

Gabriel Teixeira Montezuma Sales

**RITUXIMAB EM GLOMERULOPATIAS PRIMÁRIAS: 10 ANOS DE
EXPERIÊNCIA**

**Dissertação apresentada à
Universidade Federal de São Paulo -
Escola Paulista de Medicina para a
obtenção do Título de Mestre em
Ciências.**

**São Paulo
2022**

Gabriel Teixeira Montezuma Sales

**RITUXIMAB EM GLOMERULOPATIAS PRIMÁRIAS: 10 ANOS DE
EXPERIÊNCIA**

**Dissertação apresentada à
Universidade Federal de São Paulo –
Escola Paulista de Medicina para a
obtenção do Título de Mestre em
Ciências.**

Orientadora:

Profa. Dra. Gianna Mastroianni Kirsztajn

São Paulo

2022

Sales, Gabriel Teixeira Montezuma

Rituximab em glomerulopatias primárias: 10 anos de experiência /
Gabriel Teixeira Montezuma Sales - São Paulo, 2022.
xix, 58f.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Nefrologia.

Título em inglês: Rituximab in primary glomerulopathies: experience of 10 years

1. Rituximab. 2. Glomerulopatias primárias. 3. Anticorpos monoclonais. 4. Podocitopatias. 5. Eventos adversos

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEFROLOGIA

Chefe do Departamento: Prof. Dr. Alvaro Pacheco e Silva Filho

Chefe da Disciplina: Profa. Dra. Érika Bevilaqua Rangel

Coordenadora do Curso de Pós-Graduação: Profa. Dra. Gianna Mastroianni
Kirsztajn

Gabriel Teixeira Montezuma Sales

**RITUXIMAB EM GLOMERULOPATIAS PRIMÁRIAS: 10 ANOS DE
EXPERIÊNCIA**

Banca examinadora:

Prof. Dr. Rui Toledo Barros

Profa. Dra. Maria Helena Vaisbich

Dra. Juliana Mansur Siliano

Suplente:

Prof. Dr. Luiz Antônio Ribeiro de Moura

Este trabalho foi desenvolvido na Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP/EPM) e recebeu apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) - Código de Financiamento 001.

DEDICATÓRIA

A todos os pesquisadores brasileiros que lutam para tentar manter viva a tradição brasileira de incentivo à ciência e ao progresso.

AGRADECIMENTOS

À minha família, por ter papel fundamental na minha escolha em seguir no ambiente acadêmico e sempre na busca do aprimoramento constante. Com incentivo irrestrito aos meus estudos desde a minha infância

À minha orientadora, professora Gianna, por toda a paciência e tempo dedicado a mim, estando disponível a qualquer momento e sempre com muita eficiência e prontidão.

À Fátima (colaboradora do ambulatório) e aos pós-graduandos de glomerulopatias pela parceria durante os últimos anos, sempre com muita disposição em ajudar e compartilhar conhecimentos e dúvidas.

A todos os residentes da Nefrologia que sempre se esforçaram ao máximo para agendar as infusões do Rituximab na enfermaria da Nefrologia, mesmo em momentos de restrição de leitos.

E aos pacientes, que forneceram dados tão valiosos para permitir a busca constante pelo aprimoramento da ciência e em especial da Nefrologia.

SUMÁRIO

Dedicatória	vi
Agradecimentos.....	vii
Lista de figura.....	ix
Lista de gráficos	x
Lista de tabelas.....	xi
Lista de abreviaturas	xiii
Resumo.....	xv
Abstract.....	xviii
1 Introdução.....	1
2 Objetivos.....	8
3 Casuística e Métodos	10
3.1 Casuística	10
3.1.1 Critérios de inclusão.....	10
3.1.2 Critérios de exclusão.....	10
3.2 Métodos	11
3.2.1 Definições de desfechos relacionados com a resposta terapêutica ...	12
3.2.2 Protocolo de infusão	12
3.3 Análise estatística.....	13
4 Resultados.....	15
4.1 Grupo de Podocitopatias	19
5 Discussão.....	37
6 Conclusões.....	51
7 Referências Bibliográficas.....	53
8 Anexo – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	

LISTA DE FIGURA

Figura 1	Fluxograma que mostra a seleção de pacientes com podocitopatias do estudo.....	20
----------	--	----

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Proporção de remissão completa, parcial + completa, adaptada, e de redução da proteinúria de 24h >35% em T2 de acordo com a sensibilidade ao corticoide.....	22
Gráfico 2	Boxplot dos níveis de proteinúria (g/24h) dos pacientes com podocitopatias corticorresistentes em T0, T1 e T2	24
Gráfico 3	Boxplot dos níveis de proteinúria (g/24h) dos pacientes com podocitopatias corticossensíveis em T0, T1 e T2	25
Gráfico 4	Boxplot dos níveis de albumina sérica (g/dL) dos pacientes com podocitopatias corticorresistentes em T0, T1 e T2	25
Gráfico 5	Boxplot dos níveis de albumina sérica (g/dL) dos pacientes com podocitopatias corticossensíveis em T0, T1 e T2	26
Gráfico 6	Evolução da proteinúria de 24h em T0, T1 e T2 em pacientes com podocitopatias corticorresistentes	33
Gráfico 7	Evolução da proteinúria de 24h em T0, T1 e T2 em pacientes com podocitopatias corticossensíveis	33
Gráfico 8	Área sob a curva ROC para albumina sérica pré-infusão e chance de remissão adaptada em T2	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características clínicas e epidemiológicas dos 45 pacientes com glomerulopatias primárias pré-infusão do RTX	16
Tabela 2	Características clínicas e epidemiológicas dos pacientes com glomerulopatias primárias 3 a 6 meses após infusão de RTX	18
Tabela 3	Perfil de eventos adversos até 1 ano após a infusão de RTX	19
Tabela 4	Características gerais dos 31 pacientes com podocitopatias submetidos a tratamento com RTX	21
Tabela 5	Medidas-resumo dos exames laboratoriais realizados nos pacientes com podocitopatias tratados com RTX e variações de proteinúria de 24h e albumina sérica ao longo do tempo	23
Tabela 6	Estimativa do coeficiente de correlação de Spearman (s) entre taxa de redução da proteinúria de 24h em T1 e T2 com relação à dose de RTX, idade no início dos sintomas e parâmetros laboratoriais, em pacientes com podocitopatias	26
Tabela 7	Medidas-resumo de dose, idade no início dos sintomas e parâmetros laboratoriais, segundo remissão parcial ou completa em T2, em podocitopatias	27
Tabela 8	Distribuição do uso prévio de ciclosporina nos últimos 3 meses, hipertensão arterial sistêmica, diagnóstico histopatológico, idade, contagem de linfócitos CD19 e resposta a corticoide, segundo remissão parcial ou completa em T2, em pacientes com podocitopatias	28
Tabela 9	Medidas-resumo da dose total de RTX, idade no início dos sintomas e parâmetros laboratoriais, segundo redução de proteinúria > 35% em T2, em pacientes com podocitopatias	29
Tabela 10	Estimativas da densidade de incidência estimada via modelo de distribuição do uso prévio de ciclosporina nos últimos 3 meses, hipertensão arterial sistêmica, diagnóstico histopatológico, idade, CD19 e resposta a corticoide, segundo redução de proteinúria > 35% em T2, em pacientes com podocitopatias	30
Tabela 11	Medidas-resumo de dose total de RTX, idade no início dos sintomas, TFGe, proteinúria de 24h pré-infusão de RTX, albumina sérica pré-infusão de RTX e contagem de linfócitos CD19, segundo remissão adaptada em T2, em podocitopatias .	31

Tabela 12	Distribuição do uso prévio de ciclosporina nos últimos 3 meses, hipertensão arterial sistêmica, diagnóstico histopatológico, idade, contagem de linfócitos CD19 e resposta a corticoide, segundo remissão adaptada em T2, em podocitopatias	32
Tabela 13	Estimativa do coeficiente de correlação de Spearman (s) entre a taxa de aumento da albumina sérica em T1 e em T2 com relação à dose total de RTX, idade no início dos sintomas e parâmetros laboratoriais em podocitopatias	35

LISTA DE ABREVIATURAS

ANCA	Anticorpo anticitoplasma de neutrófilos
ASC	Área de superfície corpórea
DLM	Doença de lesões mínimas
DRC	Doença renal crônica
DRET	Doença renal em estágio terminal
GESF	Glomeruloesclerose segmentar e focal
GM	Glomerulopatia membranosa
GNMP	Glomerulonefrite membranoproliferativa
GN prolif	Glomerulonefrite proliferativa
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
iCN	Inibidor de calcineurina
iSGLT2	Inibidores do cotransportador sódio-glicose 2
iSRAA	Inibidor do sistema renina-angiotensina-aldosterona
ISS	Imunossupressor
NlgA	Nefropatia por IgA
RTX	Rituximab
TFGe	Taxa de filtração glomerular estimada

Resumo

RESUMO

INTRODUÇÃO: As glomerulopatias são a terceira causa de doença renal crônica em estágio terminal no Brasil e no mundo e a base do tratamento é a imunossupressão. O rituximab (RTX), anticorpo monoclonal contra linfócitos B (anti-CD20), apareceu nos últimos anos como opção terapêutica, mas com questões sobre segurança e eficiência ainda em aberto em algumas situações, como nas podocitopatias. **OBJETIVOS:** Descrever perfil clínico e laboratorial dos pacientes acompanhados no Ambulatório de Nefrites da UNIFESP com diagnóstico de glomerulopatia primária e que fizeram uso de RTX. Analisar variáveis associadas a resposta terapêutica e perfil de segurança da medicação. **MÉTODOS:** Estudo retrospectivo, observacional, longitudinal, realizado com revisão de prontuário. Os critérios de inclusão foram idade superior a 12 anos, laudo disponível da biópsia renal e uso de pelo menos 1 dose de RTX durante o acompanhamento; foram excluídos pacientes com suspeita de glomerulopatia secundária. **RESULTADOS:** Foram encontrados 45 pacientes dentro dos critérios de inclusão. A maioria foi do sexo masculino (62,2%), com média de idade no momento da infusão de 35,0 anos. A glomeruloesclerose segmentar e focal foi o padrão anatomopatológico em 55,6% dos casos, seguido por doença de lesões mínimas, com 26,7%. Ao considerar-se apenas as podocitopatias, encontramos taxa de remissão completa em T1 e T2 de 16,7% e 17,8%, respectivamente, enquanto a de remissão adaptada foi de 33,3% nos tempos analisados. Sensibilidade ao corticoide foi encontrada em 51,6% dos casos, e esses apresentaram algum tipo de remissão em 68,5% dos pacientes, enquanto os corticorresistentes não apresentaram remissão parcial ou completa e 21,4% preencheram critério de remissão adaptada. A presença de hipertensão arterial sistêmica e o uso prévio de inibidor de calcineurina teve valor preditivo de não resposta clínica. O evento adverso mais comum no período de até 1 ano após a infusão do RTX foi infecção, que ocorreu em 28,9% dos pacientes, seguido por *rash* (6,7%). Não houve identificação de óbitos no período de seguimento dos pacientes. Dois (4,1%) pacientes apresentaram piora progressiva da função renal, com início de terapia renal substitutiva 3 e 12 meses após a infusão.

CONCLUSÕES: Tem-se demonstrado que o RTX é uma opção terapêutica nas glomerulopatias primárias, com perfil de segurança satisfatório, não sendo diferente na nossa população. Entretanto, ainda existe grande heterogeneidade de resposta de acordo com algumas características clínicas, tendo sido demonstrado principalmente a influência das variáveis resposta a corticoide, uso prévio de calcineurina, valor de albumina sérica pré infusão e presença de hipertensão.

Palavras-chave: 1. rituximab; 2. glomerulopatias primárias; 3. podocitopatias; 4. glomeruloesclerose segmentar e focal; 5. doença de lesões mínimas

Abstract

ABSTRACT

INTRODUCTION: The primary glomerular diseases are the third cause of end-stage renal disease in Brazil and worldwide and immunosuppression is a fundamental part of their therapy. Rituximab (RTX), an anti-CD20 (B cells) monoclonal antibody, has surged in recent years as a therapeutic option, but still with unresolved questions about safety and efficiency in some diseases, as podocitopathies. **OBJECTIVES:** Describe the clinical and laboratorial profile of patients followed in UNIFESP Glomerular Diseases Outpatient Service with previous use of RTX and diagnosis of primary diseases. Analyze variables associated to RTX efficiency and safety. **METHODS:** A retrospective, observational, longitudinal study based on medical records data. Inclusion criteria were age above 12 years-old, kidney biopsy availability and previous infusion of at least 500 mg of RTX; patients with secondary glomerular diseases suspected were excluded. **RESULTS:** A total of 45 patients fulfilled the inclusion criteria. There was a predominance of male gender (62.2%), with mean age at drug infusion of 35.0 years-old. Focal and segmental glomerulosclerosis was the predominant kidney biopsy pattern (55.6%), followed by minimal change disease (26.7%). Analyzing only patients with podocitopathies, we found remission in T1 and T2 of 16.7 and 17.8%, respectively, while adapted remission was 33.3% in both. Response to steroids was present in 51.6% of patients, and they presented any subtype of remission in 68.5%, while there was no partial or complete remission in those resistant to steroids, and only 21.4% of them presented adapted remission. Hypertension and previous use of calcineurin inhibitor predicted no clinical response. The most prevalent adverse event was infection (28.9%), followed by *rash* (6.7%). There was no death during study period. Two patients (4.1%) presented progressive kidney failure, with introduction of hemodialysis 3 and 12 months after RTX infusion. **CONCLUSIONS:** RTX has been reported as a therapeutic option in primary glomerular diseases, presenting reasonable safety, similar to our results. Nevertheless, our results showed great variability in clinical response to RTX, especially considering some features, as response to steroids, previous use of calcineurin inhibitors, serum albumin and hypertension.

Key words: 1. Rituximab; 2. Primary glomerular diseases; 3. Podocitopathies;
4. Focal segmental glomerulosclerosis; 5. Minimalchangedisease

Introdução

1 INTRODUÇÃO

Glomerulopatias são doenças caracterizadas por presença de lesão em qualquer componente do glomérulo, estrutura responsável pela filtração do plasma. Apesar de serem raras, com incidência anual entre 0,1 e 10 para cada 100.000 habitantes,¹ são a terceira etiologia mais comum de doença renal em estágio terminal (DRET) no Brasil e nos Estados Unidos da América, representando 9% e 15,5% dessas, respectivamente.^{2,3} A taxa de mortalidade varia de acordo com a glomerulopatia, mas como um grupo os pacientes com DRET têm taxa alta de mortalidade, mesmo quando comparada a doenças como câncer e cardiopatias, estando atualmente em 19,5% ao ano no Brasil.² Outro ponto importante é que muitas dessas doenças acometem jovens, com consequente alta taxa de anos potenciais de vida perdidos, justificando cada vez mais a procura de medidas eficientes de tratamento.

As glomerulopatias podem ser classificadas em primárias, quando acometem exclusivamente os rins, e em secundárias, quando são causadas por doenças sistêmicas, como lúpus, hepatites e diabetes.¹ Dentre as primárias, as representantes em ordem decrescente de prevalência no Brasil são: glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF), glomerulopatia membranosa (GM), nefropatia por IgA (NIgA), doença de lesões mínimas (DLM) e glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP).^{4,5} No mundo, essa distribuição é diferente devido à utilização de critérios distintos para a realização de biópsia renal e a fatores ambientais e genéticos, sendo observada maior prevalência de NIgA na Ásia e na Europa.⁶ A biópsia renal não fornece dados suficientes que confirmem tratar-se de glomerulopatia primária, sendo indicada a pesquisa em todos os pacientes com glomerulopatias de causas secundárias (HIV, sífilis, hepatites C e B, diabetes, colagenoses, gamopatias monoclonais, vasculites e neoplasias).¹

As manifestações clínicas são bastante diversas, mesmo quando se refere ao mesmo padrão anatomopatológico, podendo apresentar-se desde hematúria assintomática e síndrome nefrítica até síndrome nefrótica, glomerulonefrite rapidamente progressiva e glomerulonefrite crônica. Diversos fatores contribuem para essa variedade de apresentações, incluindo duração e

intensidade do insulto, predisposição genética, mecanismo de lesão e reserva funcional renal do paciente.

Em relação ao tratamento, os alicerces são as medidas de nefroproteção e a imunossupressão. O primeiro é baseado na redução de fatores que causam mais lesão glomerular, mesmo que não estejam relacionados ao mecanismo primário da doença. Envolve controle de comorbidades associadas com progressão de doença, como hipertensão arterial sistêmica (HAS), tabagismo e obesidade; dieta com restrição de sal e, em algumas situações, de proteínas, e medicações envolvidas na redução da pressão intraglomerular, representadas pelos inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (iSRAA) e, mais recentemente, o acréscimo dos inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2).

