



EBSERH
HOSPITAIS UNIVERSITÁRIOS FEDERAIS

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM NEFROLOGIA**

SARAH OLIVEIRA SANTOS FERREIRA

**RITUXIMABE NO TRATAMENTO DE PODOCITOPATIAS PRIMÁRIAS: UMA
SÉRIE DE CASOS**

SALVADOR/BA

2024

SARAH OLIVEIRA SANTOS FERREIRA

**RITUXIMABE NO TRATAMENTO DE PODOCITOPATIAS PRIMÁRIAS: UMA
SÉRIE DE CASOS**

Projeto de Monografia de Conclusão de Curso que será apresentada à Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial obrigatório para conclusão da Residência Médica em Nefrologia do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia.

Orientador: José Cesar Batista
Oliveira Filho

Co-orientador: Maria Brandão
Tavares

SALVADOR/BAHIA

2024

RESUMO

INTRODUÇÃO: As podocitopatias primárias, caracterizadas pela GESF e DLM são uma importante causa de doenças glomerulares¹. Seu tratamento, sobretudo nos casos corticorresistentes ou dependentes de esteróides é desafiador². O Rituximabe é um anticorpo monoclonal contra células B que vem se tornando uma opção nestes casos, com bom perfil de segurança^{3,4}. O objetivo deste trabalho é avaliar a resposta dos pacientes com podocitopatias primárias tratados com rituximabe, afim de endossar as evidências científicas em relação ao uso dessa medicação. **METODOLOGIA:** Estudo retrospectivo com pacientes adultos diagnosticados com podocitopatias primárias através de biópsia renal. Informações coletadas através da revisão das evoluções médicas e exames laboratoriais registrados no prontuário eletrônico. Incluídos pacientes com DLM/GESF primárias que receberam rituximabe em dose de indução e avaliadas variáveis sociodemográficas, clínicas e esquema terapêutico utilizado. **RESULTADOS:** 13 pacientes foram incluídos no estudo. 8 (62%) apresentavam GESF. O uso de corticoide ou inibidor de calcineurina foi universal entre os pacientes. A maioria dos deles (70%, n = 9) era corticonssensível. Em 9 pacientes foi possível avaliar a resposta após o 12º mês de seguimento. 6 (67%) apresentavam remissão completa e 3 (33%) proteinúria nefrótica. Ao longo do período estudado, 4 pacientes apresentaram recidiva, com mediana de 9 meses após última dose. 2 pacientes evoluíram para rins em estágio terminal, com necessidade de diálise. **CONCLUSÃO:** Neste estudo, o Rituximabe demonstrou bom perfil de segurança, sem descrição de efeitos adversos graves. Além disso, seu uso levou à remissão na maior parte dos pacientes e o retratamento demonstrou ser eficaz na resolução de recidivas.

Palavras-chave: Rituximabe, podocitopatias, GESF

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	5
2. OBJETIVOS	
2.1 Geral	6
2.2 Específicos	6
3. MATERIAL E MÉTODOS	6
4. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	8
5. RESULTADOS	8
6. DISCUSSÃO	12
7. CONCLUSÃO	16
REFERÊNCIAS	18
ANEXOS	
Anexo	20

1. INTRODUÇÃO

As podocitopatias primárias compreendem um padrão histopatológico de lesão glomerular podocitária, representadas pela Doença por Lesão Mínima (DLM) e Glomeruloesclerose Segmentar e Focal (GESF)⁵. Essas glomerulopatias classicamente se apresentam como síndrome nefrótica e juntas são a segunda causa mais comum de doenças glomerulares na América Latina^{1,6}. Em última instância, podem ser interpretadas como um continuum de uma mesma doença, sendo a DLM um estágio da GESF⁷.

O mecanismo fisiopatogênico dessas patologias ainda não foi bem esclarecido, embora a imunidade celular e humoral estejam cada vez mais implicadas no seu desenvolvimento⁷. Acredita-se que na GESF exista um fator circulante desconhecido que leva ao apagamento dos processos podocitários⁶. Deste modo, a base da terapia consiste na imunossupressão e modulação de reguladores imunológicos⁷.

As formas responsivas à corticoide costumam ter bom prognóstico². Por outro lado, o manejo dos casos refratários ou dependentes de esteróides segue sendo desafiador. O uso prolongado de esteroides se associa a graves complicações, como redução da densidade mineral óssea, intolerância à glicose, hipertensão arterial sistêmica, eventos cardiovasculares e necrose avascular da cabeça do fêmur³. Deste modo, é necessário uso de agentes de segunda linha, como os inibidores de calcineurina (CNI), os quais também apresentam efeitos colaterais, como nefrotoxicidade^{3,8}. Portanto, especialmente em adultos jovens, são necessárias estratégias para reduzir sequelas a longo prazo e fornecer alternativas de tratamento em pacientes com risco de recaída sem imunossupressão⁵.

