

EFICÁCIA E SEGURANÇA DE RITUXIMABE COMPARADO A OUTRAS DROGAS NO TRATAMENTO DE VASCULITES SISTÊMICAS: REVISÃO RÁPIDA DE EVIDÊNCIAS

EFFICACY AND SAFETY OF RITUXIMAB COMPARED TO OTHER DRUGS IN THE TREATMENT OF SYSTEMIC VASCULITIDES: RAPID RESPONSE REVIEW OF EVIDENCE

FERNANDES, Rosângela Mathias¹
BARBOSA, Aurélio de Melo²

1. Médica (especialista em Clínica Médica, especializações lato sensu gastropediatria, regulação de sistema de saúde, nutrologia(em andamento), analista de ATS na Escola de Saúde de Goiás/Secretaria de Estado da Saúde-GO

2. Fisioterapeuta, mestre, sanitarista, docente na Universidade Estadual de Goiás (UEG), analista de ATS na Escola de Saúde de Goiás/Secretaria de Estado da Saúde-GO, aurelio.barbosa@goias.gov.br.

RESUMO: *Tecnologia:* Rituximabe e drogas disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS). *Indicação:* Vasculites sistêmicas. *Pergunta:* Há diferenças de eficácia e segurança entre o rituximabe, outros imunobiológicos e as drogas disponíveis no SUS para o tratamento de vasculites associadas ao ANCA? *Métodos:* Levantamento bibliográfico foi realizado na base de dados PUBMED, seguindo estratégias de buscas predefinidas. Foi feita avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas com a ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews version 2*. *Resultados:* Foram selecionadas 2 revisões sistemáticas, que atendiam aos critérios de inclusão. *Conclusão:* O rituximabe tem eficácia e segurança similares à da ciclofosfamida, para indução de remissão e manutenção da remissão. Para doença recidivante, o rituximabe é mais eficaz que a ciclofosfamida para manter a remissão, com evidência de certeza moderada para esses achados. Para terapia de manutenção, rituximabe é mais eficaz que azatioprina, com perfil de segurança similar, com evidência de certeza moderada. Diferentes regimes de dosagem do rituximabe tem eficácia e segurança similar para terapia de manutenção, com evidência de muito baixa a baixa certeza. O infliximabe é similar ao rituximabe nos desfechos de eficácia (indução e manutenção da remissão) e segurança, com evidência de muito baixa certeza.

Palavras-chave: Vasculite Associada a Anticorpo Anticitoplasma de Neutrófilos/tratamento

farmacológico. Granulomatose com Poliangiite/tratamento farmacológico. Poliangiite Microscópica/tratamento farmacológico. Revisão Sistemática.

ABSTRACT: *Technology:* Rituximab and drugs available in the Brazilian Public Health System (BPHS). *Indication:* Systemic vasculitis. *Question:* Are there differences in efficacy and safety between rituximab, other immunobiologicals, and drugs available in the BPHS for the treatment of ANCA-associated vasculitis? *Methods:* A bibliographic search was made in the PUBMED database, following predefined search strategies. The methodological quality of systematic reviews was assessed using the Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews version 2 tool. *Results:* 2 systematic reviews, that met the inclusion criteria, were selected. *Conclusion:* Rituximab has similar effectiveness and safety to cyclophosphamide for inducing remission and maintaining remission. For relapsing disease, rituximab is more effective than cyclophosphamide in maintaining remission, with evidence of moderate certainty. For maintenance therapy, rituximab is more effective than azathioprine, with a similar safety profile, with moderate evidence of certainty. Different dosing regimens of rituximab have similar effectiveness and safety for maintenance therapy, with evidence of very low to low certainty. Infliximab is similar to rituximab in the efficacy (induction and maintenance of remission) and safety endpoints, with evidence of very low certainty.

Keywords: Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis/drug therapy. Granulomatosis with Polyangiitis/drug therapy. Microscopic Polyangiitis/drug therapy. Systematic Review.

GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

- AMSTAR-2:** escala “Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews” versão 2.
- ANCA:** anticorpo anticitoplasma de neutrófilos
- ANVISA:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária.
- AT:** arterite de Takayasu.
- CONITEC:** Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.
- CYC:** Ciclofosfamida
- ECR:** Ensaio(s) clínico(s) randomizado(s).
- ES:** effect size ou tamanho de efeito.
- FDA:** Food and Drug Administration, a agência de vigilância sanitária dos Estados Unidos da América
- GCA:** arterite de células gigantes.
- GPA:** Granulomatose com poliangéite
- GLC:** Glicocorticoides
- MPA:** poliangéite microscópica.
- MPO:** mieloperoxidase
- NICE:** National Institute for Health and Care Excellence, órgão britânico de gestão de tecnologias em saúde.
- NMDA:** N-methyl-D-aspartate.
- OR:** Odds ratio ou razão de chances.
- PCDT:** Protocolo(s) Clínico(s) e Diretriz(es) Terapêutica(s).
- PUBMED:** versão online e pública do Index Medicus da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América, contém a MEDLINE - Medical Literature Analysis and Retrieval System Online.
- RENAME:** Relação Nacional de Medicamentos Essenciais.
- RR:** razão de risco ou risco relativo.
- RS:** revisão (ões) sistemática(s).
- RTX:** Rituximabe
- SES-GO:** Secretaria de Estado da Saúde de Goiás.
- SUS:** Sistema Único de Saúde.
- VAA:** Vasculites associadas ao ANCA (antineutrophil cytoplasmatic autoantibody).
- VGv:** vasculites de grandes vasos.
- VPV:** vasculites de pequenos vasos.

INTRODUÇÃO

Contexto

Vasculites são um grupo heterogêneo de doenças caracterizadas por inflamação dos vasos sanguíneos. As vasculites de grandes vasos (VGV) incluem arterite de células gigantes (GCA) e arterite de Takayasu (AT), e se apresentam como inflamação granulomatosa envolvendo as grandes artérias. A vasculite de pequenos vasos (VPV) é classificada em vasculite associada ao ANCA (VAA) e vasculite associada à deposição de imunocomplexos. VAA é uma vasculite necrotizante envolvendo pequenos vasos e está associada ao ANCA específico para proteinase 3 (PR3) ou mieloperoxidase (MPO). As VAA incluem granulomatose com poliangeíte (GPA), anteriormente denominada Granulomatose de Wegener, poliangeíte microscópica (MPA) e granulomatose eosinofílica com poliangeíte (EGPA), anteriormente Síndrome de Churg-Strauss.¹

A GPA e a MPA, comumente, causam uma síndrome pulmonar-renal e a GPA, com frequência, também afeta as vias aéreas superiores. Devido às suas semelhanças clínicas, GPA e MPA são frequentemente estudadas juntos em ensaios clínicos.² São doenças raras, cuja prevalência combinada é estimada entre 90 e 140 casos por milhão de habitantes, com incidência anual de 20 casos por milhão, aproximadamente.³

O estudo das vasculites sistêmicas representa um grande desafio, considerando a relativa raridade dessas doenças, as dificuldades no estabelecimento diagnóstico e a heterogeneidade do seu quadro clínico. Sua patogênese permanece desconhecida, entretanto sabe-se que alguns mecanismos imunológicos — anticorpos contra células endoteliais, deposição de imunocomplexos circulantes, reatividade de células T contra a parede vascular, lesão vascular mediada por anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA), anticorpos contra antígenos plantados e falhas da regulação da atividade anti-inflamatória das células endoteliais — são os mais prevalentes, embora não se saiba como eles são deflagrados e perpetuados. Ainda não há cura para as vasculites.¹⁻³

O tratamento de VAA é dividido em terapia de indução e de manutenção, a indução é indicada para pessoas com a forma ativa da doença, tanto no início como em recidivas, e seu

objetivo é alcançar a remissão completa e evitar acumulação de danos, a manutenção objetiva prevenir recidivas da doença.⁴