O benefício do uso dos iSRAA já é demonstrado há muitos anos nas glomerulopatias e, em 2020, essa nova classe de medicação com capacidade de reduzir proteinúria por mecanismo hemodinâmico (e talvez com outros também ainda não bem esclarecidos) passou a fazer parte do arsenal de tratamento com a publicação do estudo DAPA-CKD, que demonstrou que o uso de iSGLT2 se associou a menor velocidade de progressão da perda da função renal em pacientes com doença renal crônica (DRC) entre 25 e 75 mL/min/1,73m² e com albuminúria entre 200 e 5000 mg/dia, mesmo na ausência de diabetes mellitus.^{1,7}

A imunossupressão, o segundo alicerce, é justificada porque a maioria das glomerulopatias primárias apresenta mecanismo autoimune provável ou comprovado. Glicocorticoides, azatioprina, micofenolato, ciclofosfamida e inibidores da calcineurina (iCN) são os principais representantes dos imunossupressores utilizados. Individualmente, cada glomerulopatia tem suas próprias indicações em relação ao início de imunossupressão e aos agentes de primeira escolha. Porém, em linhas gerais, seu uso é indicado para pacientes que apresentam síndrome nefrótica e/ou presença ou risco aumentado de redução rápida da taxa de filtração glomerular, como ocorre, por exemplo, em caso de presença de crescentes na biópsia renal.¹

Infelizmente a relação com efeitos colaterais graves restringe ainda mais o uso dessas medicações imunossupressoras, ponderando-se manter apenas nefroproteção em pacientes que já apresentam sinais de cronicidade

avançada, como taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) < 30 mL/min/1,73m² por mais de 3 meses ou com fibrose intersticial > 40%. O risco elevado de infecções é o efeito mais temido e mais relacionado com o risco de morte, e está universalmente associado aos imunossupressores, o que é explicado pelo mecanismo de ação dessas drogas. Algumas outras complicações do tratamento incluem catarata, diabetes e osteoporose com o uso de glicocorticoides; diarreia, vômitos e anemia com micofenolato; infertilidade e neoplasias com ciclofosfamida, hepatotoxicidade e mielotoxicidade com azatioprina e lesão renal aguda, HAS e diabetes com os iCN.⁸

O principal desafio no tratamento das glomerulopatias atualmente é alcançar taxas de resposta satisfatórias, minimizando os possíveis efeitos colaterais, algo ainda distante na maioria dos casos. Essa situação foi o que motivou o início das pesquisas com anticorpos monoclonais direcionados a alvos terapêuticos nas doenças glomerulares. Dentre essas medicações, aquela com maior quantidade de evidências publicadas até o momento é o rituximab (RTX). Trata-se de molécula com estrutura quimérica (camundongo/humano) e que age ligando-se no marcador de superfície CD20, marcador presente em diversos estágios de maturação dos linfócitos B, induzindo apoptose dessas células.^{9,10} Seu uso foi liberado inicialmente para tratamento de linfoma não-Hodgkin, em 1998, mas, nas últimas décadas, tem-se comprovado também benefício em diversas doenças autoimunes, o que é explicado pelo fato de a produção de autoanticorpos ser diretamente afetada pela redução dos linfócitos B, por serem eles as células precursoras dos plasmócitos.¹¹ Fora da nefrologia, algumas das doenças com benefícios já comprovados com tal tratamento são artrite reumatoide, trombocitopenia idiopática e esclerose múltipla.¹²⁻¹⁴

No caso das nefropatias, estudos randomizados com resultados positivos já foram demonstrados em vasculites associadas ao anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), GM, podocitopatias em crianças e crioglobulinemia. Além disso, alguns estudos com nível de evidência mais fraco sugerem também benefício em alguns pacientes com nefrite lúpica, rejeição humoral em transplante renal e podocitopatias corticodependentes no adulto.¹⁵⁻

¹⁹ Apesar dos resultados promissores publicados recentemente, algumas

questões permanecem ainda sem respostas definitivas, como: qual a posologia ideal de indução para cada glomerulopatia, qual o momento ideal para o uso inicial da medicação e de doses subsequentes (terapia de indução e manutenção) e como deve ser o acompanhamento dos níveis das células marcadas com CD19, já que existem relatos de correlação da cinética dos linfócitos B pós-RTX e recidiva de doença.²⁰

Inicialmente, a posologia sugerida para todas as doenças glomerulares era a mesma que havia sido aplicada para linfoma não-Hodgkin, com infusões semanais de 375 mg/m² por 4 semanas. Por tratar-se de posologia pouco conveniente, foi testado posteriormente para artrite reumatoide a infusão de 2 doses de 1 g de RTX, com intervalo de 15 dias, com resposta satisfatória. Em 2007, Cravediet *al.* demonstraram, em uma coorte prospectiva, que 1 dose de 500 mg seria suficiente para alcançar depleção persistente de linfócitos B, com aparente resposta clínica para pacientes como GM e vantagens quanto ao custo e à praticidade da posologia.²¹ Em 2010, o primeiro estudo randomizado com RTX na nefrologia, o "RAVE trial", utilizou a posologia originalmente descrita para demonstrar o benefício da medicação nas vasculites ANCA-associadas.¹⁵ Posteriormente, diversos estudos de alto impacto foram publicados, mas com posologias diversas, mesmo quando relacionadas à mesma doença, como no caso da GM, com o "MENTOR trial" utilizando doses de 1 g quinzenais e o "GEMRITUX trial" com doses de 375 mg/m² nos dias 1 e 8 da indução.^{18,19,22,23}

Quanto à dose utilizada para indução em podocitopatias, também existe pouca concordância na literatura. Ruggenentiet *al.* publicaram, em 2014, seus resultados com coorte prospectiva, demonstrando que 1 dose de RTX de 375 mg/m² foi segura e eficiente em poupar corticoide e reduzir recidivas de doença em pacientes corticodependentes que estavam em remissão.²⁴ Estudos randomizados realizados em crianças e adolescentes mostraram que 2 a 4 doses de 375 mg/m² com intervalo semanal mantiveram os pacientes em remissão por mais tempo e com necessidade de menor dose cumulativa de corticoesteroides.²⁵⁻²⁷ A busca por evidências de que doses menores podem ser utilizadas para populações específicas é bastante estimulada, por tratar-se de medicação cara e pouco disponível, assim como para minimização de efeitos colaterais. A posologia ideal para o tratamento de manutenção vem sendo

também intensamente estudada, havendo dois caminhos possíveis no momento: intervalos fixos de 4 a 6 meses e novas doses guiados por marcadores laboratoriais (como CD19 e ANCA, por exemplo). Ainda faltam estudos comparativos de alto impacto em glomerulopatias primárias, mas estudo randomizado em vasculites ANCA-associadas mostrou eficiência similar quando comparou ambas as estratégias, porém com necessidade de menos doses quando guiado por CD19, apesar de ser um achado ainda não reproduzido por outros grupos.²⁸

Muitos dos dados relacionados aos efeitos colaterais são provenientes de estudos com doenças não relacionadas à nefrologia, como artrite reumatoide e linfoma, devido à vasta experiência prévia com essas doenças. Além disso, a grande diversidade de posologias estudadas e o uso associado a outros imunossupressores tornam a prevalência de cada efeito adverso bastante heterogênea. Em geral, as complicações mais comuns são as reações infusionais, o que é explicado pelo fato de tratar-se de molécula quimérica. Os sintomas variam desde *rash* e prurido até anafilaxia, podendo ocorrer reações alérgicas em até 25% das primeiras infusões e raramente com sintomas graves. Infecções virais e bacterianas são também complicações relatadas, principalmente nos 3 primeiros meses após a infusão, e até o momento sem evidência de aumento do risco comparado a outros imunossupressores ou mesmo a placebo, com algumas análises demonstrando maior segurança quando comparado a ciclofosfamida na GM.^{19,29-31}

Em relação a riscos específicos, o que está mais bem estabelecido é o de reativação da hepatite B, principalmente em pacientes com anti-HBs negativo e anti-HBc positivo, podendo chegar a até 9% de incidência.³⁰ As complicações infecciosas podem estar relacionadas à ocorrência de neutropenia grave, ocorrendo em <1% das infusões, e de hipogamaglobulinemia, que pode raramente ser persistente.²⁹

A carência de evidências robustas mostrando o benefício do RTX em algumas glomerulopatias primárias, em especial nas podocitopatias em adultos, e a falta de padronização tanto da posologia com que deve ser administrado, quanto da melhor forma de acompanhamento de resposta ao tratamento, são os principais fatores motivadores do presente estudo. Espera-

se que a análise do uso de tal medicação nos últimos anos no nosso serviço possibilite uma melhor compreensão de sua aplicabilidade nessa população.

Objetivos

2 OBJETIVOS

Em pacientes com glomerulopatias primárias que fizeram uso de pelo menos uma dose de RTX, foram objetivos do presente estudo:

2.1 Primários

- Avaliar resposta ao tratamento utilizando como indicadores após 3 e 6 meses da infusão de RTX:
 - Taxas de remissão completa e parcial da doença glomerular.
 - Redução da proteinúria e aumento da albumina sérica.

2.2 Secundários

- Identificar características clínicas e laboratoriais que se relacionaram à remissão da doença.
- Avaliar a segurança da infusão do RTX com descrição de eventos adversos no período de 12 meses após a infusão e possíveis fatores associados a esses.

Casuística e Métodos

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Casuística

Trata-se de estudo observacional, retrospectivo, do tipo coorte histórica, realizado em centro único. Os dados foram coletados através de revisão de prontuários de pacientes seguidos no Ambulatório de Glomerulonefrites da UNIFESP-EPM entre 1998 e janeiro de 2020, que fizeram uso de pelo menos uma dose de RTX durante o acompanhamento e que tinham diagnóstico de glomerulopatia primária. A indicação do uso da medicação foi avaliada individualmente de acordo com as condições clínicas do paciente, sem interferência dos pesquisadores.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFESP sob o número de parecer 3.496.678. Por tratar-se de estudo retrospectivo e observacional, esse comitê aceitou a solicitação de dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido.

3.1.1 Critérios de Inclusão

Os critérios de inclusão corresponderam a:

- Idade superior a 12 anos no momento da infusão.
- Disponibilidade do laudo da biópsia renal.
- Uso de pelo menos uma dose de RTX após início do acompanhamento no ambulatório.

3.1.2 Critérios de Exclusão

Os critérios de exclusão corresponderam a:

- Glomerulopatia secundária suspeita ou confirmada.
- Transplante renal prévio.

3.2 Métodos

Foi utilizado questionário próprio para a coleta dos dados e as variáveis incluíram características demográficas (idade, raça e gênero), assim como dados clínicos, como a presença de HAS e diabetes mellitus e a ocorrência de complicações, como infecções bacterianas e virais. Foram coletadas informações dos prontuários desde o início do acompanhamento do paciente no ambulatório até a última consulta realizada dentro do período de coleta dos dados (até janeiro de 2020).

Para a avaliação de resposta ao tratamento, as variáveis laboratoriais utilizadas foram as dosagens de proteína em urina de 24 horas e creatinina e albumina séricas até 3 meses antes da primeira infusão do RTX e 1 a 3 meses (T1) e 3 a 6 meses (T2) após a infusão. Foram estabelecidos esses intervalos de tempo devido a não se tratar de estudo prospectivo controlado, observando-se que havia variação na frequência das consultas de seguimento após a infusão. Quando disponíveis, foram avaliadas as contagens de linfócitos CD19 até 3 meses após a primeira infusão.

Para avaliação de eventos adversos, foi utilizado o período de 12 meses após a infusão ou, quando inferior a 12 meses, a data da última consulta registrada no prontuário, com descrição dos sintomas comumente correlacionados à administração do RTX registrados em prontuário, como *rash*, prurido, artralgia e dispneia. Cada evento infeccioso também foi contabilizado de acordo com o registro do diagnóstico em prontuário, como pneumonia e infecção urinária. Os mesmos eventos e sintomas também foram pesquisados 12 meses antes da infusão, como recurso para estabelecer uma eventual inferência de causalidade entre o uso da medicação e cada evento adverso, considerando a ausência de grupo controle no estudo.

Os exames laboratoriais avaliados já haviam sido coletados como parte da rotina do serviço e os tratamentos foram instituídos de acordo com a apresentação e evolução de cada caso, sendo os dados obtidos retrospectivamente.

No caso dos pacientes que fizeram uso da medicação em mais de um ciclo, os dados inseridos foram apenas referentes ao primeiro ciclo (cada um poderia ter recebido a infusão de 1 ou 2 doses, com intervalo de até 30 dias).

Quanto à classificação de acordo com a resposta ao uso de glicocorticoides, foi optado por dividir apenas em corticorresistente e corticossensível. Apesar de serem reconhecidos outros padrões de resposta, como corticodependência e recidivas frequentes em caso de sensibilidade ao corticoide, considerou-se mais adequado reduzir o número de grupos devido ao tamanho da amostra.

3.2.1 Definições de desfechos relacionados com a resposta terapêutica

Remissão completa: proteinúria $\leq 0,3$ g/24h com TFGe até 25% menor do que a função renal pré-infusão do RTX.

Remissão parcial: redução da proteinúria $> 50\%$ em relação à proteinúria pré-infusão e com valor absoluto $\leq 3,5$ g/24h, além de TFGe até 25% menor do que a função renal pré-infusão do RTX.

Remissão adaptada: aumento da albumina sérica $> 20\%$ ou $> 0,5$ g/dL comparado com a medida pré-infusão associado a redução $> 35\%$ na proteína em urina de 24h.

Os pacientes que não apresentaram nenhum dos critérios acima de resposta terapêutica foram considerados como refratários ao tratamento.

Todas as variáveis relacionadas com resposta terapêutica foram avaliadas em T1 e T2.

3.2.2 Protocolo de infusão

O RTX utilizado pelos pacientes do presente estudo apresenta-se em ampolas de 500 mg em 50 mL e é diluído em soro fisiológico para obtenção de uma concentração final da solução de 2 mg/mL. A infusão é realizada com paciente monitorizado e com bomba de infusão contínua, com velocidade de infusão inicial de 25 mL/h e aumento progressivo, a cada 30 minutos, com velocidade máxima final de 200 mL/h.

Durante a infusão, são anotados os sinais vitais a cada 15 minutos na primeira hora e a cada 30 minutos a partir de então, com orientação para comunicar a equipe médica se o paciente apresentar qualquer queixa ou alteração em sinais vitais. Trinta minutos antes da infusão são administrados

dipirona 1000 mg, difenidramina 50 mg e metilprednisolona 40mg, todos por via endovenosa, para reduzir a incidência de reações anafiláticas.

A dose utilizada para cada paciente varia de acordo com a doença e a área de superfície corpórea do paciente. Em pacientes com GM usualmente é utilizada a dose de 1000 mg no D1 e 1000 mg no D15 e, para aqueles com podocitopatias, 500 mg no D1 e 500 mg no D15 se área de superfície corpórea (ASC) < 1,65 m², 1000 mg no D1 e 500 mg no D15 se ASC > 1,65 m² e < 2,35 m² e 1000 mg no D1 e 1000 mg no D15 se ASC ≥ 2,35 m². O médico assistente responsável pelo tratamento tem autonomia de modificar a dose a depender de condições clínicas e disponibilidade de medicação.

Após a infusão da segunda dose ou de dose única, o paciente é orientado a procurar o ambulatório de glomerulopatias na semana seguinte para continuar o seguimento e para ser orientado quanto à contagem de linfócitos CD19, quando o teste se encontra disponível.

3.3 Análise Estatística

A análise estatística foi feita através de medidas-resumo: média, mediana, valores mínimo e máximo, desvio-padrão, frequências absoluta e relativa (porcentagem), além de gráficos de box plot, barras e linhas.

As análises inferenciais empregadas com o intuito de confirmar ou refutar evidências encontradas na análise descritiva foram correlação de Spearman, t-Student para amostras independentes, Mann Whitney, Qui-Quadrado de Pearson, Exato de Fisher ou sua extensão.³²⁻³⁴

Em todas as conclusões obtidas através das análises inferenciais, foi utilizado o nível de significância alfa igual a 5%. Os dados foram digitados em planilhas do Excel 2010 para Windows para o armazenamento das informações. As análises estatísticas foram realizadas com os programas estatísticos IBM-SPSS Statistics versão 24.

Resultados

4 RESULTADOS

Desde a primeira infusão do RTX em agosto de 2012 até o término da coleta de dados em janeiro de 2020, 48 pacientes com glomerulopatias primárias fizeram uso da medicação. Após excluir 3 pacientes, 1 por ausência do laudo da biópsia renal e 2 por registros de prontuário insatisfatórios antes da infusão, a amostra final do estudo foi de 45 pacientes.

A idade média dos pacientes no momento da infusão foi de 35,0 anos, e do início dos sintomas de 27,5 anos. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (62,2%) e 86,7% do total de pacientes recebeu 2 infusões de RTX, com dose total média de 676,2 mg/m². No momento da infusão, os pacientes tinham mediana de TFGe em 63,24 mL/min/1,73m², com creatinina sérica de 1,15 mg/dL. As medianas de proteinúria e de albumina sérica no mesmo momento foram de 6,27 g/24h e 3,0 g/dL, respectivamente (Tabela 1).

Antes da infusão do RTX, a maioria dos pacientes estava em uso de prednisona (57,8%) e 33,3% estavam em uso de ciclosporina, com 38,46% dos pacientes em uso de combinação de imunossupressores (corticoide com iCN ou com ciclofosfamida). A grande maioria dos pacientes estavam em uso de iSRAA (88,9%), com 22,5% desses usando associação de inibidor da enzima conversora de angiotensina com bloqueador do receptor de angiotensina, também conhecido como duplo bloqueio.