Parte dos pacientes não serão respondedores aos corticoides e CNI, tornando o prognóstico mais reservado⁹. A GESF não adequadamente tratada pode evoluir para doença renal terminal em cinco a dez anos e a permanência em estado nefrótico se associa a alta morbimortalidade, devido maior risco de eventos cardiovasculares, infecciosos e tromboembólicos^{3,10}.

O Rituximabe, um anticorpo monoclonal quimérico contra células B³, classicamente utilizado para tratamento de doenças onco-hematológicas e reumatológicas, vem se destacando como uma opção ao casos de podocitopatias primárias refratárias, recidivantes ou dependentes de

esteróides/inibidores de calcineurina^{7,9,11}. Ainda faltam estudos randomizados que descrevam a efetividade desta droga, embora muitos estudos observacionais e relatos de caso apresentem bons resultados com seu uso, com baixo perfil de complicações^{4,12}.

Nosso objetivo, portanto, é avaliar a resposta dos pacientes com podocitopatias primárias tratados com Rituximabe, afim de contribuir para o manejo clínico dessas condições, por vezes, desafiadoras.

2. OBJETIVOS:

2.1. GERAL:

- Avaliar a resposta dos pacientes com podocitopatias primárias tratados com Rituximabe.

2.2. ESPECÍFICOS:

- Descrever o perfil sociodemográfico e clínico dos pacientes com podocitopatias primárias tratados com Rituximabe.

- Identificar fatores clínicos que possam se associar com resposta ao Rituximabe.

- Avaliar esquema posológico utilizado e tempo livre de recidiva, nos pacientes respondedores à terapia.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo reuniu pacientes adultos diagnosticados com podocitopatias primárias através de biópsia renal (GESF ou Doença por Lesão Mínima), atendidos no ambulatório de glomerulopatias do Hospital Universitário Professor Edgard Santos, entre Janeiro de 2016 e Novembro de 2024, que realizaram tratamento de indução com Rituximabe.

As informações foram obtidas através da revisão das evoluções médicas e exames laboratoriais registrados no prontuário eletrônico dos pacientes via Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários (AGHUX) e Consult.

O estudo teve como critérios de inclusão:

- Diagnóstico de DLM/GESF em biópsia renal.

- Utilização de Rituximabe em dose de indução.

Os critérios de exclusão foram:

- Diagnóstico de condição sistêmica subjacente que possa configurar causa secundária de podocidopatias.
- Achados concomitantes de outras doenças glomerulares em biópsia renal.

Foram avaliadas as seguintes variáveis: sexo, idade no momento do estudo e ao diagnóstico da glomerulopatia, tempo entre diagnóstico e administração do Rituximabe e os dados laboratoriais com data mais próxima dentro de período de um mês antes da indução com a droga: albumina, proteinúria, creatinina e TFGE (pela fórmula CKDEPI – 2019) e os níveis de albumina, proteinúria de 24h e creatinina doze meses após início do tratamento (com intervalo máximo de um mês antes ou após o período estabelecido).

Também foi avaliada a resposta à corticoterapia, imunossupressão prévia e aos doze meses após infusão do Rituximabe, além do uso de IECA, BRA, Antagonista de Mineralocorticoides e Inibidores do co-transportador sódio-glicose (ISGLT2) no início do regime de indução; O esquema utilizado para indução e manutenção, recidiva de doença após rituximabe e a ocorrência de efeitos adversos.

Baseando-se nos critérios do Kdigo 2021, serão considerados como corticodependente os pacientes que apresentaram recidiva durante o desmame ou duas semanas após completar terapia com corticoide. Os corticorresistentes são aqueles que persistiram com proteinúria nefrótica ou que apresentaram redução < 50% após 16 semanas do uso de doses equivalentes a 1mg/kg/dia de prednisona. A resistência aos inibidores de calcineurina caracterizou-se pela persistência de proteinúria nefrótica ou queda > 50% apesar da manutenção adequada do nível sérico entre 4 e 6 meses de uso. A resistência aos tratamentos foi caracterizada pela ausência de resposta ao corticoide, CNI, micofenolato e ciclofosfamida¹¹.

A remissão completa foi definida como proteinúria < 300mg/dL e albumina > 3,5g/dL associada à estabilidade da função renal. A remissão parcial foi caracterizada como queda na proteinúria de 24h > 50%, desde que entre 0,3 e

3,5g/dL. Já a recidiva ocorreu se houve elevação da proteinúria para níveis > 3,5g/dL ou elevação > 50% se paciente apresentava remissão parcial.

Os resultados serão apresentados em tabelas e gráficos, como números absolutos e relativos, ou sumarizados com mediana utilizando quartis inferiores e superiores quando indicado¹¹.

4. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O estudo foi realizado seguindo as resoluções 196/96 sobre ética em pesquisa com humanos, sendo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUPES/UFBA através do Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) 75151623.0.0000.0049 e número do parecer 6.500.875. Foi solicitada dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), conforme previsto na Resolução CNS/MS número 466, devido à inviabilidade de obtenção do termo quando este estudo retrospectivo foi iniciado, levando-se em conta o risco de perda amostral e viés de seleção. Entretanto, todos os pacientes assinaram termo de consentimento durante o internamento para realizar a biópsia renal, sendo esclarecidos sobre sua indicação, benefícios e riscos.

5. RESULTADOS

Através da triagem das consultas do ambulatório, foram identificados 100 pacientes com podocitopatias primárias. Dentre estes, 14 receberam pelo menos 2 doses de Rituximabe como tratamento de indução. Um destes pacientes foi excluído do estudo por apresentar resultados conflitantes em biópsias renais, não sendo possível diferenciar GESF de glomerulopatia membranosa em fase crônica.

Dentre os treze pacientes elegíveis, oito (62%) apresentavam GESF em biópsia renal e três (23%) Doença Por Lesão Mínima. Em dois casos (15%) a biópsia não foi capaz de diferenciar entre as duas entidades. Todos apresentavam idade superior a 18 anos no momento do estudo. No entanto, uma paciente recebeu indução com Rituximabe aos 17 anos. A mediana de idade no momento da indução com Rituximabe foi 25 anos. As características demográficas e clínicas dos pacientes estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Características demográficas dos pacientes antes da indução com rituximabe.

Características	Pacientes (n = 13)
Idade ao diagnóstico	11 [2 – 51]
Idade durante indução com Rituximabe	24 [17 – 58]
Sexo feminino	7 (54%)
Tempo entre diagnóstico e indução com Rituximabe	18 [2 – 32]
Albumina (g/dL)	2,7 [1,2 - 4,97]
Creatinina sérica (mg/dL)	0,86 [0,4 - 5,3]
Proteinúria de 24h (g)	2,93 (0,13 - 48)
TFGE	88 (12 - 144)
HAS	6 (46%)

Todos pacientes do estudo receberam corticoide e/ou inibidor de calcineurina em algum momento durante evolução da doença, sendo que a maioria (70%, n = 9) era corticossensível. Em um dos pacientes (7%) não foi possível avaliar a resposta ao corticoide pois apresentava intolerância à prednisona, tendo sido suspenso seu uso antes de 16 semanas. Contudo, não foi descrito em prontuário detalhes das reações apresentadas. Os demais imunossuppressores utilizados pelos pacientes antes do Rituximabe são descritos na tabela 2.

Tabela 2. Histórico de imunossupressão e indicação de uso do Rituximabe

Características	Pacientes (n = 13)
Resposta à corticoterapia	
- Corticossensível	9
- Corticorresistente	3
- Não foi possível avaliar	1
Imunossupressão prévia	
- Corticoide	13
- Inibidor de calcineurina	13
- Ciclofosfamida	5
- Mlcofenolato de sódio	5
Indicação do uso do RTX	

Características	Pacientes (n = 13)
- Dependência aos CNI	3
- Resistência aos CNI	2
- Corticodependência	3
- Toxicidade aos CNI	2
- Resposta parcial aos CNI	1
- Refratariedade aos tratamentos	2
Tempo do diagnóstico até indução	18 [3–32]
Imunossupressão 12 meses após indução	
- Sem imunossupressor adicional	7
- Inibidor de calcineurina	4
- Corticoide	1
- Inibidor de calcineurina associado à corticoide	1

No início do tratamento com Rituximabe, a maioria dos pacientes (85%, n = 11) utilizava alguma medicação antiproteínúrica, estando IECA/BRA presente em todos estes casos. Por outro lado, a utilização de espironolactona e ISGLT2 foi constatada em apenas um e dois pacientes, respectivamente.

