3. Apresentação clínica	6
4. Diagnóstico.....	8
Tratamento	9
1. Tratamento de Suporte.....	9
2. Tratamento Imunossupressor.....	10
3. Amigdalectomia	11
4. Novas abordagens terapêuticas	11
4.1. Inibidor do co-transportador de sódio-glicose 2 (SGLT2)	11
4.2. Sparsentan.....	12
4.3. Intervenções ao nível das mucosas.....	13
4.4. Inibição da ativação dos linfócitos B	14
4.5. Inibição da Tirosina-quinase do Baço.....	15
4.6. Inibição da ativação do complemento	15
4.7. Inibição proteossômica	17
4.8. Proteases IgA1.....	17
4.9. Hormona adrenocorticotrópica	18
Conclusão	19
Anexo	20
Bibliografia	21

Lista de Figuras

Figura 1 – Estrutura da IgA dimérica	4
--	---

Introdução

A Nefropatia de IgA é a glomerulonefrite primária mais comum no mundo ocidental, sendo uma importante causa de Doença Renal Crônica e de Doença Renal Terminal, a qual pode ocorrer em 30% dos doentes, cerca de 20 anos após o diagnóstico. A sua prevalência é variável em diferentes localizações geográficas, sendo mais frequente na Ásia e menos frequente na África.

A Nefropatia de IgA é uma doença autoimune cujo a fisiopatologia ainda não é totalmente compreendida, mas sabe-se que o mecanismo central para o seu desenvolvimento consiste na deposição mesangial de imunocomplexos constituídos, essencialmente, por imunoglobulina A. Atualmente, o modelo mais aceite para explicar a fisiopatologia desta doença é o modelo “*multi-hit*”. A apresentação clínica é bastante variável, podendo ir desde um quadro assintomático, apenas com hematúria microscópica, até um quadro de insuficiência renal rapidamente progressiva com glomerulonefrite crescêntica. A suspeita do diagnóstico deve motivar a realização de um estudo analítico com função renal, exame sumário de urina, sedimento urinário e quantificação de proteínas na urina. O diagnóstico definitivo é efetuado por biópsia renal.

Após o diagnóstico, é importante perceber como gerir estes doentes com o intuito de retardar e/ou evitar a progressão desta doença. Apesar da Nefropatia de IgA ter uma alta prevalência mundial, o tratamento atualmente indicado pelas *Guidelines* KDIGO 2021 é essencialmente de suporte, considerando-se as terapêuticas imunossupressoras para casos graves.

Assim, torna-se emergente perceber e estudar novas abordagens terapêuticas passíveis de atuar em pontos fulcrais da fisiopatologia desta doença, com o intuito de impedir a sua progressão.

Ao longo deste trabalho serão descritos vários fármacos, alguns dos quais ainda em ensaio clínico, com o intuito de perceber qual a sua importância e utilidade para o tratamento da Nefropatia de IgA. Serão descritos fármacos que interferem em diferentes mecanismos fisiopatológicos da doença: a Dapagliflozina, um inibidor do co-transportador de sódio-glicose 2; as intervenções ao nível das mucosas, com a formulação entérica de Budesonida (Nefecon®); intervenções que resultem na inibição da ativação dos linfócitos B, com recurso a Blisibimab e o Atacicept; a inibição da tirosina-quinase do baço através da utilização do Fostamatinibe; a inibição da ativação do complemento, nomeadamente, pela utilização do Avacopan, Eculizumab, Narsoplimab e Iptacopan; a inibição proteossômica através do Bortezomibe; o Sparsentan, um antagonista de ação dupla dos recetores de endotelina tipo A e angiotensina II tipo 1; a utilização de proteases de IgA1 bacterianas; e a utilização da hormona adrenocorticotrópica.

Objetivos

Este trabalho tem como objetivo principal descrever as novas abordagens terapêuticas implementadas na prática clínica e as que se encontram em investigação, o seu papel, eficácia e segurança no tratamento da Nefropatia de IgA.

Para contextualizar o papel das novas terapêuticas no controlo de mecanismos interferentes no desenvolvimento da doença, far-se-á inicialmente uma revisão sobre a epidemiologia, fisiopatologia, apresentação clínica e diagnóstico da mesma.

Metodologia

Para a obtenção da informação pretendida foi efetuada uma pesquisa bibliográfica de artigos científicos publicados no *PubMed*, *Cochrane Library* e *UpToDate*. Esta pesquisa foi realizada a partir do *Mesh Term* “*IgA Nephropathy*” e os *subheadings* “*Therapy*” e “*Drug Therapy*”. Foram incluídos artigos científicos, especialmente revisões sistemáticas, meta-análises e ensaios clínicos randomizados controlados, estudos prospetivos e retrospectivos, escritos em inglês ou português e publicados desde o ano de 2012 até abril de 2023. Adicionalmente, e quando necessário, foram também pesquisados artigos sobre a epidemiologia, fisiopatologia, apresentação clínica e diagnóstico da Nefropatia de IgA, a partir do *Mesh Term* “*IgA Nephropathy*” e os *subheadings* “*Epidemiology*”, “*Physiopathology*”, “*Clinical presentation*” e “*Diagnosis*”.

Desta pesquisa inicial foram obtidos um total de 838 artigos que, numa primeira fase, foram selecionados mediante o seu título e, posteriormente, pela leitura do *abstract*. Foram definidos os seguintes critérios de exclusão: artigos não originais, estudos realizados exclusivamente na população pediátrica, estudos realizados em grávidas, estudos realizados exclusivamente em mulheres, artigos que faziam referência à utilização de medicina alternativa para o tratamento da Nefropatia de IgA, artigos que avaliavam possíveis biomarcadores para prever a resposta aos diversos tratamentos implementados e artigos em que o texto integral não seria possível de obter. Após a aplicação destes critérios de exclusão, restaram 33 artigos que foram lidos na sua totalidade. Estes foram inseridos nesta revisão bibliográfica e citados por ordem de referência ao longo do texto, com o auxílio da plataforma *EndNote*.

As referências bibliográficas dos artigos selecionados foram também consideradas quando relevantes, assim como dados adicionais sobre os ensaios clínicos incluídos, que foram pesquisados no site *Clinicaltrial.gov*.

Nefropatia de IgA

1. Epidemiologia

A Nefropatia de IgA (NIgA) foi pela primeira vez descrita em 1968^{1,2} pelo patologista francês, *Jean Berger* e o seu colega, *Nicole Hinglais*, tendo sido, durante muitos anos, denominada por Doença de *Berger*, termo ainda hoje utilizado². Recorrendo à utilização da microscopia de imunofluorescência, os autores identificaram um padrão característico de deposição mesangial imune, mais especificamente, deposição de imunoglobulina A (IgA).³

A NIgA é a glomerulonefrite primária mais comum no mundo ocidental⁴ e continua a ser uma das principais causas de Doença Renal Crónica (DRC) e Doença Renal Terminal (DRT)², sendo que cerca de 30% dos doentes com NIgA irão desenvolver DRT 20 anos após o diagnóstico¹. A presença de NIgA está associada a uma redução da esperança média de vida entre os 6 e os 10 anos¹.

A prevalência da NIgA varia de acordo com a região geográfica de cada doente⁵. Nos Estados Unidos da América estima-se que esta doença tenha uma prevalência entre os 10 e 20%, sendo de 20 a 30% nos países europeus ou ainda maior, 40 a 50%, na Ásia, mas menor que 5% na África². Esta variabilidade pode ser explicada por vários motivos, sendo os dois principais relacionados com as diferenças no acesso aos cuidados de saúde e a falta de indicações universais estabelecidas para a realização de biópsia renal, exame necessário para estabelecer o diagnóstico definitivo da NIgA^{2,6}. Estudos recentes também indicam que diferenças genéticas podem contribuir para a prevalência variável da NIgA. Nos estudos de associação genómica foram identificados possíveis genes que favoreciam o desenvolvimento desta patologia e, por outro lado, também foram identificados alelos com um carácter protetor. Estes achados comprovam que existe uma variabilidade individual para o desenvolvimento da doença⁷.

A incidência global da NIgA foi estimada em 2,5 por cada 100 000 indivíduos por ano⁵. É uma doença que afeta, preferencialmente, indivíduos jovens entre os 20 e os 30 anos⁶, com uma proporção de homens: mulheres de 2-3:1 na América do Norte e Europa e 1:1 na Ásia.²

2. Fisiopatologia

A NIgA é uma doença autoimune cuja progressão é condicionada por fatores genéticos, étnicos e ambientais¹. A apresentação histológica é variável, o que vai acabar por se repercutir na apresentação clínica de cada doente e na progressão da doença. Alguns doentes desenvolvem lesão renal frustre, caracterizada por pequenos aumentos no número de células mesangiais e na matriz mesangial, sem desenvolvimento de cicatrizes intersticiais, enquanto outros doentes desenvolvem danos graves, caracterizados por glomerulosclerose e/ou fibrose tubulointersticial, com progressão

para DRT.⁶ A razão exata de apenas alguns doentes cursarem com uma doença mais grave e outros com uma doença mais ligeira continua ainda em estudo⁴.