O diagnóstico histológico mais comum foi GESF (55,6%), seguido por DLM (26,7%) e GM (15,6%). Já em relação às comorbidades dos pacientes, a mais encontrada foi HAS, em 53,3%, seguida por diabetes, em 13,3%.

Tabela 1: Características clínicas e epidemiológicas dos 45 pacientes com glomerulopatias primárias pré-infusão do RTX.

sexo	feminino	17	
	masculino	28	
	total	45	
idade de início dos sintomas (anos)	N	44	
	média	27,50	
	mediana	28,00	
	mínimo	1,00	
	máximo	54,00	
	desvio-padrão	14,50	
idade na infusão do RTX (anos)	N	45	
	média	35,00	
	mediana	33,00	
	mínimo	17,00	
	máximo	61,00	
	desvio-padrão	11,80	
dose total de RTX (mg/m ²)	N	44	
	média	676,20	
	mediana	616,20	
	mínimo	261,80	
	máximo	1228,70	
	desvio-padrão	225,30	
número de infusões	1	6	13,30%
	2	39	86,70%
	total	45	100%
creatinina sérica (mg/dL)	N	45	
	pré-RTX média	1,35	
	mediana	1,15	
	mínimo	0,52	
	máximo	4,50	
	desvio-padrão	0,71	
TFGe(mL/min/1,73m ²)	N	45	
	pré-RTX média	63,96	
	mediana	63,24	
	mínimo	12,04	
	máximo	153,57	
	desvio-padrão	30,99	
albumina sérica (g/dL)	N	44	
	pré-RTX média	3,10	
	mediana	3,00	
	mínimo	1,30	
	máximo	5,00	
	desvio-padrão	1,00	

proteína urinária (g/24h) N	45	
média	8,43	
mediana	6,27	
mínimo	0,00	
máximo	33,50	
desvio-padrão	7,45	
tratamento pré-RTX		
ciclosporina	15	33,30%
(3 meses) prednisona	26	57,80%
ciclofosfamida	1	2,20%
micofenolato	5	11,10%
nenhum ISS	7	15,60%
ISRAA	40	88,90%
total	45	100%
comorbidades pré-RTX		
HAS	24	53,30%
DM	6	13,30%
total	45	100%
diagnóstico histopatológico		
GESF	25	55,60%
DLM	12	26,70%
GM	7	15,60%
GN prolif. mesangial	1	2,20%
total	45	100%

Abreviações: DLM, doença de lesões mínimas; DM, diabetes mellitus; GESF, glomeruloesclerose segmentar e focal; GM, glomerulopatia membranosa; GN prolif, glomerulonefrite proliferativa; HAS, hipertensão arterial sistêmica; iSRAA, inibidor do sistema renina-angiotensina-aldosterona; ISS, imunossupressor; RTX, rituximab; TFG_e, taxa de filtração glomerular estimada.

Entre 3 e 6 meses após a infusão de RTX, a mediana da creatinina sérica reduziu de 1,15 para 1,0 mg/dL, mas 10 pacientes (24,4%) apresentaram piora de função renal maior que 25%. A mediana da TFG_e aumentou de 63,2 para 72,4 mL/min/1,73m² e as medianas da albumina sérica e da proteinúria mostraram melhora, com variação de 3,0 para 3,3 g/dL e 6,27 para 4,82 g/24h, respectivamente. Em relação ao uso de imunossupressores nos primeiros meses após a infusão do RTX, a maioria fez uso de prednisona (57,8%), enquanto 22,2% tomaram ciclosporina e 37,8% não usaram qualquer outro imunossupressor nesse período. Quanto ao uso de iSRAA, 80% mantiveram o uso após a administração de RTX (Tabela 2).

Tabela 2: Características clínicas e epidemiológicas dos pacientes com glomerulopatias primárias 3 a 6 meses após infusão de RTX.

	sexo	feminino	15	35,71%
		masculino	27	64,29%
		total	42	100%
TFGe (mL/min/1,73m ²)	N		41	
	média		70,00	
	mediana		72,40	
	mínimo		15,26	
	máximo		160,41	
	desvio-padrão		36,63	
albumina sérica (g/dL)	N		41	
	média		3,30	
	mediana		3,30	
	mínimo		1,10	
	máximo		4,80	
	desvio-padrão		0,96	
proteína urinária (g/24h)	N		42	
	média		6,22	
	mediana		4,82	
	mínimo		0,00	
	máximo		31,90	
	desvio-padrão		6,69	
tratamento adjunto pós-RTX	ciclosporina		10	22,20%
	prednisona		26	57,80%
	nenhum ISS		17	37,80%
	iSRAA		36	80,00%

Abreviações: iSRAA, inibidor do sistema renina-angiotensina-aldosterona; ISS, imunossupressor; RTX, rituximab; TFGe, taxa de filtração glomerular estimada.

O evento adverso mais comum no período de até 1 ano após a infusão do RTX foi infecção, que ocorreu em 28,9% dos pacientes (2 casos foram contabilizados tanto em infecção viral como cutânea, por terem sido por herpes zoster), seguido por *rash* (6,7%) e artralgia (4,4%). Caracterizando um pouco melhor as infecções, os sítios mais comuns foram a pele e pulmão, com 4 casos cada (8,9% do total de pacientes) e trato urinário com 3 (6,7%). Os agentes bacterianos predominaram, sendo responsáveis por 9 casos (20,0% dos pacientes); 3 pacientes apresentaram infecções virais e não houve casos relatados de infecções fúngicas ou por micobactérias. Apenas um paciente apresentou leucopenia em até 12 meses da infusão. Não houve identificação de óbitos no período de seguimento dos pacientes. Dois (4,17%) pacientes

apresentaram piora progressiva da função renal, com início de terapia renal substitutiva 3 e 12 meses após a infusão (Tabela 3).

Tabela 3: Perfil de eventos adversos e outros até 1 ano após a infusão de RTX.

menor contagem de leucócitos séricos			
	(células/mm ³)	N	45
		média	7444
		mediana	7200
		mínimo	2700
		máximo	8350
		desvio-padrão	2432
complicações apresentadas até 12 meses			
	antes do RTX	pneumonia	3 6,70%
		infecção urinária	4 8,89%
		infecção cutânea	3 6,70%
		infecção viral	5 11,11%
		<i>rash</i>	0 0%
		artralgia	4 8,89%
		outras	5 11,11%
		nenhum	24 53,33%
eventos adversos e outros até 12 meses			
	após RTX	pneumonia	4 8,89%
		infecção urinária	3 6,70%
		infecção cutânea	4 8,89%
		infecção viral	3 6,70%
		<i>rash</i>	3 6,70%
		artralgia	2 4,44%
		início de hemodiálise	2 4,44%
		outros	4 8,89%
		nenhum	27 60,00%

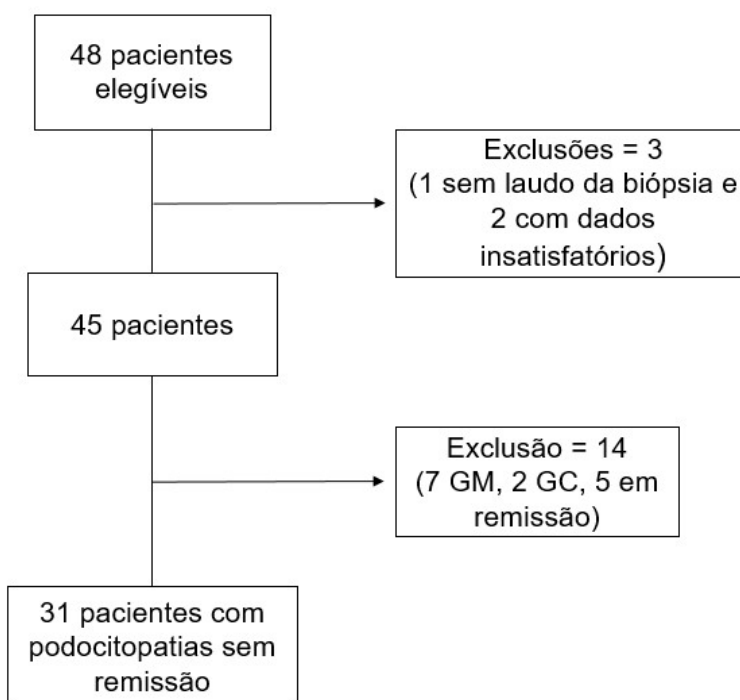
Abreviações: RTX, rituximab.

4.1 Grupo de Podocitopatias

Para tornar a população estudada mais homogênea, as análises seguintes serão referentes apenas aos pacientes que apresentavam podocitopatias (GESF, DLM e glomerulonefrite proliferativa mesangial) que não estavam em remissão completa, já que o RTX também foi utilizado em 5 casos frequentemente recidivantes que estavam em remissão como forma de minimizar exposição ao corticoide. Também foram excluídos da análise 2 pacientes com glomerulopatia colapsante, por tratar-se de variante das podocitopatias com prognóstico muito pior e com alta incidência de causas

secundárias, apesar de nos casos em questão não ter sido identificada qualquer etiologia. A **figura 1** ilustra a seleção de pacientes com podocitopatias do estudo.

Essa população foi composta por 31 pacientes, sendo 14 (45,2%) mulheres e 17 (54,8%) homens. No início dos sintomas, a idade média dos pacientes era de 24,8 anos, variando de 1 a 52 anos; enquanto que, na infusão, a idade média dos pacientes era de 32,9 anos, variando de 17 a 61 anos. Os primeiros sintomas apareceram antes dos 13 anos de idade em 16,1% dos pacientes e, em 32,3%, antes dos 21 anos. A maioria dos pacientes estava em uso de outro imunossupressor antes da infusão do RTX (87,1%), sendo os esquemas mais utilizados o uso isolado de ciclosporina (19,3%), prednisona isolada (19,3%) e a associação dos dois (16,1%). Apenas 9,7% dos pacientes não estavam em uso de iSRAA (Tabela 4).



Abreviações: GM, glomerulopatia membranosa; GC, glomerulopatiacólapsante.

Figura 1: Fluxograma que mostra a seleção de pacientes com podocitopatias do estudo.

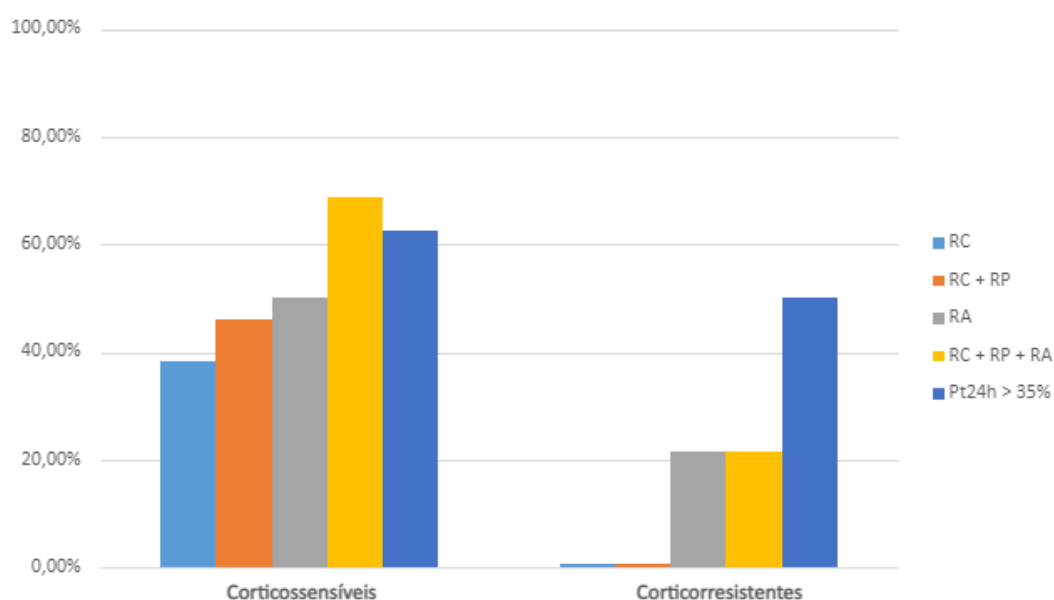
Tabela 4: Características gerais dos 31 pacientes com podocitopatias submetidos a tratamento com RTX.

sexo	feminino	14	45,20%
	masculino	17	54,80%
	Total	31	100%
peso (kg)	n	31	
	média	76,10	
	mediana	72,50	
	mínimo	45,00	
	máximo	133,00	
	desvio-padrão	19,50	
idade no início dos sintomas (anos)	n	30	
	média	24,80	
	mediana	26,50	
	mínimo	1,00	
	máximo	52,00	
	desvio-padrão	13,40	
tratamento pré-RTX (3 meses)	ciclosporina apenas	6	19,35%
	prednisona apenas	6	19,35%
	csa + pred	5	16,13%
	outros	4	12,90%
	nenhum ISS	4	12,90%
	iSRAA	28	90,32%
	Total	31	100%
tratamento adjunto pós-RTX	ciclosporina apenas	4	12,90%
	prednisona apenas	12	38,71%
	csa + pred	5	16,13%
	outros	3	9,68%
	nenhum ISS	7	22,58%
	iSRAA	25	80,65%
	Total	31	100%
resposta a corticoide	resistente	15	48,38%
	sensível	16	51,62%
	Total	31	100%

Abreviações: RTX, rituximab; csa, ciclosporina; pred, prednisona; ISS, imunossupressor; iSRAA, inibidor do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Após a infusão de RTX, foi observada taxa de remissão completa em T1 e T2 de 16,7% e 17,8%, respectivamente, enquanto a de remissão adaptada foi de 33,3% nos tempos analisados. Ao somarmos os pacientes que preencheram algum dos critérios de remissão, a taxa chega a 43,3%. Como

mostrado no **gráfico 1**, a taxa de remissão variou bastante quando se separou a população em 2 grupos de acordo com a resposta a corticoide. Em pacientes corticossensíveis, as taxas de remissão completa e adaptada em T2 foram de 38,5% e de 50,7%, respectivamente, subindo para 68,7% quando considerado que bastava o paciente preencher um critério de remissão. Nos pacientes corticorresistentes, as taxas de remissão completa e adaptada foram de 0,0% e de 21,4%, respectivamente. A Tabela 5 destaca algumas medidas-resumo de exames laboratoriais coletados, em momentos diferentes do acompanhamento desses pacientes.



Abreviações: PT24H>35%, redução da proteinúria de 24h em > 35%; RA, remissão adaptada; RC, remissão completa; RP, remissão parcial.

Gráfico 1: Proporção de remissão completa, parcial + completa, adaptada, e de redução da proteinúria de 24h >35% em T2 de acordo com a sensibilidade ao corticoide.

Tabela 5: Medidas-resumo dos exames laboratoriais realizados nos pacientes com podocitopatias tratados com RTX e variações de proteinúria de 24h e albumina sérica ao longo do tempo.

	n	média	mediana	mínimo	máximo	desvio-padrão
TFGe (ml/min/1,73m ²)	31	74,52	72,18	16,32	137,79	32,27
creatinina pré-infusão (mg/dL)	31	1,34	1,15	0,52	4,50	0,76
proteinúria pré-infusão (g/24h)	31	7,95	6,27	0,39	22,00	6,20
dose total RTX (mg/m ²)	31	663,77	607,97	261,81	1228,66	234,56
proteinúria em T1 (g/24h)	30	6,45	6,65	0,00	16,24	4,94
taxa de redução da proteinúria em T1 (g/24h)	30	1,57	0,60	-8,60	18,01	5,45
proteinúria em T2 (g/24h)	28	5,95	5,24	0,00	31,90	6,13
taxa de redução de proteinúria em T2 (g/24h)	28	2,34	1,18	26,02	18,89	7,66
albumina sérica pré-infusão (g/dL)	30	3,05	2,95	1,30	5,00	1,00
albumina em T1 (g/dL)	29	3,12	3,20	1,50	4,70	0,97
taxa de aumento da albumina em T1 (g/dL)	29	0,07	0,00	-1,30	2,30	0,78
albumina em T2 (g/dL)	27	3,29	3,30	1,10	4,80	0,94
taxa de aumento da albumina em T2 (g/dL)	27	0,27	0,20	-1,80	2,50	0,82
CD19 (cel/mm ³)	11	28,97	0,19	0,00	302,00	90,62

Abreviações: RTX, rituximab; TFGe, taxa de filtração glomerular estimada.