Até 1971, o prognóstico era ruim, com sobrevida média de 5 meses para pacientes com GPA. A partir daí, a ciclofosfamida passou a ser utilizada no tratamento da GPA, com efeito de remissão duradoura e aumento de sobrevida. No entanto, a toxicidade do tratamento de longo prazo com ciclofosfamida e glicocorticoides fez surgir estratégias terapêuticas que limitam ou reduzem o uso dessas drogas. O tratamento inicial inclui regimes de indução da remissão que podem ser mais ou menos agressivos, cuja escolha é usualmente determinada pelo fato de existir manifestações graves (risco de vida ou de órgãos). Após a remissão ser alcançada, regimes de manutenção menos tóxicos são usados para prevenir recaídas, enquanto a toxicidade é minimizada.²

Nos casos graves de VAA, a ciclofosfamida ou o Rituximabe são os mais usados, associados a glicocorticoides orais ou intravenosos, e nas formas menos graves a Azatioprina ou o Metotrexato. Visto que são muito recidivantes, indica-se tratamento de manutenção com imunossuppressores (ou imunobiológicos) por um período mínimo de 12 meses após a remissão ser alcançada, optando-se pelo esquema mais eficaz e menos tóxico⁴, com Azatioprina (2mg/kg/dia), Metotrexato (0,3 mg/kg/semana) ou Rituximabe (500-1000 mg via intravenosa a cada 4-6 meses) e, se houver contraindicação, intolerância ou falta de resposta desses medicamentos, usa-se Micofenolato mofetil (2 g/dia) ou Leflunomida (10-20 mg/dia).^{4,5}

Registro da tecnologia na ANVISA

Rituximabe possui vários registros na ANVISA, sendo 100470618 para Riximyo®, com forma farmacêutica de solução para diluição para infusão – 100 mg/10mL e 500 mg/50mL. É um antineoplásico, com indicação em bula para o tratamento de pacientes com linfoma não Hodgkin, artrite reumatóide, leucemia linfóide crônica, GPA e MPA.⁶

Estágio de incorporação ao SUS

Rituximabe não foi avaliado pela CONITEC, para a indicação de tratamento da vasculite sistêmica, e não consta na RENAME.

Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

Não há PCDT para vasculites sistêmicas no SUS.

Conforme as recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia⁴, o rituximabe é uma opção à ciclofosfamida na terapia de indução em formas generalizadas de VAA, especialmente em pacientes com risco de dano permanente a órgãos ou com risco de vida (grau de recomendação A). O rituximabe (375 mg/m² semanalmente por quatro semanas), é para a terapia de indução na VAA, e pode ser prescrito quando houver contraindicações para o uso da ciclofosfamida, como em pacientes com dose cumulativa alta e em pacientes jovens em idade fértil sem prole estabelecida ou em pacientes com VAA com doença recorrente (grau de recomendação A). Opcionalmente, o rituximabe pode ser usado em duas infusões a uma dose de 1 g com duas semanas de intervalo (grau de recomendação D).⁴

Objetivo

Descrever as evidências disponíveis na literatura científica sobre eficácia e segurança do rituximabe comparado a diferentes tratamentos.

Pergunta clínica ou problema de pesquisa

Nos principais desfechos de eficácia e segurança, o rituximabe é superior ou similar aos outros tratamentos, disponíveis no SUS?

Quais as diferenças, nos desfechos de eficácia e segurança, entre os outros medicamentos disponíveis na rede SUS?

P: Pacientes com vasculite

I: Rituximabe

C: Outros medicamentos (corticoides, ciclofosfamida, infliximabe, outros imunobiológicos)

O: controle da doença (indução da remissão), mortalidade

S: revisão sistemática

MATERIAIS E MÉTODOS

Esta é uma revisão rápida de evidências científicas para tomada de decisão informada por evidências em políticas e práticas de saúde. É uma *overview* de revisões sistemáticas, que seguiu o protocolo proposto por Silva et al.⁷

Critérios de inclusão e de seleção

Os critérios de inclusão para esta revisão rápida foram: revisões sistemáticas (RS) ou, na falta delas, ensaios clínicos randomizados, que avaliassem a eficácia e segurança da utilização de rituximabe, com objetivo de descrever desfechos esperados.

