

Terapia com Rituximabe para síndrome nefrótica idiopática de início na infância: experiência de um centro terciário português

Rituximab therapy for childhood onset idiopathic nephrotic syndrome: experience of a Portuguese tertiary center

Autores

Rita Gomes¹ 
 Sara Mosca¹ 
 Mariana Bastos-Gomes²
 Liane Correia-Costa³ 
 Liliana Rocha³ 
 Ana Teixeira³ 
 Teresa Costa³ 
 Maria Sameiro-Faria³ 
 Paula Matos³ 
 Conceição Mota³ 

¹Centro Hospitalar Universitário do Porto, Centro Materno-Infantil do Norte, Serviço de Pediatria, Porto, Portugal.

²Unidade Local de Saúde do Alto Minho, Serviço de Pediatria, EPE, Viana do Castelo, Portugal.

³Centro Hospitalar Universitário do Porto, Centro Materno-Infantil do Norte, Serviço de Pediatria, Unidade de Nefrologia Pediátrica, Porto, Portugal.

Data de submissão: 31/03/2022.

Data de aprovação: 29/08/2022.

Data de publicação: 17/10/2022.

Correspondência para:

Rita Gomes.
 E-mail: ritagomesmoreira02@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2022-0056pt>

RESUMO

Introdução: Rituximabe (RTX) é uma opção terapêutica na síndrome nefrótica (SN) idiopática pediátrica de difícil tratamento. Visamos avaliar eficácia e segurança do uso de RTX nestes pacientes. **Métodos:** Realizou-se estudo retrospectivo de todos os pacientes com SN idiopática tratados com RTX, em uma unidade de nefrologia pediátrica de um hospital terciário. Dados demográficos, antropométricos, clínicos e analíticos foram coletados antes do tratamento e aos 6, 12 e 24 meses. **Resultados:** Incluímos 16 pacientes (11 do sexo masculino), com idade mediana (percentil 25–75, P25–P75) de 2 (2,0–2,8) anos ao diagnóstico. Quinze eram sensíveis a esteroides, e 1 resistente a esteroides e sensível à ciclosporina. A idade mediana na administração do RTX foi 10 (6,3–14,0) anos. Durante um tempo mediano de acompanhamento de 2,5 (1,0–3,0) anos, 6 (37,5%) pacientes alcançaram remissão parcial e 7 (43,8%) não tiveram recidivas e não estavam tomando imunossupressor no acompanhamento aos 24 meses. Quanto às complicações, 1 paciente apresentou hipogamaglobulinemia persistente. Comparado ao período de 12 meses anterior ao RTX, houve diminuição no número mediano de recidivas em 6 e 12 meses [3 (3,0–4,0) vs 0 (0–0,8) e 0,50 (0–1,0), respectivamente; $p = 0,001$] e na dose diária de esteroides (mg/kg/dia) aos 6, 12 e 24 meses [0,29 (0,15–0,67) vs [0,10 (0,07–0,13); $p = 0,001$], [0,12 (0,05–0,22); $p = 0,005$] e [0,07 (0,04–0,18); $p = 0,021$], respectivamente. Houve também redução na mediana do escore z do IMC aos 24 meses [2,11 (0,45–3,70) vs 2,93 (2,01–3,98); $p = 0,049$]. **Conclusões:** Nossos resultados confirmam a eficácia e segurança do uso de RTX em SN idiopática pediátrica, destacando seus potenciais benefícios cardiometabólicos.

Descritores: Síndrome nefrótica; Idiopática; Rituximabe.

ABSTRACT

Introduction: Rituximab (RTX) is a therapeutic option in pediatric difficult-to-treat idiopathic nephrotic syndrome (NS). We aimed to assess the efficacy and safety of RTX use in these patients. **Methods:** A retrospective study of all patients with idiopathic NS treated with RTX was conducted in a pediatric nephrology division of a tertiary hospital. Demographic, anthropometric, clinical and analytical data were collected prior to treatment and at 6, 12, and 24 months. **Results:** Sixteen patients were included (11 males), with a median (25th–75th percentile, P25–P75) age at diagnosis of 2 (2.0–2.8) years. Fifteen were steroid-sensitive and 1 was steroid-resistant and sensitive to cyclosporine. The median age at administration of RTX was 10 (6.3–14.0) years. Throughout a median follow-up time of 2.5 (1.0–3.0) years, 6 (37.5%) patients achieved partial remission and 7 (43.8%) had no relapses and were not taking any immunosuppressants at the 24-month follow-up visit. Regarding complications, 1 patient presented persistent hypogammaglobulinemia. Compared with the 12-month period before RTX, there was a decrease in the median number of relapses at 6 and 12 months [3 (3.0–4.0) vs 0 (0–0.8) and 0.50 (0–1.0), respectively; $p = 0.001$] and in the daily steroids dose (mg/kg/day) at 6, 12, and 24 months [0.29 (0.15–0.67) vs [0.10 (0.07–0.13); $p = 0.001$], [0.12 (0.05–0.22); $p = 0.005$] and [0.07 (0.04–0.18); $p = 0.021$]], respectively. There was also a reduction in the median BMI z score at 24 months [2.11 (0.45–3.70) vs. 2.93 (2.01–3.98); $p = 0.049$]. **Conclusions:** Our results confirm the efficacy and safety of RTX use in pediatric idiopathic NS and highlight its' potential cardiometabolic benefits.