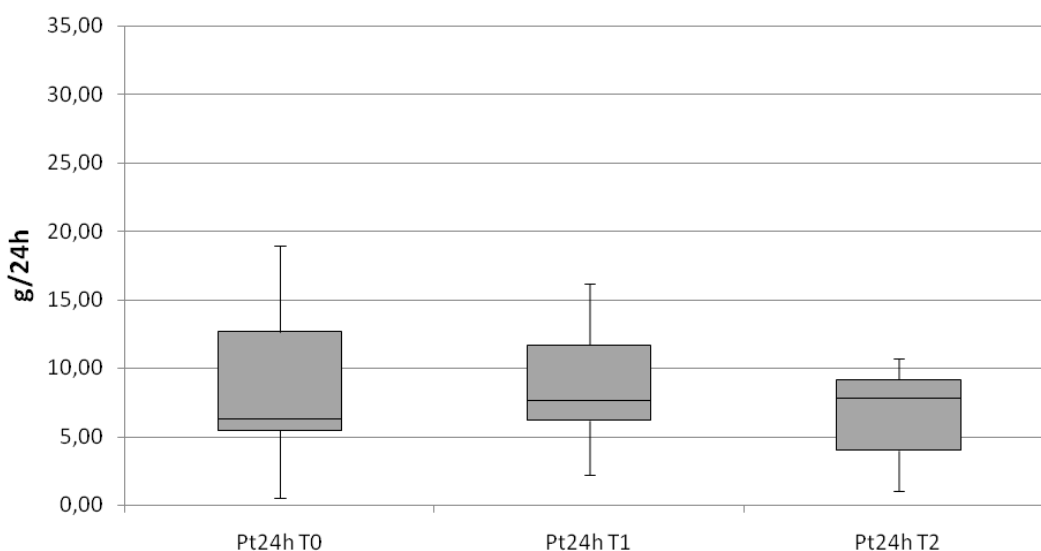
Desfechos como taxa de redução da proteinúria de 24h e aumento da albumina sérica em T1 e T2, remissão parcial, completa e adaptada em T1 e T2 e proporção de redução de proteinúria > 35%, foram comparados com características clínicas como dose de RTX utilizada, TFGe, proteinúria de 24h pré-infusão de RTX e diagnóstico histopatológico (ver Tabelas 6 a 13 e Gráficos 2 a 8):

- o uso prévio de ciclosporina (p=0,002), HAS (p=0,015) e resistência à corticoide (p=0,002) foram mais frequentes no grupo sem remissão parcial ou completa em T2 (ver Tabela 8).
- resistência à corticoide (p=0,049) foi mais frequente no grupo sem redução de proteinúria > 35% em T2 (ver Tabela 10).
- os níveis de proteinúria de 24h pré-infusão de RTX (p=0,019) foram maiores no grupo com remissão adaptada em T2, enquanto que a

albumina sérica pré-infusão de RTX ($p=0,020$) foi menor neste mesmo grupo (ver Tabela 11).

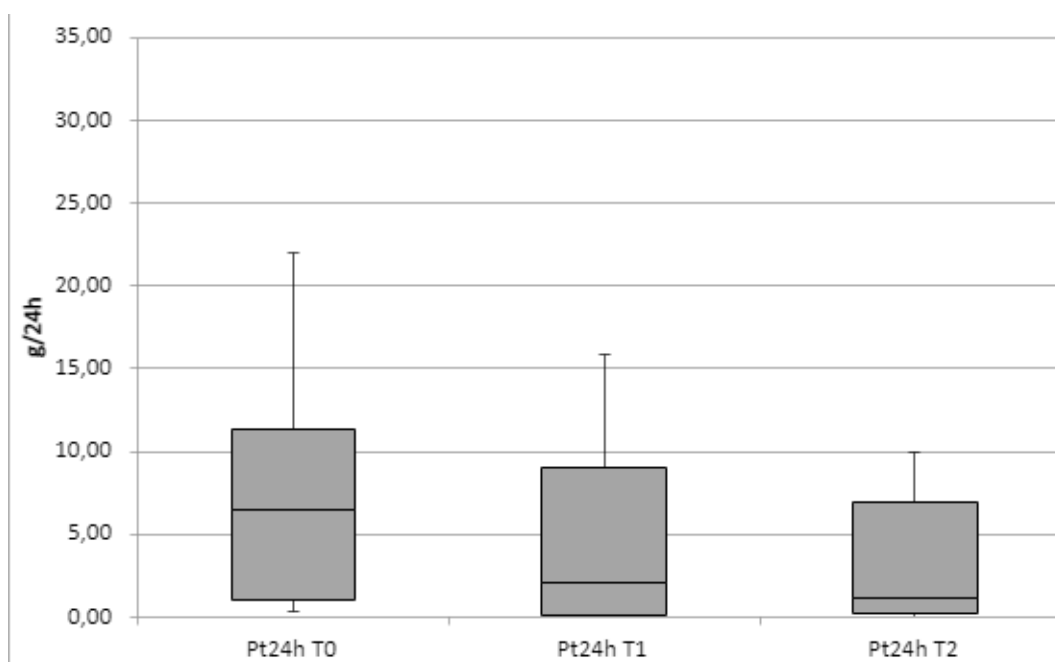
- os níveis de proteinúria de 24h pré-infusão de RTX se relacionaram de maneira crescente com a remissão adaptada tanto em T1 quanto T2 (respectivamente, $p=0,016$ e $p=0,001$) (ver Tabela 13).
- os níveis de albumina sérica pré-infusão de RTX se relacionaram de maneira decrescente com remissão adaptada tanto em T1 quanto T2 (respectivamente, $p=0,006$ e $p=0,001$) (ver Tabela 13).
- Na curva ROC, o nível de albumina sérica em T0 de 2,85 g/dL apresentou o melhor valor de área sob a curva (0,77), com sensibilidade de 0,80 e especificidade de 0,85 para prever remissão adaptada em T2 (ver Gráfico 8).

Por fim, vale destacar que não foi possível evidenciar relação estatisticamente significativa nos demais cruzamentos entre as variáveis.



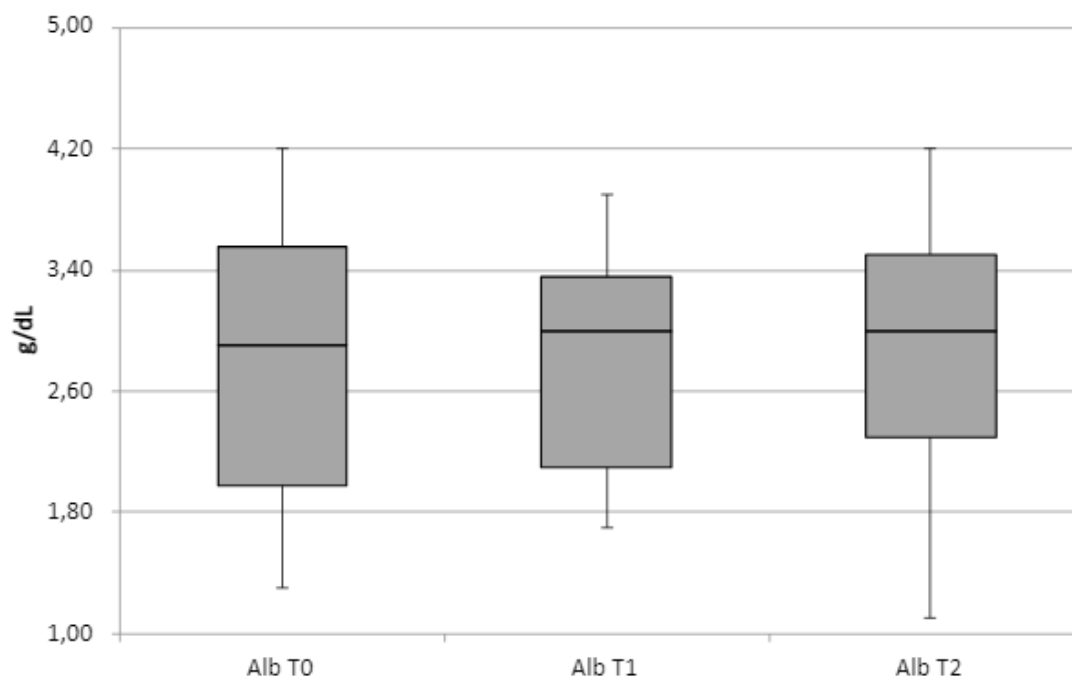
Abreviações: Pt24h, proteinúria de 24h.

Gráfico 2: Boxplot dos níveis de proteinúria (g/24h) dos pacientes com podocitopatias corticorresistentes em T0, T1 e T2.



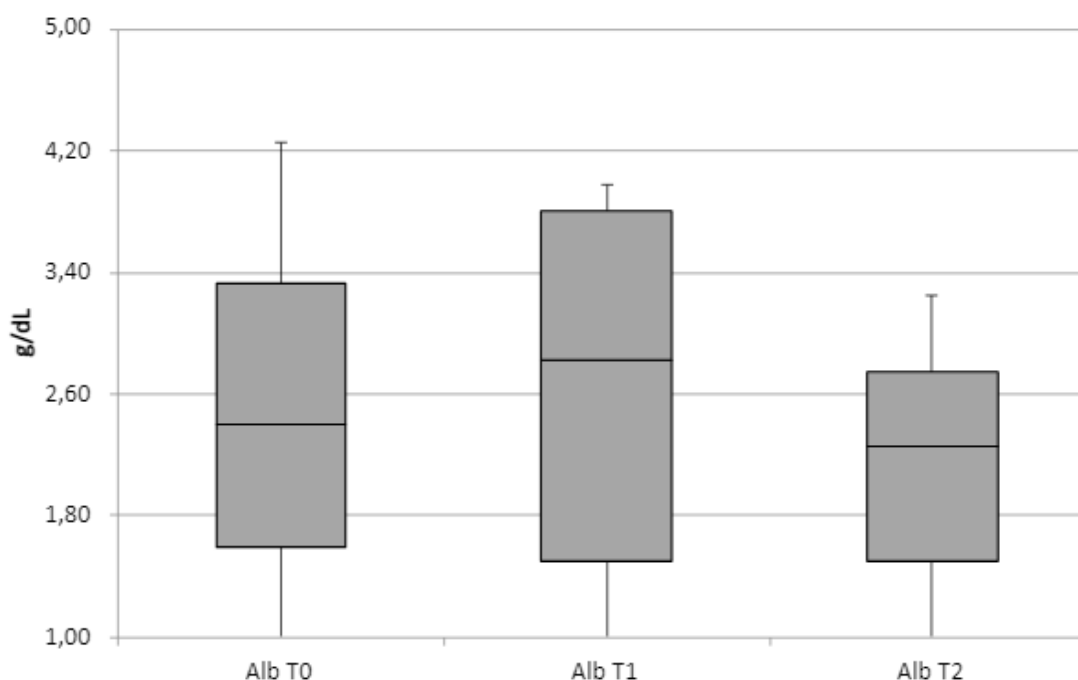
Abreviações: Pt24h, proteinúria de 24h.

Gráfico 3: Boxplot dos níveis de proteinúria (g/24h) dos pacientes com podocitopatias corticossensíveis em T0, T1 e T2.



Abreviações: Alb, albumina sérica.

Gráfico 4: Boxplot dos níveis de albumina sérica (g/dL) dos pacientes com podocitopatiascorticorresistentes em T0, T1 e T2.



Abreviações: Alb, albumina sérica.

Gráfico 5: Boxplot dos níveis de albumina sérica (g/dL) dos pacientes com podocitopatias corticossensíveis em T0, T1 e T2.

Tabela 6: Estimativa do coeficiente de correlação de Spearman (s) entre taxa de redução da proteinúria de 24h em T1 e T2 com relação à dose de RTX, idade no início dos sintomas e parâmetros laboratoriais, em pacientes com podocitopatias.

		taxa de redução de proteinúria em T1	taxa de redução de proteinúria em T2
dose total de RTX	s	-0,016	-0,117
	p	0,934	0,560
	n	30	27
idade no início dos sintomas (anos)	s	0,103	0,003
	p	0,596	0,989
	n	29	28
TFGe	s	0,142	0,127
	p	0,454	0,520
	n	30	28
proteinúria pré-infusão	s	-0,051	-0,294
	p	0,791	0,128
	n	30	28
albumina sérica pré-infusão	s	-0,078	0,224
	p	0,689	0,262
	n	29	27
CD19	s	-0,123	-0,252
	p	0,735	0,482
	n	10	10

Abreviações: RTX, rituximab; TFGe, taxa de filtração glomerular estimada.

Tabela 7: Medidas-resumo de dose, idade no início dos sintomas e parâmetros laboratoriais, segundo remissão parcial ou completa em T2, em podocitopatias.

remissão parcial ou completa		dose/m ²	idade no início dos sintomas (anos)	TFGe	proteinúria pré-infusão	albumina sérica pré-infusão	CD19
sem (0)	n	23	22	23	23	22	7
	média	643,23	25,18	73,47	8,50	2,84	43,72
	mediana	567,08	24,50	72,18	6,72	2,90	0,00
	mínimo	261,81	1,00	30,05	0,49	1,30	0,00
	máximo	1093,85	52,00	128,44	21,00	4,30	302,00
	desvio-padrão	216,40	15,11	28,80	5,29	0,92	113,90
com (1)	n	8	8	8	8	8	4
	média	722,81	23,75	77,52	6,40	3,63	3,16
	mediana	635,39	28,00	77,61	1,02	3,90	0,55
	mínimo	325,25	11,00	16,32	0,39	2,30	0,00
	máximo	1228,66	31,00	137,79	22,00	5,00	11,53
	desvio-padrão	301,85	7,70	42,92	8,56	1,04	5,60
Total	n	31	30	31	31	30	11
	média	663,77	24,80	74,52	7,95	3,05	28,97
	mediana	607,97	26,50	72,18	6,27	2,95	0,19
	mínimo	261,81	1,00	16,32	0,39	1,30	0,00
	máximo	1228,66	52,00	137,79	22,00	5,00	302,00
	desvio-padrão	238,44	13,42	32,27	6,20	1,00	90,62
	p	0,425 ^a	0,673 ^b	0,765 ^a	0,176 ^b	0,054 ^a	0,692 ^b

^at-Student para amostras independentes, ^bMann-Whitney

Abreviações: RTX, rituximab; TFGe, taxa de filtração glomerular estimada.

Tabela 8: Distribuição do uso prévio de ciclosporina nos últimos 3 meses, hipertensão arterial sistêmica, diagnóstico histopatológico, idade, contagem de linfócitos CD19 e resposta a corticoide, segundo remissão parcial ou completa em T2, em pacientes com podocitopatias.

		remissão parcial ou completa				Total	p	
		sem (0)		com (1)				
uso prévio de ciclosporina	não	1	16,70%	5	83,30%	6	100%	0,002 ^c
	sim	22	88,00%	3	12,00%	25	100%	
	Total	23	74,20%	8	25,80%	31	100%	
hipertensão arterial sistêmica	não	8	53,30%	7	46,70%	15	100%	0,015 ^c
	sim	15	93,80%	1	6,30%	16	100%	
	Total	23	74,20%	8	25,80%	31	100%	
diagnóstico histopatológico	GESF	18	85,70%	3	14,30%	21	100%	0,063 ^c
	DLM	5	55,60%	4	44,40%	9	100%	
	Gn prolif. mesangial	-	-	1	100%	1	100%	
	Total	23	74,20%	8	25,80%	31	100%	
idade	≥12 anos	19	73,10%	7	26,90%	26	100%	>0,999 ^c
	<12 anos	4	80,00%	1	20,00%	5	100%	
	Total	23	74,20%	8	25,80%	31	100%	
CD19	≥ 5 cel/mm ³	1	50,00%	1	50,00%	2	100%	>0,999 ^c
	< 5 cel/mm ³	6	66,70%	3	33,30%	9	100%	
	Total	7	63,60%	4	36,40%	11	100%	
resposta a corticoide	resistente	15	100%	-	-	15	100%	>0,002 ^c
	sensível	8	50,00%	8	50,00%	16	100%	
	Total	23	74,20%	8	25,80%	31	100%	

^cExato de Fisher ou sua extensão

Abreviações: DLM, doença de lesões mínimas; GESF, glomeruloesclerose segmentar e focal; GN prolif, glomerulonefrite proliferativa.

Tabela 9: Medidas-resumo da dose total de RTX, idade no início dos sintomas e parâmetros laboratoriais, segundo redução de proteinúria > 35% em T2, em pacientes com podocitopatias.

redução de proteinúria > 35%		dose	idade no início dos sintomas (anos)	TFGe	proteinúria pré-infusão	albumina sérica pré-infusão	CD19
sem (0)	n	15	15	15	15	14	6
	média	655,65	23,87	77,48	5,89	3,16	50,82
	mediana	607,97	21,00	72,18	5,88	3,15	0,00
	mínimo	261,81	1,00	32,23	0,49	1,60	0,00
	máximo	1050,90	52,00	128,44	10,30	4,20	302,00
	desvio-padrão	223,05	16,48	33,09	2,42	0,71	123,06
com (1)	n	16	15	16	16	16	5
	média	671,38	25,73	71,74	9,89	2,95	2,74
	mediana	585,03	28,00	71,85	10,80	2,70	0,90
	mínimo	325,25	9,00	16,32	0,39	1,30	0,00
	máximo	1228,66	41,00	137,79	22,00	5,00	11,53
	desvio-padrão	259,12	9,98	32,31	7,95	1,21	4,93
Total	n	31	30	31	31	30	11
	média	663,77	24,80	74,52	7,95	3,05	28,97
	mediana	607,97	26,50	72,18	6,27	2,95	0,19
	mínimo	261,81	1,00	16,32	0,39	1,30	0,00
	máximo	1228,66	52,00	137,79	22,00	5,00	302,00
	desvio-padrão	238,44	13,42	32,27	6,20	1,00	90,62
	p	0,635 ^b	0,711 ^a	0,629 ^a	0,206 ^b	0,567 ^a	0,444 ^b

^at-Student para amostras independentes, ^bMann-Whitney

Abreviações: RTX, rituximab; TFGe, taxa de filtração glomerular estimada.