A revisão sistemática, para ser selecionada, deveria: ter sido publicada o mais recente possível; revisar o maior número de ensaios clínicos realizados até 2021 que testassem a eficácia e segurança dos medicamentos. Tinha preferência na escolha as RS com meta-análise, resumindo os dados dos desfechos, e as produzidas pela Colaboração Cochrane, devido a sua qualidade metodológica.

Definição da estratégia e realização da busca

Foram realizadas buscas na base de dados PUBMED, em julho de 2021, conforme o quadro 1.

Quadro 1. Estratégias de busca e bases utilizadas

Estratégia na base PUBMED	Resultados
systematic[sb] AND Vasculitis Rituximab	37

Fonte: os próprios autores.

Seleção das evidências

A pesquisa na PUBMED recuperou 37 registros. Após exclusão dos não elegíveis, pela análise de título e resumo, foram selecionadas 3 publicações. Essas foram inteiramente lidas e analisadas, sendo finalmente selecionadas 2 revisões sistemáticas para compor a revisão rápida, pois atendiam aos critérios de inclusão.

Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada com a ferramenta AMSTAR-2⁸, para revisões sistemáticas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Análise das evidências disponíveis

O quadro 2 apresenta os resumos analíticos das revisões sistemáticas incluídas. A avaliação da qualidade dos estudos é apresentada no quadro 3.

Quadro 2. Características das revisões sistemáticas incluídas

Estudo	Bala <i>et al.</i> ³
Objetivo	Avaliar os benefícios e danos da terapia anti-citocina par adultos com VAA.
Métodos	RS de 1 ECR (n= 17 participantes com GPA refratária) que comparava infliximabe e rituximabe, adicionados aos agentes esteroides e citotóxicos, em tratamento de 12 meses. Utilizou a ferramenta RoB para avaliar o risco de viés de cada ECR e o sistema GRADE para avaliar a qualidade das evidências das meta-análises.
Conclusões	Não houve diferenças significativas nas taxas de mortalidade entre os grupos tratados com infliximabe e rituximabe. Há evidências de certeza muito baixa indicando que não há diferenças estatísticas significativas entre os grupos tratados com infliximabe e rituximabe na remissão, remissão durável, quaisquer eventos adversos severos e abandono de tratamento devido a eventos adversos.
Limitações	Estava disponível na literatura apenas um ensaio clínico com amostra muito pequena e outros vieses, o que resultou em reduzido poder estatístico, bem como em resultados e conclusões muito pouco confiáveis.
Evidência	RS de alta confiabilidade (conforme AMSTAR-2) ⁸

Continua na próxima página...

Quadro 2. Continuação...

Estudo	Springer <i>et al.</i> ²
Objetivo	Comparar os efeitos terapêuticos e tóxicos de diferentes tratamentos para pacientes com GPA e MPA.
Métodos	RS de 1 ECR (n= 197). Avaliou o risco de viés através da ferramenta RoB e a qualidade das evidências por meio do sistema GRADE.
Conclusões	Rituximabe foi não inferior à ciclofosfamida no desfecho primário de remissão sustentada em 6 meses sem glicocorticoides, remissão sustentada por 12 meses sem glicocorticoides e remissão sustentada em 18 meses. Os pacientes positivos para ANCA PR-3 tratados com rituximabe apresentaram maior taxa de remissão sustentada sem glicocorticoides em 6 meses. Aos 18 meses, a leucopenia grave foi menos comum no grupo tratado com rituximabe, mas não houve diferença nos eventos adversos graves ou infecções. O rituximabe é mais eficaz para manter a remissão em pacientes que apresentam doença recidivante em 6 meses, com superioridade sustentada em 12 meses
Limitações	RS limitada a estudos publicados em inglês. Os dados dos resultados foram obtidos de estudos que com desenhos e casuística heterogêneos entre si. Para a maioria dos estudos, os intervalos de confiança eram amplos devido ao tamanho amostral reduzido.
Evidência	RS de confiabilidade muito baixa (conforme AMSTAR-2) ⁸

Fonte: os próprios autores.

Quadro 3. Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluídas

Revisão sistemática	Item do AMSTAR-2																Confiabilidade
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Bala <i>et al.</i> ³	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	Alta
Springer <i>et al.</i> ²	S	N	S	S	N	N	S	N	N	S	N	N	S	S	N	S	Muito baixa

Legenda: N: não; S: sim; SP: sim parcial.