A fisiopatologia da doença ainda não é totalmente conhecida⁵, mas tem sido recentemente revista em detalhe³. O mecanismo central do desenvolvimento da NlgA corresponde à deposição glomerular de imunocomplexos, bem como o seu aumento na circulação sanguínea⁵.

A IgA é o anticorpo mais sintetizado em humanos. É abundante nas superfícies mucosas e tem um papel fundamental nas respostas antigénicas e na manutenção da homeostasia entre o hospedeiro e as suas floras comensais¹. Esta imunoglobulina pode ser dividida em duas subclasses: a imunoglobulina A1 (IgA1) e a imunoglobulina A2 (IgA2)¹. A IgA1 é o subtipo predominante⁸, correspondendo a cerca de 80% da IgA sérica em indivíduos saudáveis⁹, sendo que, na NlgA a deposição glomerular e os imunocomplexos circulantes de IgA tendem também a conter este isótopo em maior quantidade^{5,8}. A IgA1 é maioritariamente produzida pela medula óssea entrando na corrente sanguínea na sua forma monomérica. Uma porção mais pequena de IgA1 e de IgA2 é produzida por células do sistema imune nos tecidos linfáticos associados à mucosa, sendo secretada para a corrente sanguínea na forma polimérica. Esta produção é guiada por interações com os linfócitos T e pela libertação de citocinas pelos linfócitos B. O Ligante Indutor de Proliferação (APRIL) e o Fator de Ativação dos Linfócitos B (BAFF) promovem a sobrevivência das células B e induzem a sua maturação, levando à perpetuação da síntese de IgA⁴. A produção de IgA é habitualmente desencadeada por um trauma inicial, como por exemplo, uma infeção, um *stress* fisiológico ou uma exposição a toxinas, seguida por uma aquisição de memória imunológica subsequente⁵.

Existem várias hipóteses que tentam explicar a deposição glomerular preferencial de IgA, sendo que, atualmente, a mais aceite é o modelo “*multi-hit*”, mais concretamente designado por “*four hit model*”¹, que sugere que esta doença surge da consequência de múltiplos *hits* sequenciais e patogénicos¹⁰.

Em indivíduos com suscetibilidade genética^{5,8}, o primeiro *hit* corresponde à elevação sérica de IgA1 com características anómalas¹. A IgA1 é O-glicosilada em vários locais e compreende N-acetilgalactosamina ligada a galactose em humanos⁴. Doentes com NlgA irão ter uma glicosilação anormal com formação de ligações glicosídicas defeituosas, que em vez de serem constituídas por N-acetilgalactosamina ligada à galactose e ao ácido siálico, passam a ser constituídas apenas por N-acetilgalactosamina ou por N-acetilgalactosamina em associação ao ácido siálico, sem galactose¹¹ (Figura 1). Esta glicosilação defeituosa envolve, predominantemente, a IgA1 polimérica e representa um fator de risco importante para nefrite e para uma progressão mais rápida da doença renal. Vários estudos indicaram que os níveis de IgA1 deficiente em galactose estão elevados em cerca de 25% dos familiares de doentes com NlgA¹².

Níveis elevados de IgA1 anómala não são suficientes para causar NlGA, sendo que outros eventos são necessários para converter a presença desta imunoglobulina com défice de galactose numa nefropatia clínica³. A presença de IgA1 com défice de galactose é um estímulo para a formação de autoanticorpos antiglicanos de imunoglobulina G (IgG), IgA e, menos frequentemente, imunoglobulina M (IgM), constituindo assim o segundo *hit*¹³. A razão pela qual estes anticorpos se formam é ainda um assunto em estudo e, apesar de haver várias hipóteses, nenhuma é ainda totalmente aceite.³ Os níveis séricos de anticorpos IgG estão associados com a atividade da doença, bem como com a sua progressão, mostrando assim a sua relevância na patogénese da NlGA⁶.

Estes autoanticorpos IgG e IgA vão-se posteriormente ligar às IgA1 com défice de galactose, que é reconhecida como um autoantígeno⁶, constituindo-se, assim, o terceiro *hit* com a formação de imunocomplexos circulantes de IgA1 com défice de galactose ligados a IgA ou IgG¹⁴. Estes imunocomplexos vão se depositar nas células mesangiais, contribuindo diretamente para a inflamação glomerular e proliferação mesangial^{1,12}.

O quarto e último *hit* é fulcral para a fisiopatologia da doença e corresponde à deposição mesangial dos imunocomplexos formados⁶. O recetor do imunocomplexo *cluster of differentiation* (CD) 71 e o recetor Fcα solúvel (sCD89) são capazes de detetar estes imunocomplexos dentro do mesângio glomerular, com consequente deposição dos mesmos⁴. Esta deposição irá induzir uma resposta inflamatória com recrutamento de leucócitos⁸ resultando na proliferação de células mesangiais⁵, expansão da matriz extracelular e libertação de citocinas e de fatores de crescimento, que podem alterar componentes nos podócitos, como a podocalixina, que mantém os pedicelos adjacentes separados e controla a filtração renal, e a dendrina, um componente do diafragma da fenda glomerular. Este processo culmina na lesão podocitária com apoptose, necrose ou afastamento da membrana glomerular basal⁶, com consequente decréscimo da taxa de filtração glomerular (TFG) e proteinúria¹. Citocinas tais como o fator de necrose tumoral, a interleucina-6 (IL-6) e a ativação do sistema renina angiotensina aldosterona¹² irão induzir inflamação glomerular e fibrose glomerular e tubulointersticial^{1,8}. A inflamação glomerular é ainda intensificada pela ativação do complemento pelos imunocomplexos.

O complemento é um componente essencial do sistema imune inato, que reconhece patogéneos com consequente eliminação dos mesmos através da lise celular e/ou de respostas inflamatórias. O complemento pode ser ativo por 3 vias distintas: a via clássica, a via da lectina e a via alternativa.¹⁵ Achados microscópicos indicam que há deposição glomerular de componente (C) 3 em mais de 90-95% das biópsias de NlGA, na mesma distribuição da IgA e os componentes iniciais da via clássica (C1 e C2) são geralmente negativos em mais de 90% dos casos^{8,16}. A ativação das vias não clássicas do complemento é suportada pela deposição glomerular de componentes da via alternativa (properdina e fator H) e da via da lectina (lectina de ligação a manose (MBL) e de

proteases de serina associadas a MBL 1 e 2 e C4d)¹⁵. Após a ativação de C3 convertase, o C5 é clivado e forma-se o C5a e o C5b, sendo o C5a um potente mediador inflamatório local¹⁷.

Esta ativação de complemento glomerular vai levar a um aumento da resposta inflamatória, potenciando a lesão glomerular na NIgA¹². A presença de componentes da via da lectina está associada a uma maior atividade da doença com maior risco de desenvolvimento de DRT¹⁵. A presença de C5a correlaciona-se com uma maior gravidade histológica e com a proteinúria na NIgA¹⁸.

Vários estudos demonstraram que, além de deposição mesangial destes imunocomplexos, pode também haver deposição nas ansas capilares periféricas, o que pode levar a um dano glomerular adicional⁵.

3. Apresentação clínica

Num grande número de casos, as manifestações clínicas da NIgA são discretas e cerca de metade dos doentes irão permanecer assintomáticos durante um longo período de tempo⁴. A NIgA pode apresentar-se na forma de hematúria microscópica assintomática até uma glomerulonefrite rapidamente progressiva, culminando em falência renal e necessidade de terapêutica de substituição da função renal.^{1,12} A gravidade clínica varia de acordo com o género, etnia e raça de cada indivíduo¹. As duas apresentações clínicas mais frequentes são a hematúria microscópica e a proteinúria moderada com função renal relativamente preservada¹.