Tabela 10: Distribuição do uso prévio de ciclosporina nos últimos 3 meses, hipertensão arterial sistêmica, diagnóstico patológico, idade, CD19 e resposta a corticoide, segundo redução de proteinúria > 35% em T2, em pacientes com podocitopatia.

		redução de proteinúria > 35%				Total	p	
		sem (0)		com (1)				
uso prévio de ciclosporina	não	1	16,70%	5	83,30%	6	100%	0,172 ^c
	sim	14	56,00%	11	44,00%	25	100%	
	Total	15	48,40%	16	51,60%	31	100%	
hipertensão arterial sistêmica	não	5	33,30%	10	66,70%	15	100%	0,104 ^d
	sim	10	62,50%	6	37,50%	16	100%	
	Total	15	48,40%	16	51,60%	31	100%	
diagnóstico histopatológico	GESF	10	47,60%	11	52,40%	21	100%	>0,999 ^c
	DLM	5	55,60%	4	44,40%	9	100%	
	Gnprolif. mesangial	-	-	1	100%	1	100%	
	Total	15	48,40%	16	51,60%	31	100%	
idade	>12 anos	12	46,20%	14	53,80%	26	100%	0,654 ^c
	<12 anos	3	60,00%	2	40,00%	5	100%	
	Total	15	48,40%	16	51,60%	31	100%	
CD19	>5 cel/mm ³	1	50,00%	1	50,00%	2	100%	>0,999 ^c
	<5 cel/mm ³	5	55,60%	4	44,40%	9	100%	
	Total	6	54,50%	5	45,50%	11	100%	
resposta a corticoide	resistente	10	66,70%	5	33,30%	15	100%	0,049 ^d
	sensível	5	31,30%	11	68,80%	16	100%	
	Total	15	48,40%	16	51,60%	31	100%	

^cExato de Fisher ou sua extensão, ^dQui-Quadrado de Pearson

Abreviações: Cel, células; DLM, doença de lesões mínimas; GESF, glomeruloesclerose segmentar e focal; GN prolif, glomerulonefrite proliferativa.

Tabela 11: Medidas-resumo de dose total de RTX, idade no início dos sintomas, TFGe, proteinúria de 24h pré-infusão de RTX, albumina sérica pré-infusão de RTX e contagem de linfócitos CD19, segundo remissão adaptada em T2, em podocitopatias.

remissão adaptada		dose/m ²	idade no início dos sintomas (anos)	TFGe	proteinúria pré-infusão	albumina pré-infusão	CD19
sem (0)	n	20	20	20	20	20	6
	média	654,10	24,05	80,14	5,68	3,34	50,82
	mediana	617,86	26,50	77,28	5,68	3,25	0,00
	mínimo	261,81	1,00	32,23	0,39	1,60	0,00
	máximo	1093,85	43,00	128,92	15,00	5,00	302,00
	desvio-padrão	226,76	13,06	31,26	4,02	0,93	123,06
com (1)	n	10	9	10	10	10	4
	média	693,03	23,44	63,50	12,66	2,46	3,43
	mediana	593,10	20,00	60,71	13,93	2,40	0,99
	mínimo	325,25	9,00	16,32	0,78	1,30	0,19
	máximo	1228,66	41,00	137,79	22,00	4,00	11,53
	desvio-padrão	280,55	12,32	34,67	7,60	0,90	5,42
Total	n	30	29	30	30	30	10
	média	667,08	23,86	74,59	8,01	3,05	31,86
	mediana	617,86	25,00	71,96	6,42	2,95	0,55
	mínimo	261,81	1,00	16,32	0,39	1,30	0,00
	máximo	1228,66	43,00	137,79	22,00	5,00	302,00
	desvio-padrão	241,79	12,62	32,82	6,30	1,00	94,98
	p	0,685 ^a	0,907 ^a	0,195 ^a	0,019 ^a	0,020 ^a	0,271 ^b

^at-Student para amostras independentes, ^bMann-Whitney

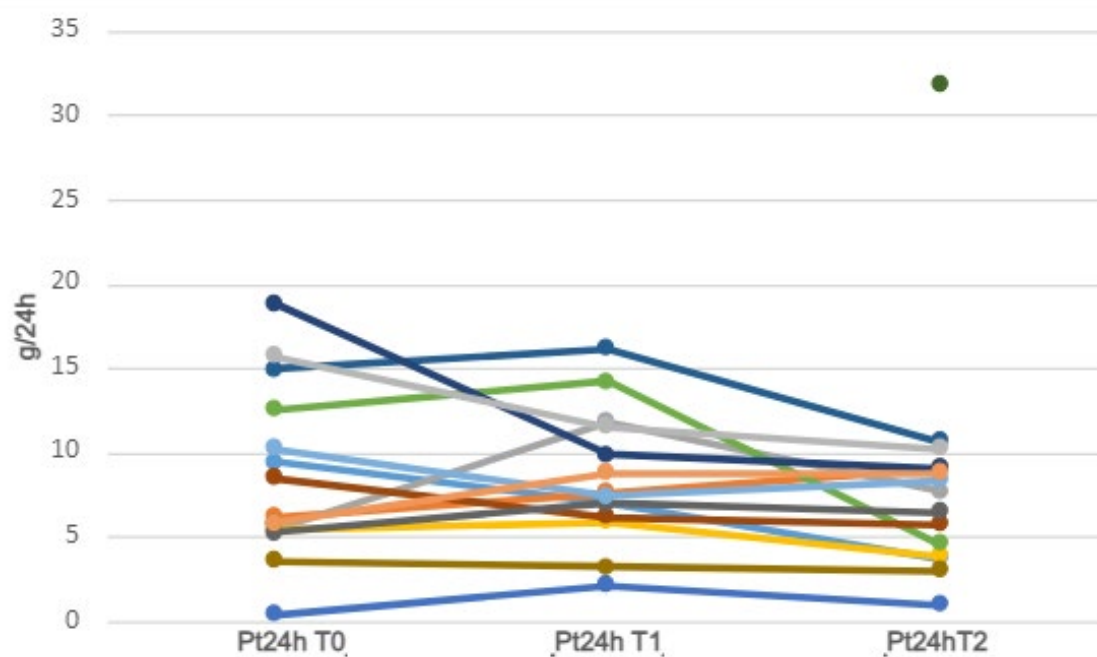
Abreviações: RTX, rituximab; TFGe, taxa de filtração glomerular estimada.

Tabela 12: Distribuição do uso prévio de ciclosporina nos últimos 3 meses, hipertensão arterial sistêmica, diagnóstico histopatológico, idade, contagem de linfócitos CD19 e resposta a corticoide, segundo remissão adaptada em T2, em podocitopatias.

		remissão adaptada				Total	p	
		sem (0)		com (1)				
uso prévio de ciclosporina	não	4	66,70%	2	33,30%	6	100,00%	>0,999 ^c
	sim	16	66,70%	8	33,30%	24	100,00%	
	Total	20	66,70%	10	33,30%	30	100,00%	
hipertensão arterial sistêmica	não	9	60,00%	6	40,00%	15	100,00%	0,439 ^d
	sim	11	73,30%	4	26,70%	15	100,00%	
	Total	20	66,70%	10	33,30%	30	100,00%	
diagnóstico histopatológico	GESF	13	61,90%	8	38,10%	21	100,00%	0,179 ^c
	DLM	7	87,50%	1	12,50%	8	100,00%	
	Gnprolif. mesangial	-	-	1	100,00%	1	100,00%	
	Total	20	66,70%	10	33,30%	30	100,00%	
idade	>12 anos	17	68,00%	8	32,00%	25	100,00%	>0,999 ^c
	<12 anos	3	60,00%	2	40,00%	5	100,00%	
	Total	20	66,70%	10	33,30%	30	100,00%	
CD19	>5 cel/mm ³	1	50,00%	1	50,00%	2	100,00%	>0,999 ^c
	<5 cel/mm ³	5	62,50%	3	37,50%	8	100,00%	
	Total	6	60,00%	4	40,00%	10	100,00%	
resposta a corticoide	resistente	11	78,60%	3	21,40%	14	100,00%	>0,260 ^c
	sensível	9	56,30%	7	43,80%	16	100,00%	
	Total	20	66,70%	10	33,30%	30	100,00%	

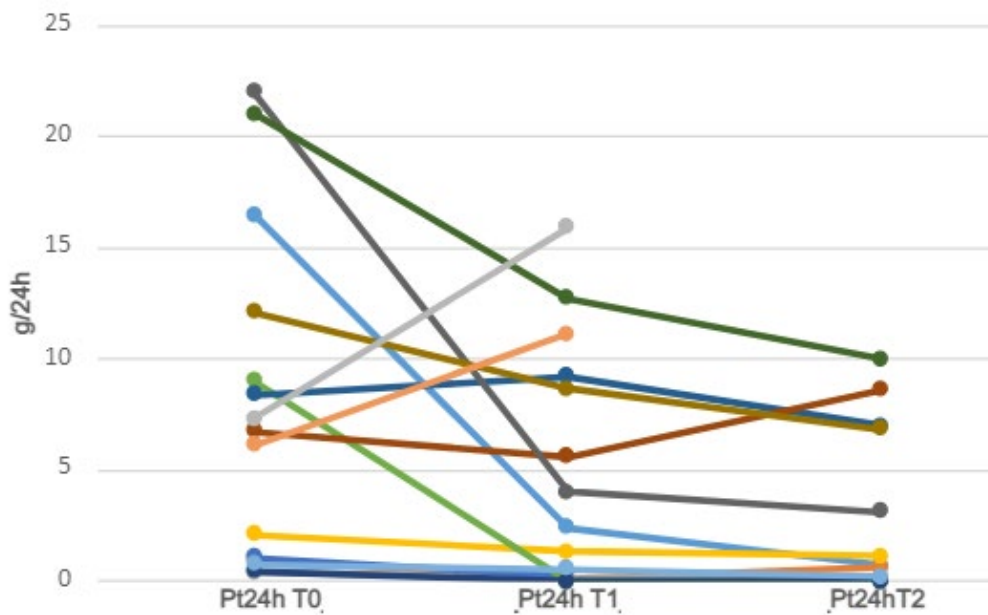
^cExato de Fisher ou sua extensão, ^dQui-Quadrado de Pearson

Abreviações: DLM, doença de lesões mínimas; GESF, glomeruloesclerose segmentar e focal; GN prolif, glomerulonefrite proliferativa.



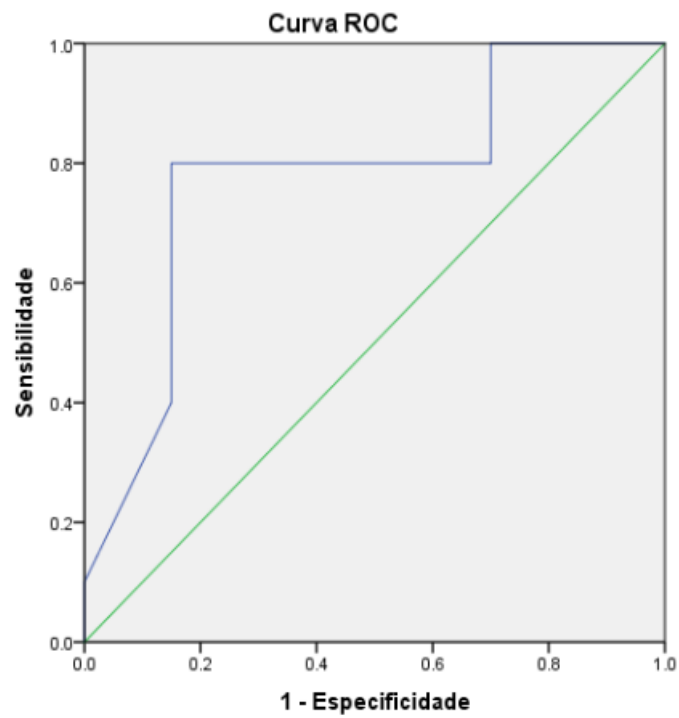
Abreviações: Pt24h, proteinúria de 24h.

Gráfico 6: Evolução da proteinúria de 24h em T0, T1 e T2 em pacientes com podocitopatias corticorresistentes.



Abreviações: Pt24h, proteinúria de 24h.

Gráfico 7: Evolução da proteinúria de 24h em T0, T1 e T2 em pacientes com podocitopatias corticossensíveis.



Os segmentos diagonais são produzidos por empates.

Gráfico 8: Área sob a curva ROC para albumina sérica pré-infusão e chance de remissão adaptada em T2.

Tabela 13: Estimativa do coeficiente de correlação de Spearman (s) entre a taxa de aumento da albumina sérica em T1 e em T2 com relação à dose total de RTX, idade no início dos sintomas e parâmetros laboratoriais em podocitopatias.

		taxa de aumento de albumina em T1	taxa de aumento de albumina em T2
dose/m ²	s	0,080	0,242
	p	0,673	0,197
	n	30	30
idade no início dos sintomas (anos)	s	0,028	0,130
	p	0,887	0,501
	n	29	29
TFGe	s	-0,179	-0,182
	p	0,344	0,336
	n	30	30
proteinúria pré-infusão	s	0,438	0,573
	p	0,016	0,001
	n	30	30
albumina sérica pré-infusão	s	-0,489	-0,594
	p	0,006	0,001
	n	30	30
CD19	s	-0,069	-0,069
	p	0,850	0,850
	n	10	10

Abreviações: RTX, rituximab; TFGe, taxa de filtração glomerular estimada.

Discussão

5 DISCUSSÃO

O principal objetivo do tratamento das doenças glomerulares é evitar ou retardar a progressão para DRET, além de minimizar complicações agudas, como trombozes, desnutrição e dislipidemia. Na GESF, por exemplo, a taxa de progressão para os estágios finais da DRC é de aproximadamente 50% em 6 a 8 anos, especialmente nos pacientes com síndrome nefrótica grave, com proteinúria > 10,0 g/dia, e naqueles que não são responsivos a corticoide (por volta de 50% dos pacientes), para os quais a taxa de sobrevivência fora de diálise em 10 anos chega a 30%.³⁵⁻³⁷ Por outro lado, na DLM a taxa inicial de resposta terapêutica é > 75% e é raro haver evolução para DRET; porém até 80% dos pacientes apresentam recidiva durante a vida e até 30% são considerados frequentemente recidivantes (≥ 2 recidivas em < 6 meses ou ≥ 4 em 12 meses). A predileção por acometer pacientes jovens torna a alta exposição a doses cumulativas de imunossupressores um grave problema, e muitos estudos vêm procurando estratégias para minimizá-lo.^{24,38,39}

Por muitos anos, o tratamento imunossupressor nas glomerulopatias foi baseado em esquemas terapêuticos nos quais os glicocorticoides eram a medicação principal, quando não a única. Nas últimas décadas, outras opções apareceram para compor o arsenal de tratamento, com o objetivo de aumentar a segurança, mantendo ou melhorando a eficácia. Apesar de algumas mudanças já estarem bem estabelecidas, como o uso de RTX na GM e a possibilidade de início de tratamento com iCN na DLM,⁴⁰ o corticoide ainda é figura central no tratamento da maioria das glomerulopatias primárias, sendo a opção de primeira linha nas podocitopatias e na GNMP idiopática, e é a medicação associada à ciclofosfamida no caso do protocolo modificado de Ponticelli, utilizado para GM.^{19,23} Na NlgA, também é opção de primeira linha em casos mais graves, que se apresentam com síndrome nefrótica ou perda progressiva da função renal, apesar de serem observados dados conflitantes nos estudos randomizados já publicados.^{41,42}

Minimizar os efeitos colaterais dos glicocorticoides ainda é um dos grandes desafios a serem enfrentados pelos nefrologistas ao tratar as glomerulopatias. Muitos dos eventos adversos, como osteoporose, fratura de

quadril, diabetes, glaucoma, catarata e infecções têm grande impacto na qualidade de vida, estando relacionados com a maior parte dos danos irreversíveis presentes nos pacientes com histórico de glomerulopatias. Minimizar a dose cumulativa de glicocorticoides tem efeito benéfico comprovado para reduzir complicações de forma geral, inclusive sem comprometimento na taxa de resposta em diversas doenças, como já descrito especialmente em nefrite lúpica, vasculite de pequenos vasos e transplante renal.⁴³⁻⁴⁵ Por isso, testar estratégias que permitam diminuir a exposição ao corticoide vem sendo uma das prioridades dos pesquisadores na área de glomerulopatias.

Com esse objetivo, o uso de RTX está sendo bastante estudado na nefrologia. A sua indicação mais frequente em glomerulopatias varia bastante, provavelmente devido a características próprias de cada serviço, com casos em que seu uso predomina em GM e outros em nefrite lúpica (apesar da evidência fraca de benefício no lúpus grave).^{46,47} Nas glomerulopatias primárias, a indicação com maior grau de evidência é na GM, com estudos randomizados demonstrando eficiência e bom perfil de segurança.^{19,23}

No presente estudo, 55,6% dos pacientes com glomerulopatias primárias que utilizaram RTX tinham diagnóstico de GESF, 26,7% de DLM e apenas 15,6% de GM. Devido à limitada disponibilidade e ao elevado custo da medicação, reservamos o uso do RTX para situações em que o tratamento de primeira linha não determina resposta adequada ou se associa a risco elevado de efeitos colaterais relacionados aos imunossupressores mais disponíveis e aceitos como primeiras opções em cada caso, como nos pacientes com GESF frequentemente recidivante ou com corticodependência.