Fonte: os próprios autores.

Síntese dos resultados

A pesquisa de Bala et al.³ é uma RS de 4 ECR (n= 440 participantes), mas incluiu apenas 1 ECR (n= 17 participantes) que comparava infliximabe e rituximabe, adicionados aos agentes esteroides e citotóxicos, para tratamento de GPA refratária durante 12 meses. A RS foi considerada de alta confiabilidade através do AMSTAR-2⁸ e utilizou a ferramenta RoB para avaliar o risco de viés de cada ECR e o sistema GRADE para avaliar a qualidade das evidências.

Conforme a RS³, não houve diferenças estatisticamente significativas:

- nas taxas de mortalidade entre os grupos tratados com infliximabe e rituximabe (Peto OR= 0,88 [0,05; 15,51] IC95%, RA= 11% com infliximabe, RA= 12,5% com rituximabe, um paciente sofreu óbito em cada grupo, evidências de certeza muito baixa conforme GRADE);
- nas taxas de remissão da doença (Peto OR= 0,44 [0,11; 1,81] IC95%, RA= 22% com infliximabe, RA= 50% com rituximabe; evidências de certeza muito baixa conforme GRADE);
- remissão durável (Peto OR= 0,22 [0,03; 1,60] IC95%, RA= 11% com infliximabe, RA= 50% com rituximabe; evidências de certeza muito baixa conforme GRADE);
- quaisquer eventos adversos severos (Peto OR= 1,78 [0,2; 16,1] IC95%, RA= 22,3% com infliximabe, RA= 12,5% com rituximabe; evidências de certeza muito baixa conforme GRADE);
- abandono de tratamento devido a eventos adversos (Peto OR= 2,70 [0,13; 58,24] IC95%, RA= 0% com infliximabe, RA= 0% com rituximabe; evidências de certeza muito baixa conforme GRADE).³

Nas taxas³ de remissão da doença, remissão duradoura e eventos adversos severos há provável diferença significativa entre infliximabe e rituximabe, porém o estudo não teve poder suficiente (grande erro beta) para encontrar significância estatística.

A RS de Springer *et al.*² incluiu um ECR (n = 197 participantes), o estudo RAVE, com registro NCT00104299, com informações publicadas em 4 artigos diferentes citadas na RS² e

o ECR MAINRITSAN, com 115 pacientes com recaídas ou recém-diagnosticados, designados para receber tratamento com rituximabe e glicocorticoides ou azatioprina e glicocorticoides para manutenção da remissão. A RS² usou o instrumento RoB para avaliar o risco de viés e o GRADE para avaliar a qualidade das evidências. Através do AMSTAR-2⁸, foi classificada como RS de muito baixa confiabilidade.

O ECR RAVE, duplo-cego, de não inferioridade comparou um curso de tratamento com de rituximabe (375 mg/m² administrado semanalmente em quatro doses) com ciclofosfamida oral (2 mg/ kg/ dose) seguido de azatioprina (2 mg/ kg/ dose). Rituximabe foi não inferior à ciclofosfamida no desfecho primário de remissão sustentada em 6 meses sem glicocorticoides (OR= 1,55 [0,88; 2,74] IC95%, evidência de certeza moderada), remissão sustentada por 12 meses sem glicocorticoides (OR= 1,43 [0,81; 2,51] IC95%, evidência de certeza moderada) e remissão sustentada em 18 meses (OR= 1,34 [0,75; 2,40] IC95%, evidência de moderada certeza).²

Em análise *post hoc*, os pacientes positivos para ANCA PR-3 tratados com rituximabe apresentaram maior taxa de remissão sustentada sem glicocorticoides em 6 meses (OR= 2,11 [1,04; 4,30] IC95%, evidência de certeza moderada). Aos 18 meses, a leucopenia grave foi menos comum no grupo tratado com rituximabe (OR= 0,17 [0,06; 0,48] IC95%, evidência de certeza moderada), mas não houve diferença nos eventos adversos graves (OR= 1,21 [0,69; 2,15] IC95%, evidência de certeza moderada) ou infecções (OR= 1,09 [0,46; 2,61] IC95%, evidência de certeza moderada). O rituximabe é mais eficaz para manter a remissão em pacientes que apresentam doença recidivante em 6 meses (OR= 2,76 [1,23; 6,20] IC95%, evidência de certeza moderada), com superioridade sustentada aos 12 meses (OR= 3,04 [1,30; 7,12] IC95%, evidência de certeza moderada).²