A hematúria macroscópica pode ocorrer em aproximadamente 50% dos doentes¹. A hemoglobina libertada pelos glóbulos vermelhos no lúmen tubular é um mecanismo importante que pode levar a dano tubular, com desenvolvimento de Lesão Renal Aguda (LRA)¹. Recentemente, foi publicado um estudo retrospectivo com 151 doentes que mostrou que a LRA é uma forma de apresentação comum (40%), sendo que em 86% dos casos, a LRA estava relacionada com a hematúria macroscópica, devido à necrose tubular associada à formação e presença de cilindros eritrocitários¹. Ainda assim, desde que não haja desenvolvimento de LRA¹, a hematúria assintomática com proteinúria < 0,5 g/dL é considerada um fenótipo com um prognóstico favorável, especialmente na raça caucasiana¹². Apesar disso, uma parte considerável de doentes irá desenvolver hipertensão e proteinúria significativa, sendo, por isso, fundamental manter um *follow-up* apertado destes doentes¹².

Entre 10 a 15% dos doentes com NIgA possuem uma manifestação inicial de macrohematúria após o início de uma infeção aguda da mucosa do trato gastrointestinal ou do trato respiratório superior⁴ (hematúria sinfaríngea)^{1,12}. Este episódio de hematúria macroscópica

ocorre geralmente um ou dois dias após a infecção respiratória e persiste durante pelo menos três dias¹⁹.

A hematúria microscópica é típica e numa grande parte de doentes é detetada acidentalmente em exames de rotina².

A apresentação como DRC é comum¹² e é muitas vezes descoberta incidentalmente após a realização de uma biópsia renal. Presumivelmente, a doença já estaria presente há vários anos, tendo evoluído ao longo dos mesmos, mas sem sinais ou sintomas evidentes que motivassem uma avaliação médica prévia².

A proteinúria pode também estar presente em doentes com NlgA podendo resultar da presença de lesões histológicas ativas ou de lesões escleróticas glomerulares com hiperfiltração e danos tubulares¹. Caso seja sustentada e tipicamente se for superior a 1 g/dia, o que acontece em menos de 30% dos doentes⁶, torna-se no fator prognóstico mais importante na evolução da NlgA, já que irá aumentar o risco de progressão da doença, em todas as populações¹. É raro haver proteinúria sem a presença de hematúria².

A proteinúria nefrótica (>3g/dia) não é um achado incomum na NlgA, especialmente quando acompanhada por uma hipertensão arterial não controlada⁴, mas a presença de uma síndrome nefrótica com edema periférico, dislipidemia e hipoalbuminemia é algo raro¹² que acontece em apenas 5% dos casos, sendo mais frequente em crianças ou adolescentes². Associa-se a alterações histológicas severas e falência renal^{1,6}.

A insuficiência renal rapidamente progressiva é rara e ocorre geralmente associada à presença de mais de 50% dos glomérulos com crescentes¹². Vários estudos têm comprovado que a sobrevivência renal destes doentes é significativamente menor¹.

A NlgA está habitualmente associada a hipertensão arterial e, cerca de 7 a 15% dos doentes podem ter hipertensão arterial maligna. A presença de hipertensão arterial associa-se a um prognóstico mais desfavorável, no entanto, este é um fator modificável que deve ser adequadamente controlado no seguimento dos doentes.¹

Outra forma de apresentação rara é a Microangiopatia Trombótica, caracterizada por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática e oclusão microvascular⁶.

Adicionalmente, existe ainda uma outra variante da NlgA designada por NlgA secundária. Esta desenvolve-se associada a uma série de condições extrarrenais, tal como, cirrose ou outras formas de doença hepática grave, doença celíaca, infecção por HIV, entre outras situações que englobem estados inflamatórios, infeções crónicas ou neoplasias^{20,21}.

De acordo com as recomendações KDIGO, o risco de progressão para a DRT é determinado pela proteinúria durante o seguimento da doença, pela taxa de filtração glomerular e pela pressão arterial¹. Quando presentes no diagnóstico são preditores de mau prognóstico¹².

Fatores de risco coexistentes, tais como hipertensão arterial e tabagismo, contribuem também para a progressão da doença, potencialmente devido a lesão microvascular. A lesão por hiperfiltração mal adaptativa e a glomerulomegalia atribuída à obesidade estão também implicadas na progressão da doença não imunologicamente mediada.¹²

4. Diagnóstico

O diagnóstico desta patologia pode ser suspeitado em qualquer doente que apresente um ou mais episódios de hematúria macroscópica, especialmente se acompanhada de uma infeção do trato respiratório superior, hematúria microscópica persistente, com ou sem proteinúria e/ou disfunção renal.¹

O exame sumário de urina e o exame microscópico do sedimento urinário são fundamentais. Adicionalmente, é importante fazer a identificação e quantificação de proteínas na urina através de uma colheita de urina de 24 horas ou através da razão proteínas/creatinina numa amostra de urina ocasional. O hemograma completo, função renal, com creatinina e ureia, ionograma e doseamento de proteínas séricas são também exames importantes a solicitar.⁶

O diagnóstico definitivo da NIgA é efetuado por biópsia renal⁸.

Na microscopia de imunofluorescência, apesar de haver uma predominância óbvia de IgA, a IgG e IgM podem também ser identificadas²², sendo que num estudo realizado em 2249 doentes com NIgA, 100% dos doentes tinham positividade para IgA, 43% para IgG e 54% para IgM⁸. A deposição glomerular da C3 do complemento é também encontrada em mais de 90% dos casos²³.

Na microscopia ótica pode identificar-se hiper celularidade mesangial (definida por quatro ou mais células mesangiais por área mesangial numa seção histológica de 3 µm de espessura), proliferação endocapilar focal com envolvimento de 50% dos glomérulos, lesões proliferativas endocapilares difusas com envolvimento de $\geq 50\%$ dos glomérulos, lesões necrotizantes e crescentes e, raramente, padrões de lesão membranoproliferativos. Nos estadios crónicos, ocorre uma progressão para glomeruloesclerose segmentar e global focal ou difusa, com atrofia tubular concomitante e fibrose intersticial.⁸

Na microscopia eletrónica visualizam-se depósitos glomerulares, essencialmente mesangiais⁸.

Em 2016, foi desenvolvida a Classificação de *Oxford* para a NIgA⁸, um sistema de classificação internacional que avalia as características histológicas desta doença, de modo a fazer uma estratificação de risco dos doentes e do seu prognóstico¹⁰. Esta classificação foi feita com base num estudo realizado em doentes com proteinúria $\geq 0,5$ g/dia e taxa de filtração glomerular estimada ≥ 30 ml/min por $1,73$ m² no momento da biópsia renal e com ≥ 1 ano de

acompanhamento.^{12,24} Assim, pode-se classificar a NIgA, de acordo com as suas características histológicas,^{10,24} em Hiper celularidade mesangial (M), Hiper celularidade endocapilar (E), Glomeruloesclerose segmentar (S), Atrofia tubular/fibrose intersticial (T) e presença ou ausência de Crescentes glomerulares²⁵. A presença destas características histológicas é cumulativa, sendo que o aparecimento de cada uma vai adicionando um risco maior de progressão da doença renal.¹⁰

Tratamento

Embora a NIgA tenha sido descoberta há cerca de 55 anos, ainda não existe um tratamento específico e dirigido aprovado para esta doença. Múltiplos fatores influenciam esta falta de progresso como a falta de conhecimento sobre a fisiopatologia da doença e as diferenças raciais na expressão fenotípica da mesma¹⁵.

Ainda assim, acredita-se que o maior desincentivo ao desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas esteja relacionado com o facto da NIgA ser uma doença lentamente progressiva, na grande maioria dos casos. O estudo de novos fármacos usando os *end points* tradicionais (duplicação do nível sérico de creatinina, DRT ou morte) requerem uma população muito abrangente acompanhada durante, pelo menos 5 anos, tornando os estudos de fase III extremamente caros.^{15,26}

1. Tratamento de Suporte

De acordo com as orientações da KDIGO de 2021, o tratamento da NIgA tem como foco principal a otimização dos cuidados de suporte²⁵. O objetivo principal consiste numa redução da proteinúria para valores abaixo de 1g/dia, se possível 0,5g/dia em adultos e uma resolução da hematuria microscópica²⁷.

O tratamento de suporte deve ser feito em todos os doentes e passa pela avaliação do risco cardiovascular de cada doente de forma a iniciar intervenções de acordo com a necessidade; controlar a pressão sanguínea para valores alvo (< 130/80 mmHg ou <125/75 mmHg para doentes com proteinúria > 1g/dia³); redução da proteinúria com o uso de inibidores do sistema renina-angiotensina como Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA) ou Antagonistas dos Recetores da Angiotensina II (ARA II); tratamento da dislipidemia; mudanças no estilo de vida, tais como, restrição de sódio na dieta, cessação tabágica, controlo do peso e realização de exercício físico.^{25,27}

Caso o doente tenha uma proteinúria > 0,5 g/dia a recomendação é que se inicie o tratamento com IECA ou ARA, independentemente de ter Hipertensão Arterial²⁵. A administração

destes fármacos vai levar a uma diminuição da pressão arterial sistémica e também da pressão intraglomerular, minimizando tanto a proteinúria como a lesão glomerular secundária²⁷.