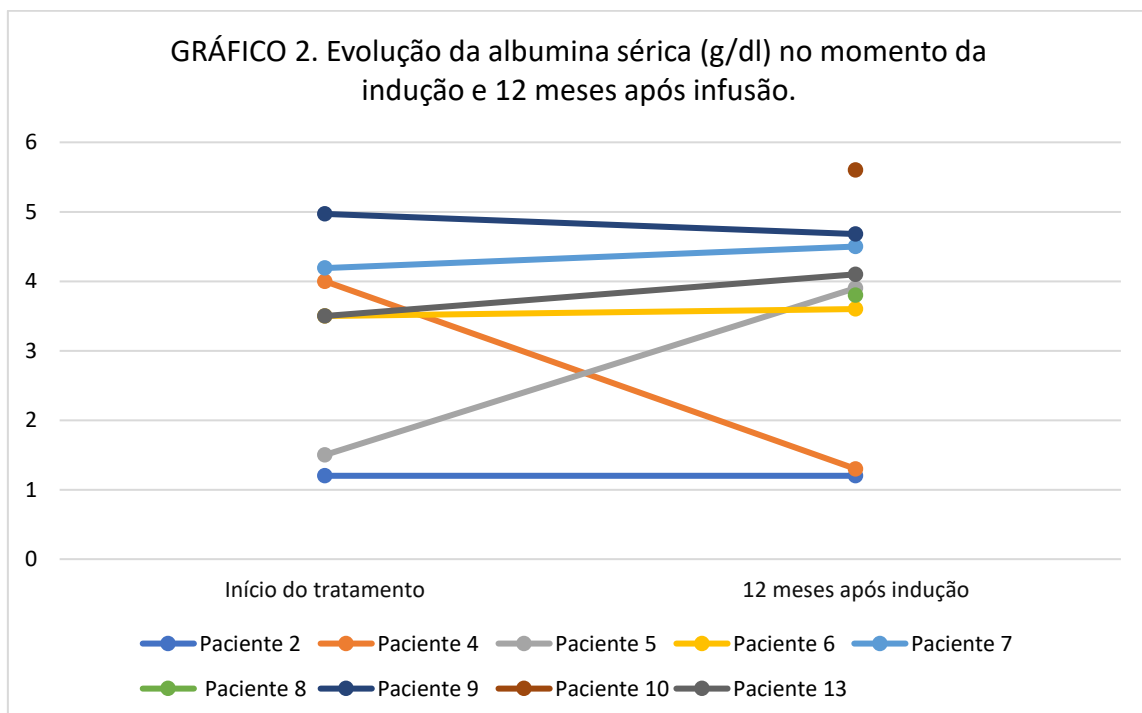
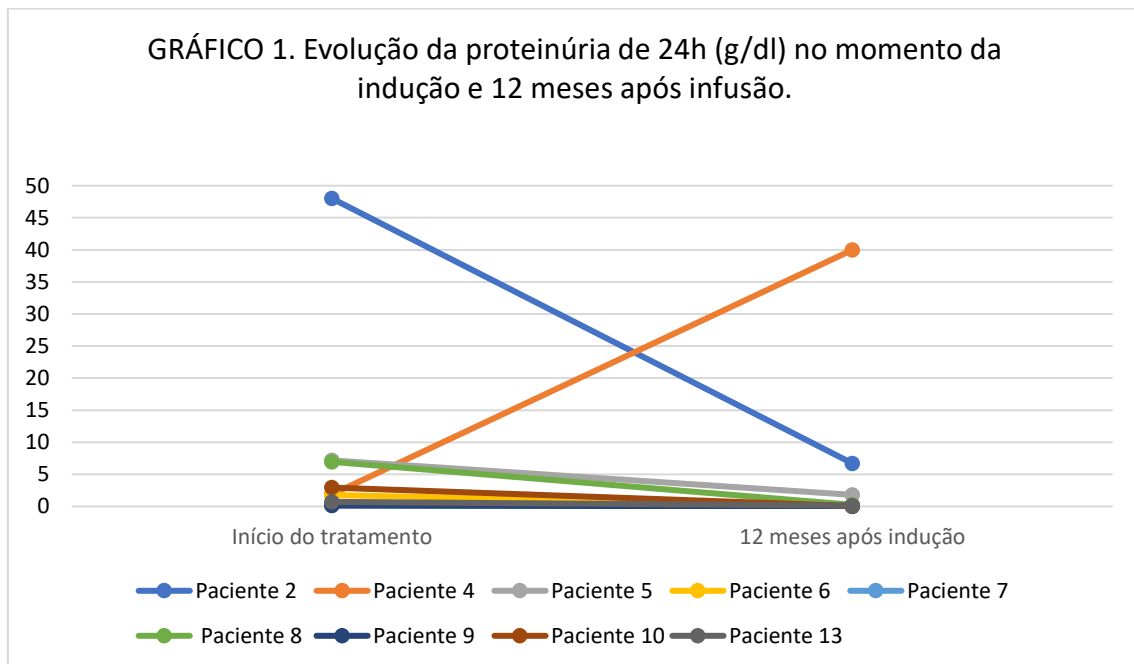
O esquema de indução consistiu em duas doses de 1g, com intervalo de 15 dias em 92% dos pacientes (n = 12). Apenas 1 deles recebeu esquema alternativo devido quadro infeccioso recente (duas doses de 500mg com intervalo de 1 semana e 1 mês após recuperação, feita dose adicional de 1g). O tratamento com doses adicionais após indução foi realizado em 62% (n = 8) dos pacientes, sendo a mediana entre a primeira dose de manutenção e a indução seis meses.