Conforme Springer *et al.*², um ECR comparou a manutenção da remissão com metotrexate oral à azatioprina por 12 meses após a indução da remissão com ciclofosfamida intravenosa. A prednisona em baixa dose foi mantida até 24 meses após o início da terapia de indução. Não houve diferença nas taxas de recaída (HR= 0,92; evidência de baixa certeza), eventos adversos graves (OR= 2,45 [0,8; 7,53] IC95%, evidência de certeza muito baixa), incidência

de infecções graves (OR= 5,34 [0,61; 47,13] IC95%, evidência de certeza muito baixa), de câncer (OR= 0,49; certeza de evidência muito baixa) ou morte (OR: 3,05 [0,12; 76,26] IC95%, evidência de certeza muito baixa) após um acompanhamento médio de 29 meses. A maioria das recidivas (73%) ocorreu após a descontinuação do medicamento do estudo.²

A RS² se refere a outro ECR, que comparou o rituximabe a azatioprina, para manutenção após a indução da remissão com ciclofosfamida intravenosa. Os participantes foram mantidos em baixas doses de prednisona por até 18 meses e continuaram a critério do médico assistente. Em comparação com rituximabe, azatioprina teve mais recidivas importantes em 28 meses (HR= 6,61 [1,56; 27,96] IC95%, evidência de moderada certeza) e 60 meses (HR= 2,51 [1,35; 4,69] IC95%, evidência de moderada certeza). Não houve diferenças significativas no número de participantes com eventos adversos graves em 60 meses (HR= 1,02 [0,63; 1,62] IC95%, evidência de baixa certeza). A sobrevida geral em 60 meses foi melhor no grupo de rituximabe (100% vs. 95%; p = 0,045). Aos 60 meses, o tempo gasto sem recidiva ou toxicidade foi significativamente maior no grupo rituximabe (diferença de 12,6 meses, p <0,001). Aos 24 meses, os escores do componente físico da escala SF-36 de qualidade de vida tenderam a ser melhores no grupo rituximabe (MD= 3,95 [0,28; 8,18] IC95%, evidência de muito baixa certeza), enquanto os escores dos componentes mentais do SF-36 foram significativamente melhores no grupo azatioprina (MD= 4,23 [0,17; 8,29] IC95%, evidência de baixa certeza).²

Outro ECR revisado² comparou um regime de manutenção adaptado de rituximabe com base em biomarcadores a um regime fixo de rituximabe (500 mg a cada 6 meses). No regime adaptado, os pacientes receberam rituximabe de 500 mg no início da terapia de manutenção da remissão seguida de monitoramento das contagens de células B e ANCA (tanto por imunofluorescência indireta [IIF] quanto por ensaio de imunoabsorção enzimática [ELISA]) a cada 3 meses. Infusões repetidas de rituximabe foram dadas se houvesse pelo menos um dos seguintes: 1) células B detectáveis, 2) uma mudança nas sorologias ANCA de negativa para positiva, 3) um aumento dilucional de duas vezes em ANCA por IIF, ou 4) duplicação de ANCA por ELISA. A indução da remissão foi alcançada com ciclofosfamida (62%), rituximabe (38%) ou metotrexato (0,6%). Prednisona em baixa dose foi mantida a critério do

médico. O grupo adaptado recebeu menos infusões de rituximabe com uma mediana de 3 infusões (intervalo interquartílico de 2 a 4) no grupo de regime adaptado versus 5 (intervalo interquartílico de 5 a 5) no grupo de programação fixa ao longo de 28 meses. Uma tendência não significativa para mais recaídas foi observada no grupo adaptado aos 28 meses (OR= 1,91 [0,75; 4,83] IC95%, evidência de muito baixa certeza). O estudo teve menos recaídas que o previsto, isto pode ter reduzido o poder estatístico para detectar uma diferença significativa. Não houve diferença no Índice de Danos de Vasculite (VDI) entre os grupos aos 28 meses (MD= 0,1 [-0,65; 0,45] IC95%, evidência de muito baixa certeza), ocorrência de eventos adversos severos (OR= 0,76; evidência de baixa certeza), ou mortalidade (OR= 0,33 [0,03; 3,19] IC95%, evidência de muito baixa certeza) entre os grupos.²