Nossos resultados demonstram que o RTX é uma boa opção terapêutica no tratamento das glomerulopatias primárias, com taxa de remissão parcial ou completa de 25,8% no grupo de podocitopatias que estavam com proteinúria > 300 mg/24h no momento da infusão, mas com grande diferença de resposta quando subdivididos em corticorresistentes e corticossensíveis, com taxas de remissão de 0,0% e de 50,0%, respectivamente. É descrita uma taxa de resposta bastante variável nas podocitopatias, com meta-análise recente mostrando taxa de remissão completa de 42,9%, e de 53,6% quando somada a casos de remissão parcial; apesar de ser importante ponderar que em tal meta-

análise foram incluídos também estudos com crianças e, em sua maioria, com pacientes corticodependentes ou sensíveis.⁴⁸

Em relação a outros indícios de resposta terapêutica, no presente estudo, após o uso de RTX, a média da proteinúria caiu de 7,95 g/24h pré-infusão para 6,45 e 5,95 g/24h em T1 e T2, respectivamente, enquanto a albumina sérica subiu de 3,05 para 3,12 e 3,29, também em 3 e 6 meses, respectivamente. A taxa de redução > 35% da proteinúria de 24h foi de 51,6% e a de remissão adaptada foi de 33,3% em T2.

Vale destacar que critérios alternativos de resposta terapêutica, como esse último adotado por nós, vêm sendo estudados em diversas glomerulopatias. Historicamente, a melhora da proteinúria é utilizada como desfecho devido a não ser viável manter estudos randomizados muito longos, que seriam necessários para observar uma piora significativa da função renal em doenças que se apresentam com padrão proteinúrico e não proliferativo (como as podocitopatias e a GM), sendo considerado como um marcador substituto de desfechos. Entretanto, mesmo pacientes que não alcançam índices de proteinúria tão baixos quanto 300 ou 500 mg/24h também apresentam muitas vezes prognóstico favorável.⁴⁹ Algumas das modificações de definição propostas em outros estudos para remissão são cortes alternativos da redução e do valor absoluto de proteinúria em 24h (< 1,5 g com redução > 40%, ou valor absoluto < 0,8 g após 1 ano da indução) e a incorporação da normalização da albumina sérica como parâmetro necessário para considerar-se que ocorreu uma boa resposta.⁵⁰⁻⁵² Inclusive, dois dos grandes estudos randomizados publicados recentemente em GM utilizaram critérios alternativos de resposta, o “MENTOR Trial” utilizou o mesmo critério adotado aqui por nós para remissão completa, mas adicionando a necessidade de atingir-se albumina sérica > 3,5 g/dL, e o “GEMRITUX Trial” considerou como desfecho composto o aumento da albumina sérica em 30% associado à redução da proteinúria em > 50% em 6 meses.^{19,23} Em podocitopatias, outros autores usaram o conceito de remissão incompleta, quando há redução > 50% da proteinúria, mas que se mantém na faixa nefrótica.⁵³

Infelizmente, existe uma escassez de estudos de alto impacto com RTX e podocitopatias em adultos, o que estimulou nosso grupo a tentar contribuir com a produção de dados nessa população, o que poderia gerar novas

hipóteses e eventualmente mais estudos randomizados. Apesar de, por um lado, a existência de poucos estudos dificultar comparações com a nossa população, por outro fortalece a importância da nossa pesquisa, uma vez que quanto mais informações de qualidade existirem, maior a chance de alcançarmos um adequado entendimento sobre o uso do RTX em podocitopatias. Já em crianças, existem boas evidências dos benefícios do RTX, com diversos estudos randomizados que demonstraram eficácia e segurança, especialmente em pacientes classificados como corticodependentes ou com recidivas frequentes, sendo por isso comum que citeamos estudos na pediatria como referência para comparação com nossos resultados.^{26,27}

Quanto ao perfil demográfico encontrado no nosso estudo, a média de idade do início dos sintomas no grupo de glomerulopatias primárias foi um pouco maior do que quando avaliados isoladamente apenas os pacientes com podocitopatias ($27,5 \pm 14,5$ versus $24,8 \pm 13,4$ anos), o que é justificado pela inclusão no primeiro da GM primária, a qual habitualmente acomete adultos após os 40 anos de idade. Nossa média de idade ficou mais próxima da encontrada em um banco de biópsias renais brasileiro com 9617 casos, no qual a idade média no momento da biópsia foi de $35,0 \pm 18,0$ anos.⁵ Dentre os pacientes com GESF e DLM, 32% dos pacientes começaram a ter sintomas antes dos 20 anos de idade, sendo 16% antes dos 12 anos. Alguns estudos sugerem que a idade do início dos sintomas mais precoce pode estar relacionada com maior chance de recidivas, o que não foi possível confirmar devido ao curto período de acompanhamento após a infusão do RTX.²⁴

Em relação ao gênero, encontramos predomínio do sexo masculino (62,2%), também em concordância com o que é mais descrito na literatura, sem que haja ainda uma explicação universal para tal achado, que pode ser consequência de fatores genéticos ou ambientais não identificados.^{1,5}

Quanto à dose recomendada, protocolos diversos foram publicados, os quais variam de acordo com a doença tratada e não há homogeneidade nem mesmo em relação a uma mesma doença. A falta de padronização fez com que criássemos um protocolo baseado naqueles preexistentes, mas de acordo com a nossa realidade, considerando a disponibilidade da medicação. Entretanto, coube ao médico assistente a individualização do tratamento, já

que sabemos que diversos fatores podem influenciar a chance de resposta, como a função renal, a presença de síndrome nefrótica no momento da infusão e o tratamento imunossupressor já utilizado previamente.

Ao analisarmos a influência da dose na chance de resposta nas podocitopatias, em nenhuma das análises foi possível observar diferença estatística entre os grupos. Em coorte retrospectiva com 511 crianças, Chan *et al.* encontraram que a chance de os pacientes com podocitopatias corticodependentes apresentarem recidiva mais precocemente era maior nos pacientes que utilizaram dose total de 375 mg/m², quando comparada a 750 mg/m² e > 1125 mg/m². Esse efeito foi anulado quando os pacientes fizeram uso de outros imunossupressores, como micofenolato e iCN, como tratamento de manutenção após a infusão do RTX.⁵⁴ É possível que a dose menor não interfira na chance de induzir remissão, mas que o efeito dure menos tempo, necessitando de outros imunossupressores ou de doses extras para diminuir a chance de recidivas. No presente estudo, vários fatores podem ter interferido na análise, como a tendência a uso de doses maiores em pacientes resistentes a outros tratamentos, observando-se que a mediana dessa variável no grupo dos corticorresistentes foi de 655,0 mg/m² contra 550,1 mg/m² nos corticossensíveis.

Existe controvérsia quanto à diferença de resposta entre os pacientes com GESF e DLM, mas meta-análise recente que incluiu 51 adultos com GESF e 170 com DLM, todos sem remissão no momento da infusão, encontrou taxa de remissão (somando parcial e completa) de 53,6% na GESF *versus* 80,3% na DLM, com taxa de recidiva de 47,3% dos adultos em 18,7 meses na GESF e de 35,9% na DLM em 27,6 meses, mas sem diferença estatisticamente significativa nas duas variáveis.⁴⁸ Resultado similar já havia sido reportado também quando o RTX foi utilizado com o objetivo de diminuir episódios de recidiva da doença em coorte prospectiva que incluiu 10 crianças e 20 adultos, com um total de 22 pacientes com DLM, em que o benefício do RTX como poupador de corticoide foi igual nos dois tipos histológicos.²⁴ Na população avaliada por nós, em nenhum dos desfechos investigados foi observada diferença estatística entre os tipos histológicos, sendo no máximo encontrada tendência a diferença quando avaliadas as taxas de remissão completa ou parcial em T2 (44,4% na DLM *versus* 14,3% na GESF com $p = 0,06$).

Curiosamente, ao se avaliar o critério de remissão adaptada, o inverso foi encontrado, com taxa de 38,1% na GESF *versus* 12,5% na DLM ($p = 0,18$), mas sem diferença do ponto de vista estatístico. De fato, percebemos que algumas características laboratoriais desses subgrupos por ocasião da infusão eram diferentes, os pacientes com DLM apresentavam no momento da infusão albuminas séricas mais altas, com apenas um paciente (12,5%) com concentração $< 3,0$ g/dL, enquanto entre aqueles com GESF, 61,9% apresentavam hipoalbuminemia, lembrando que a remissão adaptada precisa ter incremento de 0,5 g/dL ou 20% na albumina sérica, ao contrário da remissão completa.

Quanto às condições clínicas dos pacientes no momento da infusão, a maioria dos nossos pacientes estava em vigência de síndrome nefrótica, podendo ter sido esse um dos motivos da baixa taxa de remissão encontrada. Estudos de farmacocinética mostraram que os pacientes que faziam a infusão quando estavam descompensados alcançavam picos de concentração sérica menor e taxa de depleção de linfócitos B também menor, achados justificados pela excreção urinária da medicação, por se tratar de uma imunoglobulina.⁵⁵ Devido à baixa proporção de pacientes com contagem disponível de linfócitos marcados por CD19 no nosso estudo e por esses não terem sido quantificados de forma seriada, não é possível tirar conclusões referentes a essa hipótese. Na análise dos pacientes com remissão parcial ou completa, não houve associação estatisticamente significativa entre a chance de resposta, tanto em relação à albumina sérica quanto à proteína urinária em 24h no momento da infusão; mas vale ressaltar que a diferença na média da albumina sérica no grupo que apresentou remissão apresentou tendência à significância estatística ($3,6 \pm 1,0$ no grupo com remissão *versus* $2,8 \pm 0,92$, $p = 0,054$), que poderia ser consolidada eventualmente com um número maior de pacientes. Já ao considerar-se o desfecho remissão adaptada, foi possível observarmos que os pacientes que estavam mais descompensados tiveram maior chance de melhora, ao contrário do que seria esperado. Esse achado também foi muito bem demonstrado na avaliação da área sob a curva na curva ROC, observando-se que a albumina pré-infusão $< 2,85$ g/dL teve sensibilidade e especificidade satisfatórias para predizer remissão adaptada em T2. Uma das explicações possíveis é o fato de o RTX não ter sido o único imunossupressor

utilizado, com 77,4% dos pacientes com podocitopatias fazendo uso de outro imunossupressor de forma adjunta nos primeiros meses, enquanto ao considerarmos os 10 que apresentaram resposta no critério de remissão adaptada, 70,0% estavam em vigência do uso de imunossupressor nos primeiros meses pós-RTX. Quando se observa a dose utilizada, 50,0% dos pacientes com remissão adaptada fizeram uso de doses > 0,5 mg/kg de prednisona, enquanto apenas 14,3% do grupo sem remissão adaptada utilizou doses altas de prednisona associado ao RTX.

Nossos pacientes, em geral, tinham função preservada, apesar de grande variação de TFGe no momento da infusão. Em todas as análises, a função renal não teve impacto na chance de resposta, ainda que haja evidência de pior resposta em pacientes com doença renal crônica mais avançada.^{1,56} O fato de 24,4% dos pacientes ter apresentado piora significativa da função renal possivelmente não tem relação direta com a infusão da medicação, e não tem sido descrita piora progressiva causada pelo RTX. Outros fatores como diureticoterapia, uso de iCN e infecções são causas que justificam piora da função renal em poucos meses em glomerulopatias não proliferativas. O nosso paciente que evoluiu para DRET, era corticorresistente e, no momento da primeira infusão, estava descompensado e já com creatinina sérica de 2,7 mg/dL; iniciou HD após 3 meses da infusão, ao internar por infecção pulmonar.

Outras características clínicas com diferença estatística entre o grupo refratário e aquele com remissão foram o uso prévio de ciclosporina e a presença de HAS, sendo essas duas características mais encontradas em pacientes sem resposta ao tratamento. É importante lembrar que esses resultados foram encontrados em análises simples, quando o ideal seria através de regressão com análise multivariada, que não foi possível devido ao tamanho da amostra. Ao observarmos, por exemplo, os pacientes que fizeram uso de ciclosporina previamente à infusão do RTX, apenas 12% desses apresentavam algum grau de remissão em T2, contra 83,3% dos pacientes que não fizeram uso previamente. Nesse caso é bem nítida a presença de uma variável de confusão, a sensibilidade ao uso de corticoide. Todos os pacientes considerados corticorresistentes no nosso estudo (15 casos) fizeram uso de ciclosporina em algum momento antes do uso do RTX, enquanto os 6 pacientes que não fizeram uso de iCN previamente eram responsivos a

corticoide, com 5 (83,3%) deles apresentando remissão parcial ou completa em T2.

Apesar da tentativa de deixar a população do nosso estudo mais homogênea, com a seleção apenas dos pacientes com podocitopatias para as análises mais aprofundadas, não foi possível uniformizar todos os parâmetros. Mesmo considerando grupos de doenças similares, existem diversas outras características clínicas que tornam os indivíduos do grupo bastante diferentes, como por exemplo a responsividade a corticoide. Nenhum paciente alcançou remissão completa ou parcial em T2 no grupo de corticorresistentes, enquanto 50% dos corticossensíveis apresentaram remissão em T2. Quanto à redução da proteinúria em > 35%, as taxas em cada grupo foram de 33,3 e 68,8%, respectivamente, com diferença estatisticamente significativa. Além disso, a média de redução da proteinúria em T1 e T2, quando comparada ao exame pré-infusão do RTX, foi de $1,57 \pm 5,45$ e $2,34 \pm 7,66$ g/24h, respectivamente. Salientamos que a faixa de desvio-padrão foi ampla, mostrando a variação dos valores de proteinúria e conseqüentemente de resposta entre os pacientes.

Consideramos que uma das principais razões para os resultados serem tão heterogêneos é que a classificação das glomerulopatias se baseia nos padrões anatomopatológicos encontrados na biópsia renal e não na fisiopatologia da doença. No caso da GESF, sabe-se há décadas que diferentes mecanismos de lesão podem levar ao mesmo padrão de formação de esclerose segmentar resultante em última instância da lesão grave de podócitos.⁵⁷ Pacientes com apresentação clínica inicial de síndrome nefrótica na ausência de causas secundárias conhecidas são considerados como prováveis portadores de GESF primária, a qual apresenta fisiopatologia ainda pouco conhecida, apesar de possíveis fatores circulantes serem comumente aventados como responsáveis pelo desenvolvimento dessa doença. Recentemente, foi descrito em 18 de 62 pacientes (29%) com DLM a presença de autoanticorpos antinefrina, sendo esse um achado muito importante para defender a hipótese de um papel patogênico para a autoimunidade em podocitopatias.⁵⁸

Além da forma primária, são citadas as formas genéticas/familiares, secundárias (drogas, vírus, adaptativas – quando há sobrecarga glomerular por perda de massa glomerular, obesidade) e a indeterminada. Infelizmente, na

maioria dos casos, ainda não é possível estabelecer-se qual o mecanismo presente de forma assertiva, já que todos os subtipos podem-se apresentar com síndrome nefrótica, com exceção da forma adaptativa, condição em que essa apresentação é extremamente rara. Além disso, os achados histopatológicos não são suficientes em geral para se diferenciar a fisiopatologia presente em cada caso, sendo aceito apenas que fusão de pedicelos <40% sugere causa não primária.⁵⁹

A presença de mecanismos não imunes, especialmente no grupo corticorresistente, pode explicar parte da heterogeneidade dos nossos resultados, já que o RTX é um anticorpo monoclonal que age diretamente na fisiopatologia de doenças mediadas por anticorpos. Entretanto, esse não é seu único efeito descrito. Modulação da produção de IL-17, regulação da esfingomielinase ácida e conexão com a esfingomielina fosfodiesterase ácido-semelhante-3b (SMPDL-3b) são mecanismos capazes de estabilizar o citoesqueleto dos podócitos, contribuindo possivelmente também para a resposta à medicação nas glomerulopatias.^{60,61} Esse efeito pode ser uma das explicações para 33,3% dos pacientes do grupo corticorresistente apresentarem redução da proteinúria > 35% em T2. Os iCN apresentam efeito semelhante no citoesqueleto dos podócitos, com inclusive relatos de resposta parcial em pacientes com GESF de causa comprovadamente genética, como em caso com mutação no gene WT1 e também em outros genes, apesar de, a longo prazo, não trazer aparentemente benefício em termos de sobrevida sem DRET^{62,63}. No nosso estudo, não analisamos o motivo pelo qual os pacientes interromperam o uso de iCN, o que pode ter ocorrido tanto pelo desenvolvimento de efeitos colaterais, como pela ausência de resposta terapêutica; mas, o uso prévio de corticoide e iCN (100% fez uso antes do RTX) sugere que se trata de população refratária a múltiplos esquemas terapêuticos, o que ajuda a explicar a baixa taxa de resposta encontrada.