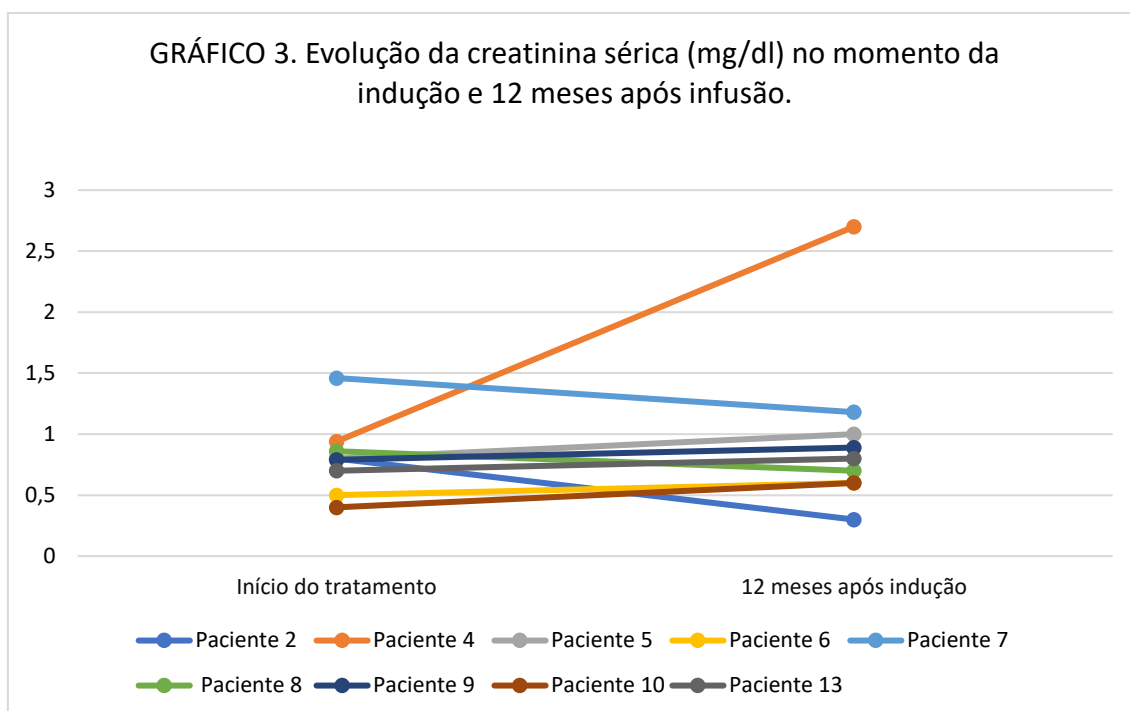
Durante a infusão, apenas dois pacientes apresentaram efeitos adversos (toxicidade e outro taquicardia e vômitos). Em ambos casos, houve melhora dos sintomas com redução da vazão de infusão e otimização de sintomáticos.

No 12º mês de acompanhamento, foi possível avaliar a resposta apenas entre nove pacientes, pois dois não apresentaram exames em consulta de retorno e dois evoluíram para rins terminais com necessidade de diálise entre seis e oito meses após indução. 67% dos pacientes (n = 6) apresentavam remissão completa e 33% (n = 3) apresentavam proteinúria nefrótica.

A evolução da proteinúria de 24h, albumina e creatinina séricas ao fim de 12 meses de acompanhamento é representada nos gráficos 1, 2 e 3. Ao longo

do período estudado, 4 pacientes apresentaram recidiva, com mediana de 9 meses após última dose.





Todos pacientes mantiveram acompanhamento no serviço 12 meses após receber primeira dose de Rituximabe. Ao fim desse período, 7 pacientes (53%) não utilizaram imunossupressão adicional. Em dois casos a imunossupressão foi suspensa devido início de diálise. 1 paciente abandonou tratamento por conta própria e outro mantido sem imunossupressão devido falta de aderência. Nos outros três casos a imunossupressão foi suspensa devido manutenção de remissão apenas com Rituximabe.

Os dados demográficos dos pacientes, bem como esquemas de doses de manutenção e resposta clínica 12 meses após indução são detalhados na tabela 3 (em anexo).

6. DISCUSSÃO

Este estudo resumiu retrospectivamente a experiência clínica do Rituximabe no tratamento de 13 pacientes diagnosticados com podocitopatias primárias. Ainda não são claros os mecanismos patogênicos destas glomerulopatias. Postula-se que fazem parte do continuum de uma mesma doença, podendo a DLM ser um estágio da GESF^{7, 13}.

O uso do Rituximabe já é bem estabelecido no tratamento de doenças glomerulares, como a nefropatia membranosa^{13,14}. O racional para seu uso

baseia-se em sua ação estabilizadora podocitária além da atuação sobre os linfócitos B, bloqueando a produção de autoanticorpos^{13,14}.

Em nosso estudo, a mediana da idade ao diagnóstico foi 11 anos. 7 pacientes (53%) tiveram diagnóstico ainda na infância (entre 1 e 11 anos de idade), embora o uso do Rituximabe tenha sido iniciado apenas a partir dos 17 anos.

Em crianças, o uso do Rituximabe já é bem estabelecido para o tratamento de síndrome nefrótica idiopática^{7,9,11}. No entanto, sua efetividade diante de podocitopatias primárias ainda suscita questionamentos, devido ausência de ensaios clínicos randomizados descrevendo sua eficácia¹².