Este tratamento de suporte deve ser mantido pelo mínimo de 3 meses e idealmente 6 meses, a não ser que o doente tenha evidência de uma doença rapidamente progressiva. Durante este período, a cada 1-3 meses devem ser monitorizados parâmetros como a proteinúria, creatinina sérica e exame sumário de urina.²⁷

2. Tratamento Imunossupressor

Caso um doente tenha uma proteinúria > 0,75-1 g/dia apesar de mais de 3 meses de tratamento de suporte otimizado (doente com alto risco de progressão para DRC) e alterações histológicas tradutoras de atividade, o tratamento imunossupressor com corticoides sistémicos deve ser considerado²⁵. Os corticoides melhoram os *outcomes* renais a curto prazo, mas caso sejam administrados em alta dose apresentam uma toxicidade significativa^{27,28}. Uma redução da proteinúria para valores inferiores a 1 g/dia é um marcador de melhoria do prognóstico renal e um alvo de tratamento razoável.²⁵

Até à data, não há evidência suficiente que suporte a eficácia ou diminuição do risco de toxicidade pela utilização de regimes com corticoides em dias alterados ou com dose reduzida. Quando apropriado, o tratamento com corticoides deve incorporar uma profilaxia contra a pneumonia por *Pneumocystis*, juntamente com protetor gástrico e proteção óssea.²⁵

Os corticoides devem ser utilizados com extrema cautela ou evitados em doentes com TFG < 30 mL/min/1,73 m², com Diabetes *Mellitus*, obesidade (IMC>30 kg/ m²), infeções latentes, doenças secundárias, úlcera péptica ativa, doença psiquiátrica não controlada ou osteoporose severa²⁵.

O tratamento imunossupressor é ineficaz e não está recomendado em doentes que tenham evidência de doença renal severa e irreversível (TFG < 30 mL/min/1,73 m² durante mais de 3 meses, rins pequenos e ecogénicos na ecografia renal ou evidência de fibrose intersticial severa, atrofia tubular ou glomerulosclerose na biopsia renal).²⁷

O Micofenolato mofetil é utilizado em doentes com elevado risco de progressão da NIGa, com o intuito de ser um agente poupador de corticoides, de modo a reduzir o risco de efeitos adversos¹⁵ ou uma alternativa ao uso dos mesmos em doentes que não podem ser medicados com corticoides orais²⁷. Da mesma forma, a Hidroxicloroquina apenas é utilizada em doentes que permaneçam em alto risco de progressão para DRC, mesmo com o tratamento de suporte otimizado, apesar que tal apenas ter sido comprovado num estudo realizado numa população chinesa²⁵.

A utilização da azatioprina, inibidores da calcineurina ou rituximab não são recomendados pelas orientações da KDIGO de 2021²⁵. A ciclofosfamida também não é recomendada a não ser que estejamos perante uma variante rapidamente progressiva da NlgA com glomerulonefrite crescêntica.²⁵

3. Amigdalectomia

A amigdalectomia, combinada ou não com corticoterapia, é uma prática comum no Japão²⁹, que tem como principal objetivo a remoção de uma porção de mucosa rica em células linfóides imunocompetentes, que são uma fonte importante de produção de IgA¹⁵. Esta abordagem terapêutica vai levar à redução dos níveis séricos de IgA com potencial nefritogénico. Ainda assim, e apesar de ter sido demonstrado em estudos Japoneses que a amigdalectomia resultava numa melhoria na sobrevivência renal e/ou na remissão da hematúria e da proteinúria, as orientações da KDIGO de 2021 não recomendam a sua realização na prática clínica²⁵.

4. Novas abordagens terapêuticas

Apesar de ainda não haver um tratamento específico e dirigido aprovado para a NlgA, vários estudos têm sido feitos com o intuito de descobrir novas abordagens terapêuticas.

4.1. Inibidor do co-transportador de sódio-glicose 2 (iSGLT2)

A Dapagliflozina é um iSGLT2 que reduz a reabsorção de glicose no túbulo contornado proximal do rim, aumentando assim a excreção urinária de glicose³⁰. Inicialmente, estes fármacos foram desenvolvidos para o tratamento da Diabetes *Mellitus* tipo 2, mas, posteriormente, estudos demonstraram que iSGLT2 diminuem o declínio da TFG, diminuem a albuminúria e diminuem a pressão intraglomerular, o que pode preservar, a longo prazo, a função renal³¹. Estes mesmos efeitos foram também observados em doentes com DRC proteinúrica sem diabetes³², justificando o uso destes fármacos como tratamento renoprotetor em doentes com DRC por outras causas que não a Diabetes³¹.

O ensaio clínico de fase III DAPA-CKD (ClinicalTrials.gov identificador: NCT03036150) utilizou doentes com DRC devido a várias etiologias subjacentes diferentes³¹, com ou sem Diabetes *Mellitus* tipo 2, que foram randomizados para receber tratamento com Dapagliflozina ou Placebo³³, com o intuito de testar se a Dapagliflozina tinha efeitos na redução do risco de eventos cardiovascular e renais adversos, bem como no aumento da sobrevida global³⁴. Os resultados foram positivos e mostraram que a Dapagliflozina reduziu o risco de DRT destes doentes, prolongando a sua sobrevivência³¹.

Dos participantes totais incluídos no estudo DAPA-CKD, 270 tinham o diagnóstico de NIgA, tendo esse subgrupo sido analisado separadamente, de forma a perceber qual o papel da Dapagliflozina nesta doença. Dos 270 doentes, 137 foram randomizados para receber o tratamento com a Dapagliflozina e 133 randomizados para placebo. O estudo mostrou que o uso da Dapagliflozina está associado a uma redução de 71% do *outcome* primário (*outcome* composto por uma redução sustentada da TFG de pelo menos 50%, desenvolvimento de DRT ou morte por causas renais ou cardiovasculares)³¹. A Dapagliflozina também reduziu em 75% o *outcome* secundário renal e o *ratio* albumina-creatinina urinário em 26% em comparação com o placebo.^{31,35} Acredita-se também que a Dapagliflozina leva a uma redução do peso corporal e aumento do hematócrito, sugerindo o aumento da glicosúria e natriurese, alterações fisiológicas que irão levar à preservação da função renal a longo prazo³². Efeitos adversos que levaram à descontinuação do estudo foram semelhantes em ambos os grupos e nenhum participante desenvolveu hipoglicemia grave ou cetoacidose diabética³¹.

Assim, a Dapagliflozina reduziu significativamente o risco de progressão para DRC em doentes com NIgA com um perfil de segurança favorável, quando associada ao tratamento de suporte com IECAs ou ARA³¹ e é neste momento recomendada por vários autores.

4.2. Sparsentan

O Sparsentan é um antagonista de ação dupla dos recetores de endotelina tipo A e da angiotensina II tipo 1³⁶. Um estudo clínico de fase II (ClinicalTrials.gov identificador: NCT01613118) demonstrou que este fármaco é bem tolerado e resulta numa redução significativa de proteinúria após 8 semanas de utilização, em doentes diagnosticados com Glomerulosclerose Segmentar Focal³⁷.

Tendo em conta este resultado promissor, foi feito um paralelismo entre esta doença e a NIgA e foi colocada a hipótese de que este fármaco poder ser uma possível abordagem terapêutica desta doença. Assim, foi desenvolvido o estudo PROTECT (ClinicalTrials.gov identificador: NCT03762850), um estudo de fase III, que recrutou 380 doentes com NIgA e com alto risco de progressão da doença, apesar do tratamento de suporte otimizado. Este estudo teve como objetivo perceber qual o papel nefroprotetor a longo prazo do Sparsentan em comparação com o Irbesartan, um antagonista do recetor da angiotensina, em doentes com NIgA³⁶. Os resultados foram positivos e demonstraram que, após 36 semanas, os doentes tratados com Sparsentan tiveram uma redução de 50% de proteinúria em relação à linha base enquanto os doentes tratados com Irbesartan revelaram uma redução de apenas 15%^{38,39}. O fármaco já se encontra aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA).

4.3. Intervenções ao nível das mucosas

Há cada vez mais evidências de que o sistema imunológico da mucosa tem um papel fulcral na fisiopatologia da NIgA⁴⁰⁻⁴². Na NIgA, a IgA1 com défice de galactose pode ter origem no sistema imunológico da mucosa devido a uma resposta exagerada dos linfócitos B a patógenos comumente encontrados⁴². Além disso, o facto de infeções da mucosa estarem muitas vezes associadas ao desenvolvimento de hematuria macroscópica e um aumento dos níveis séricos de imunocomplexos de IgA¹⁵, favorece ainda mais a existência de uma relação entre o sistema imunológico da mucosa e a produção de IgA1 com potencial nefritogénico⁴².