Keywords: Nephrotic syndrome; Idiopathic; Rituximab.



INTRODUÇÃO

A síndrome nefrótica (SN) idiopática é a doença glomerular crônica mais comum em crianças, afetando até 16 a cada 100.000 crianças¹⁻³. A patogênese exata da SN não é clara, mas uma combinação de predisposição genética, fatores circulantes, gatilhos ambientais/infecciosos e outros mecanismos têm sido colocados como hipótese⁴.

A SN idiopática na infância pode ser classificada de acordo com o *International Study of Kidney Disease in Children* (ISKDC) com base na resposta aos esteroides, que são a pedra angular da terapia. A maioria das crianças respondem bem à terapia inicial com esteroides e são consideradas como tendo síndrome nefrótica sensível a esteroides (SNSE). No entanto, aproximadamente 40–50% desenvolvem um curso complicado que resulta em recidivas frequentes (SNRF) ou dependência de esteroides (SNDE)^{4,5}. Além disso, 10–20% dos pacientes não respondem à terapia com esteroides e são considerados como tendo síndrome nefrótica resistente a esteroides (SNRE)^{3,6}.

Os fatores prognósticos associados ao curso da SN incluem a resposta inicial à terapia com esteroides, o perfil genético, a resposta a outras drogas imunossupressoras, e a duração do acompanhamento⁶. A patologia renal também é uma ferramenta de diagnóstico e prognóstico muito importante. A SNSE é geralmente caracterizada por doença de lesão mínima (DLM), enquanto na SNRE, a glomerulosclerose segmentar focal (GESF) é o achado mais prevalente^{1,7}. Outros padrões histológicos frequentes são glomerulonefrite proliferativa mesangial, nefropatia por imunoglobulina A ou glomerulonefrite membranoproliferativa.

O manejo de pacientes com SNRF, SNDE e SNRE é complexo, envolvendo diferentes esquemas de medicamentos imunossupressores. Além disso, a ocorrência de efeitos adversos da terapia crônica com esteroides leva frequentemente à introdução de agentes imunossupressores adicionais de segunda linha, incluindo inibidores de calcineurina (ciclosporina, tacrolimus), micofenolato de mofetila, ciclofosfamida e levamisol⁵. Entretanto, não há consenso quanto à escolha, duração ou sequência desses medicamentos, pois nenhum deles está livre de efeitos adversos (por ex., nefrotoxicidade, neurotoxicidade, efeitos colaterais hematológicos e potencial diabetogênico) e todos requerem monitoramento regular^{1,2,5,8}.

Na verdade, o manejo desses pacientes é muitas vezes desafiador, já que algumas crianças continuam a

apresentar recidivas frequentes e requerem esteroides, apesar das múltiplas terapias adjuvantes⁴. Coletivamente, pelo menos 20% das crianças apresentam SNRF/SNDE complicadas, definidas por recidivas frequentes ou dependência de esteroides durante ou após terapias imunossupressoras. Além disso, 1–3% têm SNRE refratária, pois apresentam resistência a esteroides e agentes imunossupressores, o que as coloca em alto risco de evolução para insuficiência renal. Pelas razões acima mencionadas, são necessários novos medicamentos para enfrentar estes problemas.

Neste contexto, o Rituximabe (RTX), um anticorpo monoclonal anti-CD20, tornou-se uma opção de tratamento promissora em SN de difícil tratamento, desde que seu uso foi descrito pela primeira vez em 2012. O mecanismo exato de ação do RTX ainda não está claro, mas foi sugerido que tanto os mecanismos imunológicos quanto um efeito direto sobre os podócitos desempenham um papel¹. Atualmente, o RTX é utilizado em diversos centros para SNRF e SNDE, especialmente quando a remissão completa durável não é alcançada com outras drogas imunossupressoras^{3,6,7}. Sua eficácia para SNRE refratária permanece incerta devido a dados limitados⁹. A depleção de células B CD19 induzida por RTX é considerada um sinal de tratamento eficaz e geralmente dura de 6 a 8 meses, mas a resposta terapêutica pode persistir por vários meses, mesmo após o repovoamento de células B⁶.