Não existem estudos comparativos quanto à eficácia e ou segurança de diferentes regimes posológicos de Rituximabe para tratamento de DLM e GESF^{4,7}. Em nossa coorte, houve uniformidade, exceto por um caso, no uso de duas doses de 1g, com intervalo de 15 dias entre elas.

Em nossa coorte, o tratamento com doses adicionais após indução foi realizado em sete pacientes. Três deles receberam em contexto de recidiva da doença. Outra paciente chegou a receber a 3ª dose seis meses após indução devido persistência de proteinúria nefrótica e seu uso acabou sendo interrompido por refratariedade. 1 paciente recebeu dose adicional devido nível de CD19 de 18cels/mm³, um ano após indução, apesar da remissão clínica. Dois doentes seguiram fazendo uso regular semestralmente, para manutenção.

Também não há na literatura consenso quanto ao tempo de manutenção entre as doses. Espera-se que o Rituximabe atinja pelo menos 4 meses de depleção de células B⁵. Portanto, parece razoável a infusão semestral da medicação. Porém, o repovoamento dos linfócitos B é um fenômeno variável entre os pacientes, dependendo da dose utilizada, doença subjacente, imunossupressão prévia e fatores individuais⁷.

O tratamento guiado por células B pode ser uma abordagem alternativa para reduzir a exposição ao Rituximabe⁵, uma vez que as recidivas podem ser precedidas pelo repovoamento dos linfócitos.⁷ Porém, existem fatores confundidores em relação ao nível de CD20 e atividade da doença, pois pode ocorrer depleção em sangue periférico e não à nível tecidual¹⁵. Além disso, análises tradicionais por citometria de fluxo podem não ter sensibilidade suficiente para detectar níveis muito baixos de CD19 que exerçam alguma

atividade imunológica⁷. Portanto, abordagem individualizada parece a melhor estratégia para definição da repetição do tratamento.

Neste estudo, infelizmente, a aplicação do nível sérico de CD19 para definir a realização e frequência de doses adicionais foi limitada, pois ao longo de todo período de seguimento, apenas 2 pacientes realizaram a dosagem.

No 12º mês de acompanhamento foi possível avaliar a resposta em 9 pacientes. Dentre eles, seis (66%), apresentavam remissão completa. Entre os três pacientes que não apresentaram resposta satisfatória, um trata-se de caso de recidiva 6 meses após dose de manutenção do Rituximabe.

A segunda paciente recebeu a indução e posteriormente abandonou seguimento ambulatorial. Retornou 11 meses após em síndrome nefrótica, não tendo utilizado nenhum imunossupressor nesse período, por abandono de tratamento.

O terceiro caso trata-se de uma paciente que apesar da utilização do Rituximabe, manteve proteinúria nefrótica durante todo período de seguimento. Diante da ausência de resposta à droga, no momento ela está realizando novo rastreio para causas secundárias. A GESF primária classicamente se apresenta como síndrome nefrótica⁶ e, chama atenção nesse caso que, apesar da proteinúria 4,6g/dL, no 12º mês de seguimento, a paciente apresentava albumina de 3,6g/dL. Nestes casos suspeitos a microscopia eletrônica pode auxiliar na diferenciação, sendo o apagamento segmentar em vez de difuso dos processos podocitários sugestivo de casos secundários^{6,7}.

No entanto, pode haver formas resistentes ao rituximabe mesmo em casos primários, os quais estão associados à mutações genéticas ainda não identificadas ou desenvolvimento de anticorpos neutralizantes anti-rituximabe, que podem surgir em até 30% dos casos após exposição^{12, 9}.

Até 80% dos pacientes tratados com rituximabe podem apresentar recidivas¹⁶. Em nosso estudo, durante os 12 meses de seguimento, 4 pacientes apresentaram episódios de recidiva. 2 ocorreram em contexto de abandono de tratamento (11 meses e 24 meses após última dose). 1 deles ao fim do 6º mês pós-infusão e outro mais precocemente, no 4º mês.

Não é possível afirmar se o efeito inicial da terapia de indução com Rituximabe pode ser reproduzido posteriormente em terapias de reindução subsequente⁵. Porém, há evidências crescentes que doses adicionais de

causem efeito modificador na doença, devido comprometimento cumulativo e prolongado em subconjuntos específicos de células B patogênicas⁹.

Nessa série de casos, entre os pacientes que recidivaram, três fizeram nova infusão de rituximabe na dose única de 500mg. Dois pacientes atingiram remissão completa após 30 e 60 dias. O terceiro caso alcançou remissão parcial 2 meses após infusão, com queda expressiva da proteinúria de 24h de 40g/dL para 6,7g/dL. Através da manutenção de ciclosporina e otimização de medidas antiproteinúricas com Bloqueador do Receptor de Angiotensina, manteve resposta parcial ao fim de 5 meses pós-última dose, com redução expressiva da proteinúria de 24h para 2,7g/dL.