Assim sendo, estratégias terapêuticas destinadas à supressão do sistema imunológico da mucosa podem ser consideradas alternativas terapêuticas importantes²⁹.

Dados recentes sugerem que o Tecido Linfoide Associado ao Intestino (GALT) apresenta um papel importante no desenvolvimento na NIgA⁴⁰.

No estudo NEFIGAN⁴³ (ClinicalTrials.gov identificador: NCT01738035), um ensaio clínico de fase II, foram avaliados os efeitos terapêuticos e o perfil de segurança de duas doses de Nefecon®. Nefecon® é uma formulação de libertação modificada de Budesonida, desenvolvida com o objetivo de fornecer este fármaco às placas ileocecais de Peyer, local onde estão presentes linfócitos B da mucosa dentro do GALT¹⁷, com o mínimo efeito sistémico e menor risco de efeitos adversos¹⁵. Este fármaco é maioritariamente degradado pelo fígado, numa primeira passagem, fazendo com que apenas 10% entre na circulação sistémica. Este estudo comparou o tratamento com a formulação entérica de budesonida em relação ao placebo em doentes com NIgA e proteinúria persistente, apesar do tratamento de suporte otimizado⁴³.

Aos 9 meses, verificou-se uma redução de 24% do *ratio* proteína-creatinina urinário nos doentes tratados e um aumento de 2,7% do *ratio* proteína-creatinina urinário em doentes com placebo; a TFG estimada estabilizou com a formulação entérica de budesonida, mas diminuiu 9,8% com o placebo. Aos 12 meses ocorreu uma redução do *ratio* de 32% em doentes tratados com formulação entérica de budesonida *versus* um aumento de 0,5% em doentes com placebo. Também neste estudo não houve evidência de aumento de efeitos adversos graves em doentes tratados com formulação entérica de budesonida⁴⁴⁻⁴⁶.

Assim, é possível concluir que utilização da formulação entérica de budesonida, associada ao tratamento de suporte otimizado, reduziu a proteinúria e manteve a TFG em doentes com NIgA.⁴⁴⁻⁴⁶ Apesar destes resultados terem sido interessantes, estudo adicionais serão necessários para conseguir determinar se a utilização deste fármaco pode melhorar o prognóstico renal a longo prazo, sem aumentar o risco de toxicidade sistémica⁴⁵.

O estudo NeflgArdde (ClinicalTrials.gov identificador: NCT03643965) é um novo estudo clínico de fase III que está a ser desenvolvido¹⁷.

4.4. Inibição da ativação dos linfócitos B

A base molecular que regula os linfócitos B da mucosa é complexa, tanto em indivíduos saudáveis como em doentes com NIgA¹⁵. A maturação e a sobrevivência dos linfócitos B depende da presença do BAFF e do APRIL, vias que atualmente são passíveis de manipulação terapêutica⁴².

Estudos experimentais demonstraram que ratinhos transgênicos que apresentavam uma sobre-expressão do BAFF, tinham um aumento dos níveis séricos de IgA com glicosilação anormal⁴⁷ e posterior deposição mesangial da mesma, levando à maior predisposição para o desenvolvimento da NIgA^{15,48}. Curiosamente, a deposição mesangial de IgA demonstrou ser dependente do sistema imunológico da mucosa e da flora comensal^{15,42}.

Assim, foi possível concluir que os níveis séricos de BAFF estão aumentados na NIgA e correlacionam-se com um pior prognóstico, tal como evidenciado pela histologia renal e pelo aumento da creatinina sérica no momento da biópsia renal⁴⁹.

O tratamento com bloqueadores da sinalização de BAFF tem sido estudado e ponderado. O Blisibimab é um antagonista do BAFF que está atualmente a ser estudado no estudo BRIGHT-SC (ClinicalTrials.gov identificador: NCT02062684), um ensaio clínico de fase II/III, que já foi concluído, mas cujo os resultados ainda não foram publicados¹⁵.

O estudo JANUS (ClinicalTrials.gov identificador: NCT02808429), um ensaio clínico de fase II, foi realizado para avaliar a eficácia e segurança de um duplo inibidor de BAFF e APRIL, o Atacicept em comparação com placebo, na NIgA. Houve uma redução dos níveis séricos de IgA, IgG, IgM e IgA1 deficiente em galactose na semana 24 deste tratamento, tendo estes resultados sido mantidos até à semana 72 do estudo. Adicionalmente, na semana 24 do estudo foi observada uma redução de proteinúria e a função renal manteve-se estável durante todo o tratamento com Atacicept, tendo sofrido uma diminuição progressiva no grupo de placebo. Do total de 16 doentes incluídos neste estudo, 9 doentes manifestaram eventos adversos relacionados com o tratamento. A maioria foram condições locais, como eritema e hematomas no local da injeção. Adicionalmente, um doente do grupo placebo desenvolveu reativação de infeção herpética e um doente tratado com Atacicept desenvolveu prurido. Pelo menos 4 doentes relataram um efeito adverso grave, sendo que 3 deles ocorreram no grupo tratado com Atacicept, embora não tivessem sido considerados relacionados com o tratamento. Não foram relatados casos de hipogamaglobulinemia severa.⁵⁰

É possível assim concluir que estes fármacos podem ser promissores no tratamento da NIgA.

4.5. Inibição da Tirosina-quinase do Baço

A maturação e a sobrevivência dos linfócitos B não depende apenas do BAFF e APRIL, como também da ativação do recetor de linfócitos B (BCR). Esta ativação é necessária para que haja uma produção normal de anticorpos, sendo que defeitos na transdução do sinal do BCR podem culminar em autoimunidade, imunodeficiência e malignidade de linfócitos B⁴².

A via da Tirosina-quinase do Baço (TQB) é uma das principais vias de transdução do sinal intracelular da ativação do BCR^{15,17,42}, mediando a sinalização a jusante e promovendo a maturação e sobrevivência dos linfócitos B¹⁷. Assim sendo, pode desempenhar um papel fulcral na produção de autoanticorpos e na patogénese de doenças autoimunes⁴².

Estudos desenvolvidos e evidências crescentes revelam que a TQB tem um papel importante no desenvolvimento da NlgA¹⁷ e a sua inibição farmacológica pode resultar numa redução significativa da proliferação celular e da síntese de mediadores pró-inflamatórios nas células mesangiais humanas expostas a IgA1 de doentes com NlgA^{15,51}. Além disso, doentes com hiperplasia endocapilar evidenciada na biópsia renal revelam uma maior expressão de TQB no rim em comparação com doentes que têm outras manifestações histológicas⁵².

Apesar da TQB ser expressa maioritariamente nos tecidos hematopoiéticos, ela é também expressa numa grande variedade de outros tecidos, mediando diversas funções que quando bloqueadas vão resultar num conjunto de efeitos colaterais, tais como, diarreia, infeções do trato respiratório superior, neutropenia e hipertensão⁴².

Como resultado destas descobertas, foi desenvolvido o estudo SIGN (ClinicalTrials.gov identificador: NCT02112838), um ensaio clínico de fase II, que avaliou a segurança e a eficácia do Fostamatinibe, um inibidor seletivo de TQB, em doentes com NlgA em comparação com placebo¹⁵. Os resultados foram positivos, já que a utilização deste fármaco levou a uma redução da atividade da doença em comparação com os doentes tratados com placebo. No entanto, dado que em 72,2% dos casos houve efeitos adversos, sendo os mais comuns a diarreia e a hipertensão arterial¹⁷, é necessário avaliar de uma forma mais exaustiva o seu perfil de segurança para que este possa ser considerado no tratamento da doença.

4.6. Inibição da ativação do complemento

A ativação do complemento é considerada um fator patogénico importante no desenvolvimento desta doença¹⁷. Neste sentido, tem sido explorada a utilização da inibição do complemento como abordagem terapêutica para a NlgA¹⁵.

O C5a consiste num produto de clivagem do C5, após a ativação da C3 convertase e corresponde a um forte mediador inflamatório local que é reconhecido como sendo um provável

mediador da hiper celularidade endocapilar na NIgA^{15,17}, correlacionando-se com uma maior gravidade histológica e com o grau de proteinúria destes doentes¹⁸. A inibição de C5a confere, portanto, uma boa oportunidade de suprimir a inflamação local que contribui para a progressão da NIgA, preservando a formação do C5b-9, que apresenta um papel fulcral na eliminação e proteção do organismo contra bactérias gram negativas¹⁷.