Com relação à segurança, o RTX é normalmente bem tolerado na maioria das crianças e tem um número limitado de efeitos adversos, sendo os mais comuns as reações infusoriais⁸. Outros efeitos colaterais incluem supressão da medula óssea, hipogamaglobulinemia e um risco aumentado de infecções¹⁰. Efeitos adversos raros, mas potencialmente graves, incluem reativação do vírus da hepatite B, lesão pulmonar associada ao RTX, reação anafilática, colite, miocardite fulminante, pneumonia por *Pneumocystis Jiroveci*, ou leucoencefalopatia multifocal¹¹.

O RTX tem sido considerado uma opção de tratamento eficiente para crianças com SN idiopática de difícil tratamento, com diversos estudos anteriores mostrando um número significativamente menor de recidivas após o RTX, permitindo uma redução gradual de esteroides e/ou outros agentes imunossupressores^{1,4,8,12}. Considerando sua boa tolerabilidade e ausência de efeitos nefrotóxicos, alguns autores defendem que o RTX pode ser

considerado como uma terapia de primeira linha poupadora de esteroides em crianças com SNDE⁵.

O regime ideal de RTX permanece desconhecido¹³. Na verdade, os dados comparando diretamente os regimes de dosagem são escassos e há uma variação significativa nas prescrições em todo o mundo, variando de 375 a 1500 mg/m² por curso de tratamento^{14,15}. Embora relatos anteriores tenham descrito um período de remissão mais longo em pacientes que receberam RTX em altas doses, estudos recentes mostraram desfechos satisfatórios com doses iniciais mais baixas (375 mg/m²)¹⁶⁻¹⁹. Recentemente, um estudo multicêntrico internacional com 511 crianças realizado em 11 centros terciários de nefrologia pediátrica mostrou que a sobrevida livre de recidivas em doses baixas de RTX foi semelhante a doses médias e altas, mas apenas com imunossupressão de manutenção, sugerindo que tanto a dose de RTX como a imunossupressão de manutenção têm efeitos importantes sobre os desfechos¹³. As diretrizes mais recentes do KDIGO de 2021 recomendam uma dose de RTX de 372 mg/m² em um esquema de 1 a 4 infusões²⁰. Uma revisão de 2022 afirma que parece razoável tratar pacientes com SNSE grave com pelo menos duas doses de 375 mg/m² de RTX quando estiver planejada a descontinuação completa de outros tratamentos, e com uma única infusão de 375 mg/m² quando for prescrita terapia profilática com outro agente imunossupressor¹¹. No entanto, é necessária uma investigação adicional para estabelecer a dose mínima eficaz, frequência de redosagem, toxicidade potencial a longo prazo, e o papel da dosagem profilática e imunossupressão concomitante.

No presente estudo, descrevemos a experiência de nosso centro com o uso de RTX em pacientes pediátricos com SN idiopática de difícil tratamento. Nosso objetivo foi avaliar a eficácia do RTX na redução da incidência de recidivas e da necessidade de esteroides e outros medicamentos imunossupressores ao longo de 6, 12 e 24 meses de acompanhamento, comparando com os dados registrados 12 meses antes da administração do RTX. Também visamos avaliar a segurança e a tolerabilidade do tratamento com RTX durante o período de acompanhamento.

MÉTODOS

DESENHO DO ESTUDO E AMOSTRA

Realizamos um estudo observacional retrospectivo com análise dos registros clínicos de todos os pacientes

pediátricos com menos de 18 anos de idade com SN idiopática envolvendo rins nativos tratados com RTX entre 2017 e 2020 em nosso centro terciário no Centro Materno-Infantil do Norte, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Portugal. Este estudo foi uma continuação de um trabalho anterior realizado em nosso centro em 2019²¹. Deve-se notar que utilizamos uma amostra maior e, em particular, um tempo de acompanhamento mais longo. Foram excluídos da análise os pacientes com causa genética identificada para SN.