O prognóstico da GESF à longo prazo é ruim, com progressão para doença renal terminal em, 5 a 10 anos em até metade dos pacientes¹⁰. Neste estudo, 2 pacientes (15%) evoluíram para falência renal com necessidade de diálise 6 e 8 meses após indução com Rituximabe. Ambos apresentavam disfunção renal avançada no momento da indução (TFGE-CKDEPI < 15ml/min/1,73m²), sendo um corticonssensível e outro corticorresistente. Além disso, nos dois casos, o Rituximabe foi utilizado no cenário de refratariedade às imunossupressões prévias, sendo que em ambos casos foi utilizada Ciclosporina e Ciclofosfamida e um deles Micofenolato.

Dois pacientes foram classificados como resistentes aos inibidores de calcineurina durante a revisão de prontuário. Contudo, em nenhum dos casos havia constatação de manutenção de nível sérico adequado entre 4 e 6 meses de uso, conforme as diretrizes do Kdigo¹¹. Portanto, não é possível afastar a má adesão terapêutica como mecanismo de falta de resposta, sobretudo em um dos casos, por tratar-se de paciente corticonssensível, sem resposta adequada aos CNI.

Não há na literatura dados sobre uso do Rituximabe em pacientes com disfunção renal avançada, contudo, alguns autores já observaram que ocorre menor taxa de recidiva em pacientes que receberam a medicação em estado de remissão, comparando com aqueles com doença em atividade³.

Ao fim de 12 meses de acompanhamento, 54% dos pacientes não utilizaram imunossupressão adicional. Não há consenso sobre a melhor estratégia utilizada para manejo de imunossupressão nesses casos. Em uma coorte de um estudo retrospectivo com 103 crianças que receberam Rituximabe,

não houve diferença comparando sua utilização em dose baixa (375mg/m²) e dose média com redução gradual da imunossupressão (750 mg/m²), sendo essa decisão individualizada com base em potenciais complicações^{16,17}.

A associação de medicamentos antiproteinúricos ocorreu na maioria dos casos. Apenas dois pacientes não utilizaram IECA/BRA, sendo seu uso limitado nesses casos por hipotensão. Infelizmente, o uso de inibidores de ISGLT2 ainda não é amplamente utilizado em nossa amostra devido dificuldades socioeconômicas de acesso à medicação.

O rituximabe apresenta bom perfil de segurança, embora existam complicações relacionada ao seu uso a longo prazo, como: hipogamaglobulinemia e neutropenia, reativação de hepatite B e rara complicação da leucoencefalopatia multifocal progressiva, embora o risco de malignidade não pareça aumentar significativamente⁴. Neste estudo, devido o curto período de seguimento, não foi possível avaliar o desenvolvimento dessas complicações.

Efeitos colaterais leves (hipertermia, taquicardia e vômitos) foram relatados em dois casos, sendo a ativação do complemento a possível causa associada com a toxicidade durante infusão do rituximabe⁷.

7. CONCLUSÃO

As podocitopatias primárias compreendem uma parcela considerável dos casos de doenças glomerulares¹⁰ e podem ter prognóstico muito variável: desde casos autolimitados a facilmente controlados com curso breve de esteroídes até casos refratários que podem evoluir para falência renal e necessidade de suporte dialítico¹⁸. O rituximabe vem demonstrando papel importante no manejo desses casos graves¹³ contudo, sua eficácia ainda carece de evidências sólidas, sendo a maior parte dos dados oriundo de série de casos⁶.

A pequena amostra de pacientes impossibilita a extrapolação dos dados descrito. Além disso, o abandono do seguimento de alguns pacientes também dificultou nossa interpretação do curso da doença. Por tratar-se de um estudo retrospectivo baseado na coleta de dados de prontuário, a irregularidade na apresentação de exames laboratoriais por alguns pacientes também dificulta a interpretação.

Neste estudo, o Rituximabe demonstrou bom perfil de segurança, sem descrição de efeitos adversos graves. Além disso, seu uso levou à remissão na maior parte dos pacientes e o retratamento demonstrou ser eficaz na resolução de recidivas.