O Avacopan, também designado por CCX168, é um inibidor seletivo e potente do recetor de C5a e foi avaliado num ensaio clínico de fase II (ClinicalTrials.gov identificador: NCT02384317) em indivíduos com NIgA, previamente submetidos ao bloqueio estável do eixo renina-angiotensina. Sete doentes do estudo receberam este fármaco. Após 12 semanas de tratamento, obteve-se uma redução da proteinúria em 6 dos 7 doentes, 3 dos 7 doentes apresentaram uma melhoria de, aproximadamente, 50% do *ratio* proteína-creatinina urinário e em 2 desses 3 doentes voltou para níveis basais¹⁵. Quanto à sua segurança, o Avacopan foi bem tolerado, tendo havido apenas um evento adverso grave (angina instável), que não foi considerada relacionado com o tratamento⁵³. Assim sendo, estes resultados podem ser promissores.

O Eculizumab (anticorpo monoclonal recombinante totalmente humano contra o C5 do complemento) previne a clivagem de C5, impedindo assim a ativação do complemento. Houve dois relatos do uso deste fármaco na NIgA com insuficiência renal rapidamente progressiva, tendo sido obtido um resultado benéfico temporário na estabilização da função renal e/ou proteinúria, mas em ambos os casos acabou por haver uma progressão significativa da doença após a sua descontinuação⁵⁴.

O Narsoplimab, também conhecido como OMS721, é um anticorpo monoclonal totalmente humano direcionado à serina protease 2 associada à proteína de ligação à manose (MASP-2) que atualmente está a ser avaliado para o tratamento de doenças renais associadas ao complemento, como é o caso da NIgA. A MASP-2 é uma proteína sérica produzida pelo fígado que tem como principal função ser uma enzima efetora da via das lectinas, promovendo a formação de C3 convertase, com consequentes efeitos inflamatórios a jusante^{15,17}. A utilização deste fármaco foi estudada num ensaio clínico de fase II (ClinicalTrials.gov identificador: NCT02682407) tendo demonstrado uma redução da proteinúria em doentes com NIgA. No entanto, tem sido aguardada a publicação de mais dados relativos a este ensaio clínico¹⁵.

A via alternativa é uma via importante de amplificação para a ativação da via clássica e da via da lectina, culminando numa maior opsonização e geração da via lítica terminal. O Fator D e o Fator B são duas proteases essenciais para este processo de amplificação ser bem regulado e, por isso, inibidores reversíveis e seletivos destas proteases foram desenvolvidos com o intuito de bloquear a via alternativa. O estudo APPLAUSE, um ensaio clínico de fase III (ClinicalTrials.gov identificador: NCT04578834), foi desenvolvido com o intuito de perceber qual a eficácia e

segurança do Iptacopan (LNP023), um inibidor do Fator B. Os resultados ainda não foram publicados, no entanto, um estudo de fase II anteriormente realizado tinha já revelado que este fármaco reduz a proteinúria em doentes com NlgA e diminui a ativação da via alternativa do complemento.^{17,55}

4.7. Inibição proteossómica

Os proteossomas são complexos proteicos intracelulares que têm como função degradar proteínas que são desnecessárias ou que já estão danificadas por processos de proteólise¹⁷. Durante uma resposta imune, a ação dos interferões γ e α vai fazer com que as subunidades PSMB5, PSMB6 e PSMB7 do proteossoma β do tipo catalítico sejam substituídas, respetivamente, pelas subunidades PSMB8, PSMB9 e PSMB10, levando à formação de um imunoproteossoma⁴⁵, que tem um papel importante no processamento de antígenos e ativação dos linfócitos T¹⁷. O imunoproteossoma é encontrado, exclusivamente, nas células apresentadoras de antígenos e é capaz de gerar péptidos de tamanho e composição adequadas para a ligação ao complexo principal de histocompatibilidade. O aumento da atividade do imunoproteossoma nas células apresentadoras de antígenos vai também levar a uma ativação do fator nuclear κB (NF- κB), um regulador anti-apoptótico e pró-inflamatório da expressão de citocinas⁴². Atualmente, há cada vez mais evidências de que na NlgA existe um aumento da atividade deste imunoproteossoma^{15,56}.

O Bortezomibe (Velcade®) é o fármaco inibidor do proteossoma mais utilizado atualmente na prática clínica. Um estudo clínico de fase IV (ClinicalTrials.gov identificador: NCT01103778) foi desenvolvido para avaliar quais os efeitos deste fármaco na NlgA. Os resultados deste estudo foram positivos, já que doentes submetidos a este tratamento mantiveram uma função renal normal com uma redução da proteinúria. Ainda assim, os autores recomendaram a realização de um estudo maior para explorar a eficácia da deste fármaco na NlgA grave⁵⁷, já que este fármaco apresenta um grande perfil de efeitos colaterais, tais como neuropatia periférica, mielossupressão, efeitos gastrointestinais, o que poderá limitar a sua utilização^{42,58}.

4.8. Proteases IgA1

De modo a sobreviver ao sistema imunológico da mucosa humana, várias espécies bacterianas, tais como *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae* e *Neisseria meningitidis* desenvolveram a capacidade de produzir proteases IgA1 capazes de clivar diretamente a *hinge region* da IgA1 produzida pela mucosa humana, mas não a IgA2^{17,42}.

Esta descoberta fez com que surgisse uma proposta terapêutica da utilização destas proteases IgA1 bacterianas para destruir diretamente a própria molécula de IgA1, degradar os imunocomplexos de IgA circulantes e também dissolver os depósitos mesangiais de IgA⁴².

Um modelo experimental recente feito em ratinhos duplamente transgênicos que expressavam IgA1 humana, permitiu testar *in vivo* proteases IgA1 do *H. influenzae*^{42,59}. Os ratinhos utilizados neste estudo foram injetados com estas proteases, tendo-se verificado a presença de fragmentos da região Fc de IgA1, tanto no soro como na urina e diminuição dos complexos IgA1 solúveis. Constatou-se também que a quantidade de depósitos mesangiais de IgA1 e C3 foram significativamente menores, tal como a redução de infiltração de macrófagos glomerulares, inflamação, fibrose renal e hematuria^{45,59}. Apesar disto, os depósitos mesangiais recorreram após a conclusão do tratamento e uma forte resposta da IgG contra a Protease IgA1 aconteceu após 3 injeções, sugerindo que, provavelmente, esta abordagem pode ter de ser feita numa estratégia terapêutica combinada com outros fármacos¹⁷.

Estes resultados levantam a possibilidade do uso de proteases IgA1, contudo, é necessário perceber como é que isto ocorrerá em humanos, já que, até ao momento apenas foram realizados estudos em modelos animais.

4.9. Hormona adrenocorticotrópica

A Hormona Adrenocorticotrópica (ACTH) é uma hormona renoprotetora, utilizada nos Estados Unidos da América para o tratamento da síndrome nefrótica idiopática e da síndrome nefrótica associada à nefrite lúpica¹⁷. A ação renoprotetora desta hormona ocorre devido aos mecanismos ACTH dependentes e independentes de esteroides, sendo os mecanismos independentes de esteroides mediados pelo recetor de melanocortina 1 (MC1R), que é um recetor encontrado em várias células renais, incluindo, células glomerulares endoteliais, podócitos, células mesangiais e células epiteliais tubulares⁶⁰.

Recentemente, um estudo feito sobre o uso da ACTH na síndrome nefrótica resistente incluiu 5 doentes diagnosticados com NlGA, sendo que desses 5 doentes, 3 tiveram uma redução da proteinúria superior a 30%, apesar que um desses doentes teve de parar o tratamento precocemente devido a ganho ponderal e desenvolvimento de hipertensão arterial⁶¹. Está a ser realizado um estudo com o objetivo de avaliar qual a segurança e a eficácia do gel ACTHAR® no tratamento da NlGA¹⁷.

Conclusão

Com a revisão bibliográfica efetuada no âmbito deste trabalho, conclui-se que apenas o tratamento de suporte e as terapêuticas imunossupressoras em casos graves são recomendadas pelas *Guidelines* KDIGO de 2021. Contudo, isto não representa uma abordagem terapêutica nem específica nem dirigida à fisiopatologia da doença.

Vários estudos têm sido realizados com o intuito de perceber que outras opções terapêuticas poderão existir para o tratamento desta nefropatia tão comum a nível mundial. Para isto, é fundamental continuar a investir no conhecimento e na compreensão da fisiopatologia e da base genética e imunológica.