Outra revisão, de Torp *et al.*¹, não incluída entre as RS selecionadas para os resultados deste estudo, traz as mesmas conclusões de Springer *et al.*² A RS¹, além do estudo RAVE, menciona o ECR MAINRITSAN, que incluiu 115 pacientes, recorrentes ou recém-diagnosticados, para receber tratamento com rituximabe e glicocorticoides ou azatioprina e glicocorticoides para manutenção da remissão. Mais pacientes tinham remissão sustentada ao mês 28º no tratamento com rituximabe que naquele com azatioprina. Esses resultados persistiram no seguimento de 60 meses.¹

CONCLUSÃO

O rituximabe tem eficácia e segurança similares à da ciclofosfamida, para terapia de indução de remissão e para manutenção da remissão e, para pacientes com doença recidivante, o rituximabe é mais eficaz que a ciclofosfamida para manter a remissão, com evidência de certeza moderada para esses achados.

Para terapia de manutenção, rituximabe é mais eficaz que azatioprina, com perfil de segurança similar, com evidência de certeza moderada.

Diferentes regimes de dosagem do rituximabe tem eficácia e segurança similar para terapia de manutenção, com evidência de muito baixa a baixa certeza.

O infliximabe parece ser superior ao rituximabe nos desfechos de eficácia (indução e manutenção da remissão), com similar segurança, porém o estudo clínico tem amostra muito pequena, o que gerou pequeno poder estatístico e as diferenças encontradas não são estatisticamente significativas, com evidência de muito baixa certeza, havendo incerteza se há ou não diferença entre os dois tratamentos.

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSES

Rosângela não tem vínculo com a indústria farmacêutica. Não participa de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos.

Aurélio não tem vínculo com indústria farmacêutica ou com empresas privadas de serviços de saúde. Não participa de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos.

REFERÊNCIAS

1. Torp CK, Brüner M, Keller KK, Brouwer E, Hauge EM, McGonagle D, et al. Vasculitis therapy refines vasculitis mechanistic classification. *Autoimmun Rev.* 2021;20(6):102829.
2. Springer JM, Kalot MA, Husainat NM, Byram KW, Dua AB, James KE, et al. Granulomatosis With Polyangiitis and Microscopic Polyangiitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Benefits and Harms of Common Treatments. *ACR Open Rheumatol.* 2021;3(3):196–205.
3. Bala MM, Malecka-Massalska TJ, Koperny M, Zajac JF, Jarczowski JD, Szczeklik W. Anti-cytokine targeted therapies for ANCA-associated vasculitis [Internet]. Vol. 2020, The Cochrane database of systematic reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2020. p. CD008333. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008333.pub2>
4. Souza AWS, Calich AL, Mariz H de A, Ochtrop MLG, Bacchiega ABS, Ferreira GA, et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia para a terapia de indução para vasculite associada a ANCA. *Rev Bras Reumatol.* 2017;57(S 2):484–96.
5. Samman KN, Ross C, Pagnoux C, Makhzoum JP. Update in the Management of ANCA-Associated Vasculitis: Recent Developments and Future Perspectives. *Int J Rheumatol.* 2021;2021(5534851):1–14.
6. Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda. Riximyo: bula do profissional da saúde [Internet]. Cambé; 2021 fev. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351559801201784/?nomeProduto=rixi>

myo

7. Silva MT, da Silva EN, Barreto JOM. Rapid response in health technology assessment: a Delphi study for a Brazilian guideline. *BMC Med Res Methodol.* junho de 2018;18(1):51.
8. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku1 M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:4008.