REFERÊNCIAS

1. O'Shaughnessy MM, Hogan SL, Thompson BD, et al. Glomerular disease frequencies by race, sex and region: results from the International Kidney Biopsy Survey. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2018; 33: 661–669.
2. Kopp JB, Anders H-J, Susztak K, et al. Podocytopathies. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6: 68.
3. Kronbichler A, Kerschbaum J, Fernandez-Fresnedo G, et al. Rituximab treatment for relapsing minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis: a systematic review. *Am J Nephrol* 2014; 39: 322–330.
4. Alzayer H, Sebastian KK, O'Shaughnessy MM. Rituximab dosing in glomerular diseases: a scoping review. *Can J Kidney Health Dis* 2022; 9: 20543581221129960.
5. Osterholt T, Todorova P, Kühne L, et al. Repetitive administration of rituximab can achieve and maintain clinical remission in patients with MCD or FSGS. *Sci Rep* 2023; 13: 6980.
6. Roccatello D, Baffa A, Naretto C, et al. Focal segmental glomerular sclerosis can be effectively treated using an intensive B-cell depletion therapy. *Clin Kidney J* 2023; 16: 1258–1264.
7. Del Vecchio L, Allinovi M, Rocco P, et al. Rituximab therapy for adults with nephrotic syndromes: standard schedules or B cell-targeted therapy? *J Clin Med* 2021; 10: 5847.
8. Kronbichler A, Bruchfeld A. Rituximab in adult minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis. *Nephron Clin Pract* 2015; 128: 277–282.
9. Chan EYH, Yap DYH, Colucci M, et al. Use of Rituximab in Childhood Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 2023; 18: 533–548.
10. Tedesco M, Mescia F, Pisani I, et al. The role of rituximab in primary focal segmental glomerular sclerosis of the adult. *Kidney Int Rep* 2022; 7: 1878–1886.
11. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021; 100: S1–S276.
12. Kronbichler A, Gauckler P, Bruchfeld A. Rituximab in minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2021; 36: 983–985.

13. Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, et al. Rituximab or cyclosporine in the treatment of membranous nephropathy. *New England Journal of Medicine* 2019; 381: 36–46.
14. Evans R, Salama AD. Update on rituximab: an established treatment for all immune-mediated kidney diseases? *Nephron Clin Pract* 2014; 126: 97–109.
15. Chan AC. Rituximab's new therapeutic target: the podocyte actin cytoskeleton. *Sci Transl Med* 2011; 3: 85ps21-85ps21.
16. Chan EY hin, Webb H, Yu E, et al. Both the rituximab dose and maintenance immunosuppression in steroid-dependent/frequently-relapsing nephrotic syndrome have important effects on outcomes. *Kidney Int* 2020; 97: 393–401.
17. Chan EY hin, Ma AL tak, Tullus K. Hypogammaglobulinaemia following rituximab therapy in childhood nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology* 2022; 37: 927–931.
18. Fornoni A, Sageshima J, Wei C, et al. Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Sci Transl Med* 2011; 3: 85ra46-85ra46.

9. ANEXOS

Tabela 3. Dados clínicos dos pacientes e resposta clínica após 12 meses de indução com Rituximabe.

PACIENTE	IDADE AO DIAGNÓSTICO	IDADE NA INDUÇÃO	SEXO	DIAGNÓSTICO	PROTEINÚRIA	CREATININA	RESPOSTA AO CORTICOIDE	DOSE DE MANUTENÇÃO	RESPOSTA APÓS 12 MESES	IMUNOSSUPRESSÃO ATUAL
Paciente 1	20	49	Masculino	GESF	25 g	4,6	Corticossensível	Sem doses	Em regime de diálise peritoneal	Sem imunossupressão
Paciente 2	4	22	Feminino	DLM	48g	0,8	Corticossensível	Sem doses	Persiste em síndrome nefrótica	Ciclosporina
Paciente 3	2	24	Masculino	GESF/DLM	1,9	0,6	Corticorresistente	Sem doses	Sem dados	Sem imunossupressão
Paciente 4	11	22	Masculino	GESF	1,875	0,94	Corticossensível	3 doses (6, 15 e 21 meses após indução)	Recidiva	Ciclosporina
Paciente 5	2	20	Masculino	GESF	7,168	0,8	Corticossensível	2 doses (6 e 10 meses após indução)	Remissão completa	Corticoide
Paciente 6	27	32	Feminino	GESF	1,767	0,5	Não foi possível avaliar	1 dose (6 meses após indução)	Persistência de proteinúria nefrótica	Ciclosporina
Paciente 7	51	56	Masculino	DLM	0,143	1,46	Corticossensível	1 doses (6 meses após indução).	Remissão completa	Sem imunossupressão
Paciente 8	41	52	Feminino	GESF	6,95	0,86	Corticossensível	Sem doses.	Remissão completa	Sem imunossupressão
Paciente 9	2	20	Masculino	DLM	0,13	0,79	Corticossensível	4 doses (6 e 12 meses após) e 2 novas doses indução 3 anos após	Remissão completa	Sem imunossupressão

								esquema inicial (15 dias de intervalo)		
Paciente 10	4	23	Feminino	GESF/DLM	2,93	0,4	Corticossensível	2 doses (6 e 12 meses após indução)	Remissão completa	Ciclosporina
Paciente 11	29	31	Feminino	GESF	13	1,6	Corticorresistente	Sem doses	Sem dados	Ciclosporina
Paciente 12	14	17	Feminino	GESF	8,7	5,3	Corticorresistente	Sem doses	Em regime de diálise peritoneal	Sem imunossupressão
Paciente 13	1	33	Feminino	GESF	0,505	1,6	Corticossensível	9 doses (3, 10, 17, 23, 29 e 31 meses após indução)	Remissão completa	Ciclosporina