Ao longo deste trabalho, foi possível perceber que vários estudos mostram que a Dapagliflozina, o Sparsentan, a formulação entérica de Budesonida, o Atacicept, o Avacopan e o Iptacopan são alternativas terapêuticas no tratamento da NIgA que revelaram levar à estabilização da função renal e à redução da proteinúria, com um bom perfil de segurança. O Fostamatinibe e o Bortezomibe, apesar de serem também considerados eficazes no tratamento desta doença, apresentam uma elevada incidência de efeitos adversos. O Eculizumab também revelou benefícios no tratamento da NIgA, contudo o seu efeito foi apenas temporário, sendo que quando descontinuado levou a uma progressão significativa da doença. As proteases de IgA revelaram resultados promissores, no entanto os estudos realizados foram feitos em modelos animais, sendo importante transpor esses estudos para a população humana. Para a conclusão de qual a eficácia e o perfil de segurança do Blisimob, do Narsoplimab e da Hormona Adrenocorticotrófica é necessário aguardar que sejam publicados os resultados dos estudos referidos.

Conclui-se que é necessário desenvolver mais estudos com um maior número de doentes e um *follow-up* mais prolongado, para perceber com maior certeza qual a aplicabilidade, segurança e eficácia destas novas alternativas terapêuticas a longo prazo. Isto é fundamental para permitir o controlo da progressão da doença glomerular mais comum e na prevenção da doença renal crónica, com consequente impacto na saúde, qualidade de vida dos doentes e custos inerentes.

Anexo

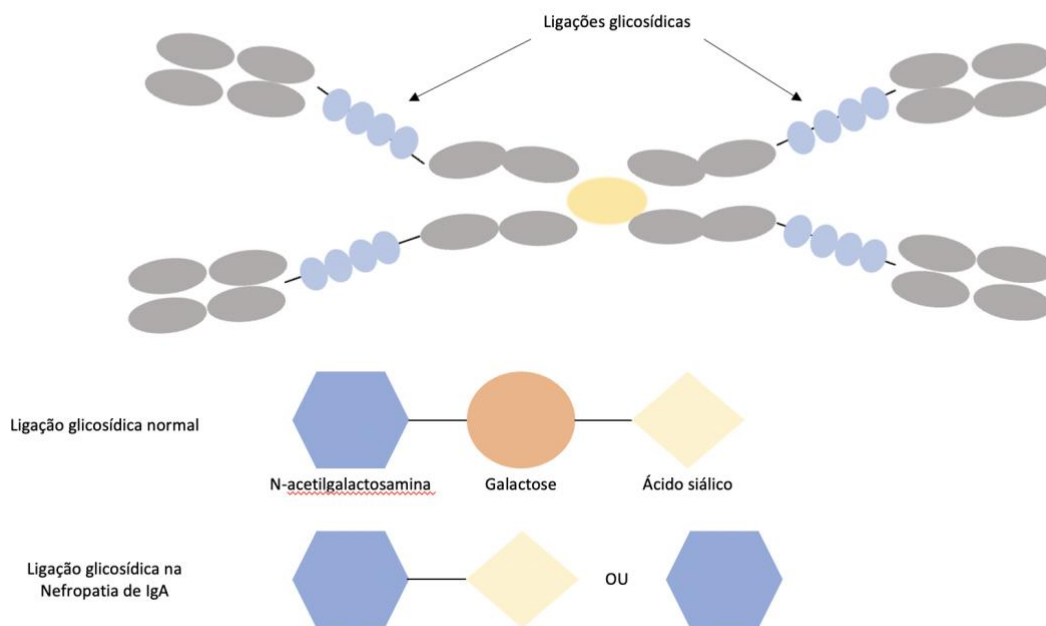


Figura 1 – Estrutura da IgA1. A *hinge region* da IgA1 possui entre quatro a seis cadeias compostas por N-acetilgalactosamina ligada a galactose e ao ácido siálico. Em doentes com NigA estas cadeias não têm galactose e podem ou não ter ácido siálico, resultando na formação de IgA1 com défice de galactose.

Adaptado de Al Hussain T, Hussein MH, Al Mana H, Akhtar M. Pathophysiology of IgA Nephropathy. *Advances in Anatomic Pathology*. 2017;24(1):56-62. doi:10.1097/pap.000000000000134

Bibliografia

1. Gutiérrez E, Carvaca-Fontán F, Luzardo L, Morales E, Alonso M, Praga M. A Personalized Update on IgA Nephropathy: A New Vision and New Future Challenges. *Nephron*. 2020;144(11):555-571. doi:10.1159/000509997
2. Rajasekaran A, Julian BA, Rizk DV. IgA Nephropathy: An Interesting Autoimmune Kidney Disease. *Am J Med Sci*. Feb 2021;361(2):176-194. doi:10.1016/j.amjms.2020.10.003
3. Canetta PA, Kiryluk K, Appel GB. Glomerular diseases: emerging tests and therapies for IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. Mar 2014;9(3):617-25. doi:10.2215/cjn.07260713
4. Seikrit C, Rauhen T, Stamellou E, Floege J. Precision medicine in immunoglobulin A nephropathy: still a journey ahead. *Nephrol Dial Transplant*. Jun 22 2021;36(Suppl 2):24-30. doi:10.1093/ndt/gfab032
5. Lafayette RA, Kelepouris E. Immunoglobulin A Nephropathy: Advances in Understanding of Pathogenesis and Treatment. *Am J Nephrol*. 2018;47 Suppl 1:43-52. doi:10.1159/000481636
6. Lai KN, Tang SC, Schena FP, et al. IgA nephropathy. *Nat Rev Dis Primers*. Feb 11 2016;2:16001. doi:10.1038/nrdp.2016.1
7. Kiryluk K, Li Y, Sanna-Cherchi S, et al. Geographic differences in genetic susceptibility to IgA nephropathy: GWAS replication study and geospatial risk analysis. *PLoS Genet*. 2012;8(6):e1002765. doi:10.1371/journal.pgen.1002765
8. Magistroni R, D'Agati VD, Appel GB, Kiryluk K. New developments in the genetics, pathogenesis, and therapy of IgA nephropathy. *Kidney Int*. Nov 2015;88(5):974-89. doi:10.1038/ki.2015.252
9. Breedveld A, van Egmond M. IgA and FcαRI: Pathological Roles and Therapeutic Opportunities. *Front Immunol*. 2019;10:553. doi:10.3389/fimmu.2019.00553
10. Goodman S, Reid-Adam J. Immunoglobulin A Nephropathy. *Pediatr Rev*. Aug 2019;40(8):439-441. doi:10.1542/pir.2018-0119
11. Al Hussain T, Hussein MH, Al Mana H, Akhtar M. Pathophysiology of IgA Nephropathy. *Advances in Anatomic Pathology*. 2017;24(1):56-62. doi:10.1097/pap.000000000000134
12. Rodrigues JC, Haas M, Reich HN. IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. Apr 3 2017;12(4):677-686. doi:10.2215/cjn.07420716
13. Lai KN. Pathogenesis of IgA nephropathy. *Nature Reviews Nephrology*. 2012/05/01 2012;8(5):275-283. doi:10.1038/nrneph.2012.58
14. Fabiano RC, Pinheiro SV, Simões ESAC. Immunoglobulin A nephropathy: a pathophysiology view. *Inflamm Res*. Oct 2016;65(10):757-70. doi:10.1007/s00011-016-0962-x
15. Barratt J, Tang SCW. Treatment of IgA Nephropathy: Evolution Over Half a Century. *Semin Nephrol*. Sep 2018;38(5):531-540. doi:10.1016/j.semnephrol.2018.05.023
16. Maillard N, Wyatt RJ, Julian BA, et al. Current Understanding of the Role of Complement in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. Jul 2015;26(7):1503-12. doi:10.1681/asn.2014101000
17. Selvaskandan H, Cheung CK, Muto M, Barratt J. New strategies and perspectives on managing IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. May 2019;23(5):577-588. doi:10.1007/s10157-019-01700-1