Na literatura, os resultados do RTX em podocitopatias corticorresistentes são conflitantes. Estudo piloto com 9 pacientes, não randomizado e não controlado, realizado na Mayo Clinic, mostrou ausência de redução da proteinúria ($7,70 \pm 4,61$ versus $7,27 \pm 7,30$ g/24h) em 12 meses. Quando utilizado o mesmo período que o nosso para a análise (6 meses), a proteinúria reduziu para $5,94 \pm 4,61$ g/24h, mas sem diferença estatística. Descreveram

que um paciente alcançou remissão parcial e outro, remissão completa, mas ambos com recidiva após 12 meses. Foi levantada a hipótese de ser necessária dose de reforço de RTX após 6 meses, estratégia que ainda necessita ser testada.⁵³ Já uma revisão sistemática relativa a pacientes pediátricos, em população de 226 indivíduos com GESF, demonstrou taxa de resposta de 39,2%.⁴⁸ No único estudo randomizado que investigou resposta ao RTX, não foi encontrada diferença de resposta ao se associar essa medicação com iCN e prednisona, quando comparada ao placebo, apesar de terem sido escolhidas crianças refratárias a corticoide e iCN, como no nosso caso.⁶⁴ As diretrizes do KDIGO de Glomerulopatias de 2021 colocam essa medicação como opção terapêutica apenas em pacientes responsivos a corticoide, mas enfatizando a ausência de estudos de alto impacto para uma resposta definitiva.¹

Por tratar-se de subgrupo de pacientes que apresentam prognóstico reservado e diante do fato de que alguns estudos encontraram taxa de remissão considerada satisfatória, mesmo que não persistente, acreditamos que a decisão sobre a infusão de RTX deve ser feita de forma individualizada, considerando-se gravidade da doença, TFG de base, imunossuppressores utilizados previamente e riscos de efeitos adversos, entre outros fatores.

Para controle de tratamento, utiliza-se a contagem de linfócitos B. Os linfócitos B podem ser quantificados através de citometria de fluxo de células com marcadores específicos, sendo mais utilizado o CD19. Estudos anteriores já demonstraram que a depleção ocorre rapidamente, poucos dias após a infusão da primeira dose, e o tempo para reconstituição das células varia entre os estudos, mas em média, há um retorno para níveis considerados normais em até 6 meses. O fato de ocorrer depleção não garante que o paciente apresentará resposta ao tratamento, mas alguns estudos mostram maior chance de não resposta nos pacientes que não alcançam depleções muito profundas ou que apresentam reconstituição das células de forma mais precoce.²⁰ O nosso estudo quantificou os linfócitos CD19 dentro dos primeiros 3 meses da infusão do RTX em apenas uma pequena parcela dos pacientes (11, correspondendo a 35,4%), devido a dificuldades logísticas locais para a realização do exame, o que dificultou a interpretação dos achados.

Em relação aos eventos adversos, nossos dados são concordantes com a literatura, com predomínio de infecções e reações relacionadas com a infusão da medicação. Em coorte também retrospectiva com 468 pacientes com até 21 anos de idade, os principais eventos adversos até 24 meses após a infusão de RTX foram infecções, acometendo 47,9% dos pacientes, sendo 37,5% delas consideradas graves. Os principais sistemas acometidos foram: vias aéreas superiores (12,5% das infecções), inferiores (11,9%), trato urinário (10,4%), pele e subcutâneo (8,9%). Infecções virais ocorreram em 8,5% dos casos (os agentes mais frequentemente isolados foram influenza e herpes simplex).⁴⁷ No nosso estudo, encontramos apenas um paciente com relato de infecção de vias aéreas superiores. Possivelmente, por ser quadro mais leve, esse tipo de infecção não foi relatado de forma frequente nas consultas, enquanto a distribuição das outras infecções coincide com a encontrada no estudo relatado.

Nessa mesma coorte, hipogamaglobulinemia de IgM foi encontrada em 40,8%; 19,0% dos pacientes apresentaram reações infusionais, sendo que 19,1% desses tiveram diagnóstico de anafilaxia, e os sintomas mais comuns foram hipotensão (3,4%), sintomas respiratórios (3,0%), tremores (3,0%) e *rash* ou prurido (2,6%).⁴⁷ Outra análise, com 2578 pacientes com artrite reumatoide, encontrou taxa de reações infusionais de 25%, mas < 1% delas foram consideradas graves.⁶⁵ Em estudo randomizado, com crianças com podocitopatias corticodependentes, a taxa de reações infusionais foi de 38,3%, mas sem casos graves.²⁶ O fato de o RTX ser uma medicação quimérica justifica a ocorrência dessas reações de hipersensibilidade.

Para descrever melhor a correlação dos sintomas com a infusão do RTX, também fizemos o levantamento dos sintomas relatados em prontuários nos 12 meses anteriores à infusão, tendo sido a incidência muito similar entre os dois momentos. Entretanto, quando analisado cada caso individualmente, apenas um paciente com parestesia referiu o mesmo sintoma antes e após a infusão. Por tratar-se de estudo retrospectivo, dependemos da boa descrição dos acontecimentos para uma análise adequada e, possivelmente, sintomas leves relacionados com a infusão podem ter sido suprimidos, o que justificaria a incidência baixa de sintomas associados a reações infusionais e a não correlação desses com a infusão. Por outro lado, a ausência de descrição no

prontuário sugere que os possíveis eventos que possam ter ocorrido devem ter sido de caráter leve, por não terem sido considerados significativos a ponto de serem relatados.

Vale destacar que devido a habitualmente o RTX ter sido utilizado associado a outros imunossuppressores e à ausência de um grupo controle, é difícil de comprovar o efeito direto da medicação na incidência das infecções. Em estudo randomizado em crianças, Basu *et al.* encontraram menor incidência de infecções graves em 1 ano com o RTX isolado quando comparado ao tacrolimus (21,7% *versus* 43,3%).²⁶ Apesar de ser difícil provar causalidade, o RTX tem efeitos que justificam o aumento do risco de infecções. O principal é a incidência de hipogamaglobulinemia, explicada pelo próprio mecanismo da medicação, já que as imunoglobulinas são produzidas pelos plasmócitos, os quais são indiretamente atingidos pelo RTX. A taxa de hipogamaglobulinemia que vem sendo descrita varia tanto em relação à incidência como à duração, o que pode ser explicado tanto por individualidades das populações estudadas, como pelo fato de haver grande heterogeneidade entre os esquemas utilizados. A dosagem de imunoglobulinas específicas não é realizada rotineiramente no nosso serviço, de modo que não foi possível avaliar a incidência dessa complicação, sendo essa dosagem recomendada principalmente em caso de pacientes com infecções com necessidade de internação, para os quais pode ser necessária a infusão de imunoglobulina humana. Outro fator associado a aumento do risco de infecção é a ocorrência de neutropenia com a medicação, mas usualmente trata-se de evento adverso raro, usualmente em níveis leves e por períodos de tempo curtos.^{66,67} Rotineiramente solicitamos hemograma parcial, sem diferencial de leucócitos, e encontramos apenas um caso de leucopenia no período de acompanhamento.

Nosso estudo tem limitações, entre as quais as mais relevantes são ser retrospectivo, ter um número pequeno de pacientes e ter incluído protocolos distintos de tratamento, dificultando a interpretação relacionada ao papel de variáveis que podem ter interferido na chance de remissão. Também se destaca o fato de envolver pacientes que já haviam sido submetidos a tratamentos imunossuppressores previamente, tendo sido o RTX utilizado na maioria dos casos como terapia de resgate ou poupadora de corticoide. A ausência de realização prévia de testes genéticos, para melhor definição de

mecanismos fisiopatológicos, pode também ter atrapalhado parte da análise, devido à possibilidade de termos na nossa amostra pacientes com podocitopatias de origens distintas entre si, não necessariamente primárias, enfatizando o conceito de a GESF, por exemplo, ser um padrão de lesão encontrado em diferentes doenças glomerulares.

Consideramos como um dos principais pontos fortes do estudo o fato de ser uma amostra que incluiu apenas adultos, sendo uma das maiores coortes com RTX em podocitopatias já descritas, com base em informações de artigos publicados até o momento. Apesar das limitações da análise, trazemos também informações que podem ajudar no desenho de novos estudos, com especial atenção ao valor da albumina sérica e da proteinúria pré-infusão na seleção dos pacientes, além da análise mais detalhada dos outros imunossupressores utilizados tanto antes como após o uso do RTX. Outro ponto interessante é que nossos achados corroboram a importância da responsividade ao corticoide como preditor de resposta também ao anti-CD20 e, por outro lado, permitem levantar a hipótese de que talvez haja um efeito positivo marginal em pacientes corticorresistentes. Esse aspecto foi observado quando utilizamos critérios de remissão menos rígidos e observamos que uma porcentagem significativa desses pacientes apresentou resposta. Por fim, apesar da ausência de um grupo controle, para comparação na incidência de efeitos adversos, nosso estudo mostrou boa segurança ao considerarmos a baixa incidência de eventos graves, como anafilaxia grave, morte e DRET.

Por fim, consideramos que, a partir dos achados do presente estudo, a utilização do RTX (e eventualmente outros agentes anti-CD20) em podocitopatias é uma alternativa útil em casos de corticossensibilidade, (recidivas frequentes, dependência, necessidade de desmame de corticoide prolongado ou contraindicações relevantes) e mesmo corticorresistência, quando algum grau de resposta contribui para a melhor qualidade de vida do paciente.

Conclusões

6. CONCLUSÕES

Na avaliação de pacientes com glomerulopatias primárias que fizeram tratamento com pelo menos uma dose de RTX, observamos que:

- A taxa de remissão parcial e completa foi bastante variável entre os grupos, com taxas de remissão completa e adaptada de 38,5% e 68,7%, respectivamente, em corticossensíveis e de 0% e 21,4% em corticorresistentes;
- Diversas características clínicas se associaram com maior chance de alcançar remissão, com destaque para proteinúria alta e albumina sérica baixa pré-infusão;
- Algumas variáveis se correlacionaram de maneira negativa com remissão, como uso prévio de ciclosporina, ter diagnóstico de HAS e ausência de resposta ao corticoide;
- Infecção (28,9%) foi o principal evento adverso após a infusão de RTX, especialmente por agentes bacterianos (20% do total de pacientes);
- A taxa de outros eventos adversos foi considerada baixa. *Rash* foi o segundo evento mais comum (6,7%). Não houve relato de casos de anafilaxia grave, nem de óbito. Dois pacientes evoluíram para DRET em até 1 ano.

Referências Bibliográficas

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4S):S1-S276.
2. Neves PDMM, Sesso RCC, Thomé FS, Lugon JR, Nascimento MM. Brazilian Dialysis Census: Analysis of Data from the 2009-2018 Decade. *J Bras Nefrol.* 2020;42(2):191-200.
3. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Bragg-Gresham J, Chen X, Gipson D, *et al.* US Renal Data System 2019 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2020 Jan;75(1S1):A6-A7.
4. Malafronte P, Kirsztajn GM, Betônico GN, Romão Jr JE, Alves MAR, Carvalho MR, *et al.* Paulista Registry of Glomerulonephritis: 5-year Data Report. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:3098-3105.
5. Polito MG, Kirsztajn GM, Moura LAR. An Overview on Frequency of Renal Biopsy Diagnosis in Brazil: Clinical and Pathological Patterns Based on 9617 Native Kidney Biopsies. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(2):490-496.
6. O'Shaughnessy MM, Hogan SL, Thompson BD, Coppo R, Fogo AB, Jenette JC. Glomerular Disease Frequencies by Race, Sex and Region: Results from the International Kidney Biopsy Survey. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(4):661-669.
7. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F, *et al.* Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383:1436-1446.
8. Jefferson JA. Complications of Immunossupression in Glomerular Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(8):1264-1275.
9. Weiner GJ. Rituximab: Mechanism of Action. *Semin Hematol.* 2010;47(2):115-123.
10. Christou EAA, Giardino G, Worth A, Ladomenou F. Risk Factors Predisposing to the Development of Hypogammaglobulinemia and Infections post-Rituximab. *Int Rev Immunol.* 2017;36(6):352-359.
11. Hofmann K, Clauder AK, Manz RA. Targeting B Cells and Plasma Cells in Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 2018;9:835-853.
12. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, *et al.* Efficacy of B-cell-targeted Therapy with Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2004;350:2572-2581.
13. Randall KL. Rituximab in Autoimmune Diseases. *Aust Prescr.* 2016;39:131-4.

14. Mirmosayyeb O, Cheshmavar M, Badihian N, Badihian S, Shaygannejad V, Ashtari F. Comparison of the Efficacy of Rituximab and Glatiramer Acetate in Patients with Active Secondary Progressive Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *Neurology*. 2020;94(15 Supplement):901-912.
15. Mallat SG, Itani HS, Abou-Mrad RM, Arkoub RA, Tanios BY. Rituximab Use in Adult Primary Glomerulopathy: Where is the Evidence? *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:1317-1327.
16. Jayne D. Role of Rituximab Therapy in Glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*.2010;21:14-17.
17. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffmann GS, *et al*. Rituximab Versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated vasculitis. *N Engl J Med*.2010;363:221-232.
18. De Vita S, Quartuccio L, Isola M, Mazzaro C, Scaini P, Lenzi M, *et al*. A Randomized Controlled Trial of Rituximab for the Treatment of Severe Cryoglobulinemic Vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:843-853.
19. Dahan K, Debiec H, Plaisier E, Cachanado M, Rousseau A, Wakselman L, *et al*. Rituximab for Severe Membranous Nephropathy: a 6-Month Trial with Extended Follow-Up. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:348-358.
20. George J, Alex S, Thomas AET, Gracious N, Vineetha NS, Kumar S. Clinical Responde and Pattern of B cell Suppression with Single Low Dose Rituximab in Nephrology. *Kidney360*. 2020;1(5):359-367.
21. Cravedi P, Ruggenenti P, Sghirlanzoni MC, Remuzzi G. Titrating Rituximab to Circulating B Cells to Optimize Lymphocytolytic Therapy in Idiopathic Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2:932-937.
22. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, *et al*. Efficacy and Safety of Rituximab in Patients with Active Proliferative Lupus Nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012;64(4):1215-26.
23. Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, Rovin BH, Lafayette RA, Aslam N, *et al*. Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy. *N Engl J Med*.2019;381:36-46.
24. Ruggenenti P, Ruggiero B, Cravedi P, Vivarelli M, Massella L, Marasà M, *et al*. Rituximab in Steroid-Dependent or Frequently Relapsing Idiopathic Nephrotic Syndrome. *J Am Soc Nephrol*.2014;25:850–863.
25. Boumediene A, Vachin P, Sendeyo K, Oniszczuk J, Zhang SY, Henique C, *et al*. NEPHRUTIX: A Randomized, Double-blind, Placebo vs Rituximab-Controlled Trial Assessing T-cell Subset Changes in Minimal Change Nephrotic Syndrome. *J Autoimmun*.2018;88:91-102.

26. Basu B, Sander A, Roy B, Preussler S, Barua S, Mahapatra TKS, *et al.* Efficacy of Rituximab vs Tacrolimus in Pediatric Corticosteroid-Dependent Nephrotic Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2018;172(8):757-764.
27. Iijima K, Sako M, Nozu K, Mori R, Tuchida N, Kamei K, *et al.* Rituximab for Childhood-Onset, Complicated, Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome or Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome: a Multicentre, Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Lancet.* 2014;384(9950):1273-1281.
28. Charles P, Terrier B, Perrodeau E, Cohen P, Faguer S, Huart S, *et al.* Comparison of Individually Tailored Versus Fixed-Schedule Rituximab Regimen to Maintain ANCA-Associated Vasculitis Remission: Results of a Multicentre, Randomized Controlled, Phase III Trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis.* 2018;77(8):1143-1149.
29. Montoya LG, Eraso CV, Yusof Y, Vital EM, Emery P. Lessons for rituximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet Rheumatol.* 2020;2:e497–509.
30. Tien YC, Yen HH, Chiu YM. Incidence and Clinical Characteristics of Hepatitis B Virus Reactivation in HBsAg-negative/HBcAb-positive Patients Receiving Rituximab for Rheumatoid Arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35:831–836.
31. van den Brand JA, Ruggenti P, Chianca A, Hofstra JM, Perna Annalisa, Ruggiero B, *et al.* Safety of Rituximab Compared with Steroids and Cyclophosphamide for Idiopathic Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:2729-2737.
32. Agresti A. Categorical Data Analysis. New York: Wiley Interscience. 1990, 558p.
33. Bussab WO, Morettin PA. Estatística Básica. 5ed. São Paulo: Saraiva. 2006,526p.
34. Siegel S, Castellan NJ. Estatística Não-paramétrica para Ciências do Comportamento. 2ed. Porto Alegre: Artmed. 2006,448p.
35. Korbet SM. Clinical Picture and Outcome of Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(suppl 3):68-73.
36. Chun MJ, Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Focal Segmental Glomerulosclerosis in Nephrotic Adults: Presentation, Prognosis, and Response to Therapy of the Histologic Variants. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:2169-2177.
37. Beaudreutl S, Lorenzo HK, Elias M, Nnang EO, Charpentier B, Durrbach A. Optimal Management of Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis in Adults. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2017;10:97-107.
38. Waldman M, Crew RJ, Valeri A, Busch J, Stoker B, Markowitz G, *et al.* Adult Minimal-change Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(3):445-453.