DEFINIÇÃO DE VARIÁVEIS E COLETA DE DADOS

Em relação à classificação da SN, os pacientes que não responderam à prednisona por um período mínimo de 8 semanas preencheram os critérios para SNRE. A SNRF foi definida como ≥ 2 recidivas dentro de 6 meses após a remissão inicial ou > 4 recidivas dentro de 12 meses. A SNDE foi definida como ≥ 2 recidivas durante a redução do tratamento com esteroides ou dentro de 2 semanas após a descontinuação dos esteroides. A síndrome nefrótica foi considerada de difícil tratamento em casos resistentes a esteroides ou dependentes de esteroides que não responderam a pelo menos dois outros imunossupressores. As remissões total e parcial foram definidas como relação proteína/creatinina $< 0,2$ (mg/mg) e $0,2-2$ (mg/mg) para três amostras consecutivas no início da manhã, respectivamente. As recidivas foram consideradas esporádicas se fossem < 2 em 6 meses.

Os dados foram coletados dos arquivos clínicos eletrônicos 12 meses antes do tratamento com RTX e aos 6, 12, e 24 meses após o tratamento com RTX, durante o acompanhamento. Foram coletadas variáveis demográficas (idade na apresentação e no início do RTX, sexo), antropométricas (peso e altura) e analíticas (creatinina sérica, níveis de imunoglobulina G (IgG) e contagem de células B; proteínas e creatinina urinárias). Também foram coletados dados sobre caracterização da SN (história natural da doença, taxa de hospitalização, histologia renal, número de recidivas) e manejo (estratégia de imunossupressão prévia, incluindo dose de esteroides, número de infusões de RTX, e desfechos adversos imediatos e tardios). Altura e peso foram utilizados para o cálculo do índice de massa corporal (IMC). Os valores de altura e IMC para idade foram classificados de acordo com os dados de referência de crescimento da Organização Mundial da Saúde (OMS) em categorias de escore z. Os valores de escore z do IMC

foram utilizados para classificar os pacientes nas seguintes categorias: sem sobrepeso (-2 DP a $+1$ DP) e sobrepeso/obeso ($> +1$ DP).

O RTX foi usado em pacientes com SNSE que continuaram a apresentar recidivas frequentes apesar das combinações ideais de esteroides e agentes orais poupadores de glucocorticoides, e/ou que apresentaram efeitos adversos graves da terapia. Inicialmente, nosso protocolo central para infusão de RTX incluiu quatro doses intravenosas semanais de 375 mg/m^2 . A partir de 2019, começamos a usar apenas duas doses iniciais de RTX mais uma abordagem sob demanda. Todas as doses foram administradas em um período de remissão. Usamos três marcas diferentes de RTX (Mabthera®, Ruxience® e Rixathon®), mas a farmácia do hospital garante que a mesma marca seja sempre usada para administrações subsequentes no mesmo paciente. Foi utilizado um pré-tratamento com hidroxizina, metilprednisolona e acetaminofen para prevenir reações à infusão. A resposta ao RTX foi monitorada por check-ups clínicos e analíticos periódicos. Os marcadores sanguíneos e a contagem de células B foram avaliados nos dias 7 a 10 após a primeira administração de RTX e depois em cada consulta médica após quatro meses, até a normalização da contagem de células B. A depleção de células B no sangue periférico foi definida como 0 células/uL. As imunoglobulinas séricas foram medidas entre os dias 7 e 10, dois meses após a primeira administração, e depois a cada consulta médica após quatro meses, até a normalização da contagem de células B. Os critérios para reposição de imunoglobulina G (IgG) incluíram hipogamaglobulinemia grave ($< 400 \text{ mg/dl}$), particularmente em pacientes com infecções recorrentes. Proteínas e creatinina urinárias e creatinina sérica foram medidas aos 6, 12 e 24 meses de acompanhamento. A creatinina sérica foi analisada utilizando um calibrador para sistema automatizado (Roche Diagnostics). Para estimar a taxa de filtração glomerular (TFGe), em mL/min/1,73m^2 , foi utilizada a fórmula de Schwartz revisada²².

ÉTICA

Esta pesquisa cumpriu todas as regulamentações nacionais e políticas institucionais relevantes e está de acordo com os princípios da Declaração de Helsinque. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Centro Hospitalar Universitário do Porto e Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar.

O consentimento parental foi obtido para todos os pacientes incluídos no estudo, no que diz respeito à coleta de informações e amostras biológicas.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada utilizando o IBM® SPSS® Statistics 26.0. As variáveis contínuas são expressas como mediana e percentis 25 e 75. As diferenças entre grupos em variáveis contínuas independentes foram avaliadas com o teste de Mann-Whitney e em variáveis pareadas com o teste de Wilcoxon. As diferenças na distribuição de variáveis categóricas foram avaliadas com testes de Qui-quadrado. Todos os valores de p foram bilaterais e considerados estatisticamente significativos se $< 0,05$.