18. Liu L, Zhang Y, Duan X, et al. C3a, C5a renal expression and their receptors are correlated to severity of IgA nephropathy. *J Clin Immunol*. Feb 2014;34(2):224-32. doi:10.1007/s10875-013-9970-6
19. Floege J, Amann K. Primary glomerulonephritides. *Lancet*. May 14 2016;387(10032):2036-48. doi:10.1016/s0140-6736(16)00272-5
20. Chee Kay Cheung JB. IgA nephropathy: Clinical features and diagnosis *UpToDate*. 2023.
21. Saha MK, Julian BA, Novak J, Rizk DV. Secondary IgA nephropathy. *Kidney Int*. Oct 2018;94(4):674-681. doi:10.1016/j.kint.2018.02.030
22. Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. *N Engl J Med*. Jun 20 2013;368(25):2402-14. doi:10.1056/NEJMra1206793
23. Roberts IS. Pathology of IgA nephropathy. *Nat Rev Nephrol*. Aug 2014;10(8):445-54. doi:10.1038/nrneph.2014.92
24. Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC, et al. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney Int*. May 2017;91(5):1014-1021. doi:10.1016/j.kint.2017.02.003
25. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. Oct 2021;100(4s):S1-s276. doi:10.1016/j.kint.2021.05.021
26. Thompson A, Carroll K, L Al, et al. Proteinuria Reduction as a Surrogate End Point in Trials of IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. Mar 7 2019;14(3):469-481. doi:10.2215/cjn.08600718
27. Daniel C Cattran GBA, Rosanna Coppo. IgA nephropathy: Treatment and prognosis. *UpToDate*. 2023.
28. Rauen T, Eitner F, Fitzner C, et al. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *N Engl J Med*. Dec 3 2015;373(23):2225-36. doi:10.1056/NEJMoa1415463
29. Tomino Y. Diagnosis and treatment of patients with IgA nephropathy in Japan. *Kidney Research and Clinical Practice*. 2016/12/01/ 2016;35(4):197-203. doi:<https://doi.org/10.1016/j.krcp.2016.09.001>
30. Vallon V. The Mechanisms and Therapeutic Potential of SGLT2 Inhibitors in Diabetes Mellitus. *Annual Review of Medicine*. 2015;66(1):255-270. doi:10.1146/annurev-med-051013-110046
31. Wheeler DC, Toto RD, Stefánsson BV, et al. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int*. Jul 2021;100(1):215-224. doi:10.1016/j.kint.2021.03.033
32. Cherney DZI, Dekkers CCJ, Barbour SJ, et al. Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on proteinuria in non-diabetic patients with chronic kidney disease (DIAMOND): a randomised, double-blind, crossover trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2020/07/01/ 2020;8(7):582-593. doi:[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30162-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30162-5)
33. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. Oct 8 2020;383(15):1436-1446. doi:10.1056/NEJMoa2024816
34. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Chertow GM, et al. Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2020;35(2):274-282. doi:10.1093/ndt/gfz290

35. Barratt J, Floege J. SGLT-2 inhibition in IgA nephropathy: the new standard of care? *Kidney Int.* Jul 2021;100(1):24-26. doi:10.1016/j.kint.2021.04.002
36. Huang X, Xu G. An Update on Targeted Treatment of IgA Nephropathy: An Autoimmune Perspective. Review. *Frontiers in Pharmacology.* 2021-August-23 2021;12doi:10.3389/fphar.2021.715253
37. Trachtman H, Nelson P, Adler S, et al. DUET: A Phase 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Sparsentan in Patients with FSGS. *J Am Soc Nephrol.* Nov 2018;29(11):2745-2754. doi:10.1681/asn.2018010091
38. Travere Therapeutics Inc. FILSPARI™(sparsentan) tablets, for oral use: US prescribing information. Accessed March, 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/216403s000lbl.pdf
39. Monaco K. FDA OKs Sparsentan for IgA Nephropathy-Related Proteinuria. MedPage Today. Accessed March 2023, <https://www.medpagetoday.com/nephrology/generalnephrology/103204>
40. Coppo R. The gut-kidney axis in IgA nephropathy: role of microbiota and diet on genetic predisposition. *Pediatr Nephrol.* Jan 2018;33(1):53-61. doi:10.1007/s00467-017-3652-1
41. Couser WG, Johnson RJ. The etiology of glomerulonephritis: roles of infection and autoimmunity. *Kidney Int.* Nov 2014;86(5):905-14. doi:10.1038/ki.2014.49
42. Yeo SC, Liew A, Barratt J. Emerging therapies in immunoglobulin A nephropathy. *Nephrology (Carlton).* Nov 2015;20(11):788-800. doi:10.1111/nep.12527
43. Fellström BC, Barratt J, Cook H, et al. Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet.* May 27 2017;389(10084):2117-2127. doi:10.1016/s0140-6736(17)30550-0
44. Fellström BC, Barratt J, Cook H, et al. Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *The Lancet.* 2017/05/27/ 2017;389(10084):2117-2127. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30550-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30550-0)
45. Coppo R. Treatment of IgA nephropathy: Recent advances and prospects. *Nephrol Ther.* Apr 2018;14 Suppl 1:S13-s21. doi:10.1016/j.nephro.2018.02.010
46. Zhang YM, Zhang H. Update on treatment of immunoglobulin A nephropathy. *Nephrology (Carlton).* Oct 2018;23 Suppl 4:62-67. doi:10.1111/nep.13453
47. Coppo R. Clinical and histological risk factors for progression of IgA nephropathy: an update in children, young and adult patients. *J Nephrol.* Jun 2017;30(3):339-346. doi:10.1007/s40620-016-0360-z
48. Zhai YL, Zhu L, Shi SF, Liu LJ, Lv JC, Zhang H. Increased APRIL Expression Induces IgA1 Aberrant Glycosylation in IgA Nephropathy. *Medicine (Baltimore).* Mar 2016;95(11):e3099. doi:10.1097/md.0000000000003099
49. Xin G, Shi W, Xu LX, Su Y, Yan LJ, Li KS. Serum BAFF is elevated in patients with IgA nephropathy and associated with clinical and histopathological features. *J Nephrol.* Jul-Aug 2013;26(4):683-90. doi:10.5301/jn.5000218
50. Barratt J, Tumlin J, Suzuki Y, et al. Randomized Phase II JANUS study of atacicept in patients with IgA nephropathy and persistent proteinuria. *Kidney International Reports.* 2022;7(8):1831-1841.
51. Kim MJ, McDaid JP, McAdoo SP, et al. Spleen tyrosine kinase is important in the production of proinflammatory cytokines and cell proliferation in human mesangial cells

- following stimulation with IgA1 isolated from IgA nephropathy patients. *J Immunol*. Oct 1 2012;189(7):3751-8. doi:10.4049/jimmunol.1102603
52. McAdoo SP, Bhangal G, Page T, Cook HT, Pusey CD, Tam FW. Correlation of disease activity in proliferative glomerulonephritis with glomerular spleen tyrosine kinase expression. *Kidney Int*. Jul 2015;88(1):52-60. doi:10.1038/ki.2015.29
 53. Bruchfeld A, Magin H, Nachman P, et al. C5a receptor inhibitor avacopan in immunoglobulin A nephropathy—an open-label pilot study. *Clinical Kidney Journal*. 2022;15(5):922-928. doi:10.1093/ckj/sfab294
 54. Ring T, Pedersen BB, Salkus G, Goodship THJ. Use of eculizumab in crescentic IgA nephropathy: proof of principle and conundrum? *Clinical Kidney Journal*. 2015;8(5):489-491. doi:10.1093/ckj/sfv076
 55. Rizk DV, Rovin BH, Zhang H, et al. Targeting the Alternative Complement Pathway With Iptacopan to Treat IgA Nephropathy: Design and Rationale of the APPLAUSE-IgAN Study. *Kidney International Reports*. 2023/05/01/ 2023;8(5):968-979. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ekir.2023.01.041>
 56. Donadio ME, Loiacono E, Peruzzi L, et al. Toll-like receptors, immunoproteasome and regulatory T cells in children with Henoch-Schönlein purpura and primary IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol*. Sep 2014;29(9):1545-51. doi:10.1007/s00467-014-2807-6
 57. Hartono C, Chung M, Perlman AS, et al. Bortezomib for Reduction of Proteinuria in IgA Nephropathy. *Kidney Int Rep*. Jul 2018;3(4):861-866. doi:10.1016/j.ekir.2018.03.001
 58. Bahleda R, Le Deley MC, Bernard A, et al. Phase I trial of bortezomib daily dose: safety, pharmacokinetic profile, biological effects and early clinical evaluation in patients with advanced solid tumors. *Invest New Drugs*. Aug 2018;36(4):619-628. doi:10.1007/s10637-017-0531-3
 59. Lechner SM, Abbad L, Boedec E, et al. IgA1 Protease Treatment Reverses Mesangial Deposits and Hematuria in a Model of IgA Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2016;27(9)
 60. Gong R. Leveraging melanocortin pathways to treat glomerular diseases. *Adv Chronic Kidney Dis*. Mar 2014;21(2):134-51. doi:10.1053/j.ackd.2013.09.004
 61. Madan A, Mijovic-Das S, Stankovic A, Teehan G, Milward AS, Khastgir A. Acthar gel in the treatment of nephrotic syndrome: a multicenter retrospective case series. *BMC Nephrol*. Mar 31 2016;17:37. doi:10.1186/s12882-016-0241-7

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