39. Korbet SM, Whittier WL. Management of Adult Minimal Change Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(6):911-913.
40. Medjeral-Thomas NR, Lawrence C, Condon M, Sood B, Warwicker P, Brown H, *et al*. Randomized, Controlled Trial of Tacrolimus and Prednisolone Monotherapy for Adults with *De Novo* Minimal Change Disease: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(2):209-218.
41. Rauen T, Eitner F, Fitzner C, Sommerer C, Zeier M, Otte B, *et al*. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *N Engl J Med*. 2015;373:2225-2236.
42. Lv J, Zhang H, Wong MG, Jardine MJ, Hladunewich M, Jha V, *et al*. Effect of Oral Methylprednisolone on Clinical Outcomes in Patients With IgA Nephropathy: The TESTING Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(5):432-442.
43. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng O, Contreras G, *et al*. Two-year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med*. 2020;383:1117-1128.
44. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puéchal X, Fujimoto S, *et al*. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2020;382:622-631.
45. Thomusch O, Wiesener M, Opgenoorth M, Pascher A, Woitas PR, Witzke O, *et al*. Rabbit-ATG or Basiliximab Induction for Rapid Steroid Withdrawal after Renal Transplantation (Harmony): an Open-Label, Multicentre, Randomised Controlled Trial. *Lancet*. 2016;388:3006-3016.
46. Duarte I, Oliveira J, Outerelo C, Godinho I, Pereira M, Fernandes P, *et al*. Rituximab em Doenças Glomerulares: uma Série de Casos e Revisão Narrativa. *Braz J Nephrol*. 2021; ahead of print.
47. McAtee CL, Lubega J, Underbrink K, Curry K, Msaouel P, Barrow M, *et al*. Association of Rituximab Use with Adverse Events in Children, Adolescents, and Young Adults. *JAMA Netw Open*. 2021;4(2):e2036321.
48. Hansrivijit P, Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Ghahramani N. Rituximab Therapy for Focal Segmental Glomerulosclerosis and Minimal Change Disease in Adults: a Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Nephrol*. 2020;21:134-145.
49. Stevens LA, Greene T, Levey AS. Surrogate End Points for Clinical Trials of Kidney Disease Progression. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:874-884.
50. Dall'Era M, Cisternas MG, Smilek DE, Straub L, Houssiau FA, Cervera R, *et al*. Predictors of Long-Term Renal Outcome in Lupus Nephritis Trials: Lessons Learned from the Euro-Lupus Nephritis Cohort. *Arthritis Rheum*. 2015;67(5):1305-1313.

51. Lee T, Chung Y, Poulton CJ, Derebail VK, Hogan SL, Reich HN, *et al.* Serum Albumin at Partial Remission Predicts Outcomes in Membranous Nephropathy. *Kidney Int Rep.* 2020;5(5):706-717.
52. Troost JP, Trachtman H, Nachman PH, Kretzler M, Spino C, Komers R, *et al.* An Outcomes-Based Definition of Proteinuria Remission in Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(3):414-421.
53. Hladunewich MA, Cattran D, Sethi SM, Hayek SS, Li J, Wei C, *et al.* Efficacy of Rituximab in Treatment-Resistant Focal Segmental Glomerulosclerosis with Elevated Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor and Activation of Podocyte β 3 Integrin. *Kidney Int Rep.* 2022;7:68-77.
54. Chan EY, Webb H, Yu E, Ghiggeri GM, Kemper MJ, Ma AL, *et al.* Both the Rituximab Dose and Maintenance Immunosuppression in Steroid-Dependent/Frequently-Relapsing Nephrotic Syndrome Have Important Effects on Outcomes. *Kidney Int.* 2020;92(2):393-401.
55. Fogueri U, Cheungapaitporn W, Bourne D, Fervenza FC, Joy MS. Rituximab Exhibits Altered Pharmacokinetics in Patients with Membranous Nephropathy. *Ann Pharmacother.* 2019;53(4):357-363.
56. Pattrapornpisut P, Avila-Casado C, Reich HN. IgA Nephropathy: Core Curriculum 2021. *Am J Kid Dis.* 2021;78(3):429-441.
57. De Vriese AS, Wetzels JF, Glassock RJ, Sethi S, Fervenza FC. Therapeutic Trials in Adult FSGS: Lessons Learned and the Road Forward. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17(9):619-630.
58. Watts AJB, Keller KH, Lerner G, Rosales I, Collins AB, Sekulic B, *et al.* Discovery of Autoantibodies Targeting Nephrin in Minimal Change Disease Supports a Novel Autoimmune Etiology. *J Am Soc Nephrol* 2022;33(1):238-252.
59. De Vriese AS, Sethi S, Nath KA, Glassock RJ, Fervenza FC. Differentiating Primary, Genetic, and Secondary FSGS in Adults: A Clinicopathologic Approach. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(3):759-774.
60. Fornoni A, Sageshima J, Wei C, Merscher-Gomez S, Aguillon-Prada R, Jauregui AN, *et al.* Rituximab Targets Podocytes in Recurrent Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Sci Transl Med.* 2011;3:85ra46.
61. Perosa F, Favoino E, Caragnano MA, Dammacco F. Generation of Biologically Active Linear and Cyclic Peptides Has Revealed a Unique Fine Specificity of Rituximab and its Possible Crossreactivity with Acid Sphingomyelinase-like Phosphodiesterase 3b Precursor. *Blood.* 2006;107(3):1070-1077.
62. Trautmann A, Schnaidt S, Lipska-Zietkiewicz BS, Bodria M, Ozaltin F, Emma F, *et al.* Long-Term Outcome of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome in Children. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(10):3055–3065.

63. Rigueti MTP, Varela P, Fernandes DE, Polito MG, Casimiro FM, Pesquero JB, Mastroianni-Kirsztajn G. Familial Focal Segmental Glomerulosclerosis With Late-Onset Presentation and R229Q/R291W Podocin Mutations. *Front Genet.* 2020;11:533373.
64. Magnasco A, Ravani P, Edefonti A, Murer L, Ghio L, Belingheri M, *et al.* Rituximab in Children with Resistant Idiopathic Nephrotic Syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:1117-1124.
65. van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham 3rd CO, Keystone EC, Fleischmann R, Furst DE, *et al.* Longterm Safety of Patients Receiving Rituximab in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *J Rheumatol.* 2010;37(3):558-567.
66. Dale RC, Brilot F, Duffy LV, Twilt M, Waldman AT, Narula S, *et al.* Utility and Safety of Rituximab in Pediatric Autoimmune and Inflammatory CNS Disease. *Neurology.* 2014;83(2):142-150.
67. Weissmann-Brenner A, Brenner B, Belyaeva I, Lahav M, Rabizadeh E. Rituximab Associated Neutropenia: Description of Three Cases and an Insight into the Underlying Pathogenesis. *Med Sci Monit.* 2011;17(11):CS133-CS137.

Anexo: Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



UNIFESP - HOSPITAL SÃO
PAULO - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO PAULO - HSP/UNIFESP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Rituximab em glomerulopatias primárias: 10 anos de experiência

Pesquisador: GABRIEL TEIXEIRA MONTEZUMA SALES

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 15740318.3.0000.5505

Instituição Proponente: Escola Paulista de Medicina

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.496.678

Apresentação do Projeto:

Projeto CEP/UNIFESP n: 0716/2019 (PARECER FINAL)

Trata-se de projeto de Mestrado de GABRIEL TEIXEIRA MONTEZUMA SALES.

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Gianna Mastroianni Kirsztajn.

Projeto vinculado ao Departamento de Medicina, Campus São Paulo, Escola Paulista de Medicina, UNIFESP.

-As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (<PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1197119.pdf> 10/06/2019).

APRESENTAÇÃO: As glomerulopatias primárias são causas importantes de doença renal crônica estágio terminal, sendo responsáveis por 10% dos casos no Brasil. Por serem doenças raras, poucos estudos randomizados foram realizados até o momento para definir melhor tratamento para cada uma delas. O rituximab é uma medicação monoclonal, contra linfócitos B (Anti-cD20) e que tem mostrado benefício em algumas doenças autoimunes. No nosso serviço é uma medicação utilizada principalmente em pacientes que não responderam ao tratamento clássico recomendado para cada glomerulopatia. Devido à escassez na literatura sobre o assunto, resolvemos analisar os

Endereço: Rua Francisco de Castro, 55

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.020-050

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)5571-1062

Fax: (11)5539-7162

E-mail: cep@unifesp.edu.br



UNIFESP - HOSPITAL SÃO
PAULO - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO PAULO - HSP/UNIFESP



Continuação do Parecer: 3.496.678

prontuários dos pacientes acompanhados no nosso serviço para criar hipóteses em relação a taxa de remissão de cada glomerulopatia primária com essa medicação, além de seus efeitos colaterais mais comuns, para tentar criar um protocolo institucional para a infusão do rituximab e para monitoramento desses pacientes.

HIPÓTESE: As glomerulopatias primárias, principalmente as podocitopatias, apresentam taxa de resposta aceitável com rituximab, com perfil de segurança melhor do que os imunossuppressores clássicos (corticóide, ciclosporina, ciclofosfamida).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar resposta a tratamento com RTX, seja remissão parcial ou completa. Avaliar tempo de recidiva após o tratamento com RTX.

Objetivos Secundários: Avaliar as eventuais relações entre diagnóstico histológico, características clínicas e laboratoriais, e resposta a tratamento com RTX. Avaliar evolução dos pacientes tratados em relação a complicações (eventos adversos, infecções e progressão para estágios mais avançados de doença renal crônica). Propor esquema de administração e acompanhamento de resposta a tratamento com RTX nessa população.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Em relação aos riscos e benefícios, o pesquisador(a) declara:

Riscos: O estudo em questão não apresenta riscos para os pacientes, tendo em vista tratar-se de estudo retrospectivo observacional baseado em revisão de prontuário.

Benefícios: A carência de evidência mostrando o benefício do RTX em diversas glomerulopatias primárias e a falta de padronização tanto da posologia em que deve ser administrado, quanto da melhor forma de acompanhamento de resposta ao tratamento são os principais fatores motivadores para esse estudo. A análise do uso dessa medicação nos últimos anos na população em acompanhamento no nosso ambulatório possibilitará a melhor compreensão de sua aplicabilidade em GPs, como 1ª opção ou como terapêutica de resgate quando outros medicamentos não levaram à remissão da doença.

Endereço: Rua Francisco de Castro, 55

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.020-050

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)5571-1062

Fax: (11)5539-7162

E-mail: cep@unifesp.edu.br



UNIFESP - HOSPITAL SÃO
PAULO - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO PAULO - HSP/UNIFESP



Continuação do Parecer: 3.496.678

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

TIPO DE ESTUDO: descritivo, retrospectivo, observacional.

LOCAL: ambulatório de nefrites da Universidade Federal de São Paulo.

PARTICIPANTES: 80 indivíduos com idade superior a 12 anos e diagnóstico de glomerulopatias primárias.

Critério de Inclusão: idade superior a 12 anos, disponibilidade de laudo de biópsia renal e uso de pelo menos 1 dose de RTX durante acompanhamento.

Critério de Exclusão: suspeita de glomerulopatia secundária, mesmo sem diagnóstico bem definido e insuficiência de dados laboratoriais e/ou histopatológicos.

PROCEDIMENTOS:

Os dados da pesquisa serão coletados através de revisão de prontuário com questionário próprio, incluindo dados histológicos, demográficos, clínicos e laboratoriais, como idade, raça, sexo, hemograma, níveis de proteinúria e marcadores de função renal antes da primeira infusão do RTX e 1, 6 e 12 meses após.

Quando disponíveis, serão avaliadas as contagens de linfócitos CD19 após infusões.

Será dada atenção especial à evolução pós-RTX quanto ao desenvolvimento de infecções (virais, bacterianas), leucopenia, neutropenia e progressão da doença renal (dobrar creatinina ao final de 1 ano e ao final de seguimento; taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] < 60 mL/min/1,73m², TFGe < 15 mL/min/1,73m² e necessidade de terapia renal de substituição).

(mais informações, ver projeto detalhado).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

1-Foram apresentados adequadamente os principais documentos: folha de rosto; projeto completo; cópia do cadastro CEP/UNIFESP, orçamento financeiro.

2-Outros documentos importantes anexados na Plataforma Brasil:

2.a) Carta da Coep (Outros:<IMG_7674.pdf> postagem: 10/06/2019).

3- O(A) Pesquisador(a) solicitou a dispensa do TCLE, com a justificativa: "Trata-se de estudo retrospectivo, observacional, com análise de prontuário, incluindo dados dos últimos 10 anos".

Recomendações:

O endereço do CEP/UNIFESP mudou, favor alterar no TCLE antes da aplicação:

Rua Botucatu, 740, 5° andar – Sala 557 – 04023-900 Vila Clementino, São Paulo/SP.

Endereço: Rua Francisco de Castro, 55

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.020-050

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)5571-1062

Fax: (11)5539-7162

E-mail: cep@unifesp.edu.br



UNIFESP - HOSPITAL SÃO
PAULO - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO PAULO - HSP/UNIFESP



Continuação do Parecer: 3.496.678

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Respostas ao parecer nº 3460656 de 18 de Julho de 2019. PROJETO APROVADO.

1) Adequar, no formulário de submissão da Plataforma Brasil, o campo "Riscos". Conforme orientação da CONEP, lembramos que deve ser sempre informado quais são os riscos, por mínimo que sejam. No que diz respeito a esta pesquisa, por exemplo, a possibilidade de quebra de sigilo das informações poderia se configurar como um risco para os participantes e instituições envolvidas.

R: Não havia refletido sobre a possibilidade de vazamento de dados como um risco. Trata-se de trabalho retrospectivo com revisão de prontuários, mas realmente a presença de banco de dados é um fator de risco. No caso o mesmo está codificado para não haver exposição de informações sigilosas dos pacientes.

Texto modificado: O estudo em questão apresenta riscos mínimos para os pacientes, tendo em vista tratar-se de estudo retrospectivo observacional baseado em revisão de prontuário. Apesar de no projeto não apresentar identificação de pacientes ou detalhes de casos específicos, existe um mínimo risco teórico de vazamento de informações do prontuário.

2) O cronograma informado no formulário de informações básicas indica que parte do estudo já será iniciada antes da aprovação do protocolo (Coleta de Dados – início 09/08/2018; Análise dos Dados - início 01/02/2019). Favor esclarecer e corrigir o formulário. Lembramos que nenhum estudo pode ser iniciado antes da aprovação pelo CEP/UNIFESP (Norma Operacional CNS nº 001 de 2013, item 3.3.f).

R: No momento da formulação do projeto acreditava que o mesmo seria autorizado pelo CEP dentro do prazo que havia imaginado. Entretanto, eu demorei mais do que o previsto para responder a pendência presente no presente, por isso a incongruência das datas do cronograma.

Texto editado:

* Cronograma de execução:

Identificação da Etapa	Início (dd/mm/aaaa)	Término (dd/mm/aaaa)
Redação preliminar da tese	01/02/2019	31/01/2020
Formulação da planilha de dados	18/09/2019	31/10/2019
Coleta dos dados	02/09/2019	31/10/2019

Endereço: Rua Francisco de Castro, 55

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.020-050

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)5571-1062

Fax: (11)5539-7162

E-mail: cep@unifesp.edu.br



UNIFESP - HOSPITAL SÃO
PAULO - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO PAULO - HSP/UNIFESP



Continuação do Parecer: 3.496.678

Redação final da tese e artigo 03/02/2020 31/07/2020

Pesquisa Bibliográfica 09/08/2018 31/07/2020

Análise dos dados 01/11/2019 15/01/2020

3) Anexar na Plataforma Brasil, uma declaração, assinada pelo pesquisador responsável, garantindo que:

3.a) O acesso à informações dos pacientes será feito apenas por pessoa capacitada quanto aos cuidados de sigilo e confidencialidade das informações pessoais e médicas presentes em prontuários e banco de dados.

3.b) Os dados dos pacientes serão anonimizados e tratados de forma compilada, reduzindo assim o risco de divulgação de dados pessoais.

R: Anexarei declaração solicitada.

PENDÊNCIAS ATENDIDAS

Considerações Finais a critério do CEP:

O CEP informa que a partir desta data de aprovação, é necessário o envio de relatórios parciais (semestralmente), e o relatório final, quando do término do estudo, por meio de notificação pela Plataforma Brasil.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1197119.pdf	23/07/2019 17:22:02		Aceito
Outros	DeclaraCAo_protecao_de_dados.pdf	23/07/2019 17:21:23	GABRIEL TEIXEIRA MONTEZUMA	Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA.docx	23/07/2019 17:18:17	GABRIEL TEIXEIRA MONTEZUMA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Tese_Rituximab.pdf	23/07/2019 17:17:57	GABRIEL TEIXEIRA MONTEZUMA SALES	Aceito
Outros	IMG_7672.pdf	10/06/2019 22:33:17	GABRIEL TEIXEIRA MONTEZUMA	Aceito

Endereço: Rua Francisco de Castro, 55

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.020-050

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)5571-1062

Fax: (11)5539-7162

E-mail: cep@unifesp.edu.br



UNIFESP - HOSPITAL SÃO
PAULO - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO PAULO - HSP/UNIFESP



Continuação do Parecer: 3.496.678

Outros	IMG_7674.pdf	10/06/2019 22:32:52	GABRIEL TEIXEIRA MONTEZUMA	Aceito
Outros	IMG_7673.pdf	10/06/2019 22:31:37	GABRIEL TEIXEIRA MONTEZUMA	Aceito
Folha de Rosto	20180815113523053.pdf	15/08/2018 23:18:29	GABRIEL TEIXEIRA MONTEZUMA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 09 de Agosto de 2019

Assinado por:
Miguel Roberto Jorge
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Francisco de Castro, 55

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.020-050

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)5571-1062

Fax: (11)5539-7162

E-mail: cep@unifesp.edu.br