RESULTADOS

Foi incluído um total de 16 pacientes, 11 (68,8%) homens e 5 (31,3%) mulheres. A idade mediana ao diagnóstico foi de 2 anos (P25–P75: 2,0–2,8, mínimo 1 e máximo 9). A caracterização basal da amostra é descrita na Tabela 1.

Quanto à classificação da SN idiopática, 15 (93,8%) pacientes apresentaram SNSE (SNDE e/ou SNRF) e 1 (6,3%) SNRE, mas foi responsivo à ciclosporina. Foi realizada biópsia renal em todos os pacientes. A histologia renal encontrou DLM na maioria dos casos ($n = 10$), 60% dos quais com depósitos de imunoglobulina M, GESF em 3 casos e nefropatia por imunoglobulina M em 3 pacientes.

Antes do início de RTX, vários imunossuppressores foram utilizados em diferentes esquemas de associação (ciclofosfamida ($n = 13$), ciclosporina ($n = 13$), micofenolato de mofetila ($n = 13$), levamisol ($n = 1$), e tacrolimus ($n = 1$)).

A duração mediana da doença renal antes da terapia com RTX foi de 7,5 anos (P25–P75: 4,3–9,1), com um mínimo de 11 meses e um máximo de 14 anos e 9 meses de evolução. A idade mediana na administração do RTX foi de 10 (P25–P75: 6,3–14,0; mínimo 3 e máximo 17) anos. Todos os pacientes foram tratados com uma dose semanal de 375 mg/m^2 , tanto em esquemas de 2– ($n = 7$; 43,8%) ou 4– ($n = 9$; 56,3%) semanas. A depleção de células CD19 foi confirmada após a primeira dose em todos os pacientes. Os níveis médios de IgG sérica antes do RTX e aos 12 e 24 meses de acompanhamento foram 401 mg/dl (P25–P75: 292,7–763,7), 59,5 mg/dl (P25–P75: 30,8–674,7) e 342 mg/dl (P25–P75: 227–670), respectivamente.

TABELA 1 CARACTERIZAÇÃO BASAL DA AMOSTRA

Total	16
Sexo	
Masculino	11 (68,8%)
Feminino	5 (31,3%)
Classificação	
SNSE (SNDE e/ ou SNRF)	15 (93,8%)
SNRE e sensível à ciclosporina	1 (6,3%)
Idade mediana do início da SNI	2 (2,00–2,75)
Idade mediana no início do RTX	10 (6,3–14,0)
Duração média da doença renal antes do RTX	7,54 (4,3–9,1)
Histologia renal	
DLM	10 (62,5%)
GESF	3 (18,8%)
Nefropatia por IgM	3 (18,8%)
Recidivas	3,0 (3,0–4,0)
Medições antropométricas	
Escore z de altura	-0,55 (-1,44–0,01)
IMC (kg/m ²)	24,85 (22,13–30,31)
Escore z do IMC	2,93 (2,01–3,98)
Sobrepeso/Obesidade	15 (93,8%)
Creatinina sérica (mg/dL)	0,44 (0,34 –0,51)
TFGe (mL/min/1,73m²)	185 (170–220)
Dose de esteroides (mg/kg/dia)	0,29 (0,15–0,67)
Tempo de acompanhamento após RTX (anos)	2,5 (1,0–3,0)

Os dados são apresentados como número (porcentagem) ou mediana (P25-P75), conforme apropriado.

SNRF: síndrome nefrótica de recidivas frequentes; SNDE: síndrome nefrótica dependente de esteroides; SNRE: síndrome nefrótica resistente a esteroides; DLM: doença de lesão mínima; GESF: glomeruloesclerose segmentar focal; GPM: glomerulonefrite proliferativa mesangial; IMC: índice de massa corporal; CS: corticosteroides; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; RTX: rituximabe.

Não foram relatadas complicações imediatas, mas um paciente apresentou hipogamaglobulinemia persistente durante o acompanhamento e foi tratado com imunoglobulina intravenosa mensal.

Considerando o período de 12 meses antes da administração de RTX, o número total de recidivas foi de 53. O número mediano de recidivas foi significativamente menor antes do que após o tratamento com RTX [0,5 (0–1) *vs* 3 (3–4); *p* = 0,001].

Durante um tempo mediano de acompanhamento de 2,5 (P25–P75: 1,0–3,0) anos após o RTX, houve recidivas esporádicas em 8 (50,0%) crianças após um tempo mediano de 8 (P25–P75: 3,1–13,7) meses depois da última infusão de RTX. Sete (43,8%) pacientes evoluíram sem recidivas, 6 (37,5%) apresentaram remissão parcial, e 3 (18,8%) mantiveram o curso prévio da doença (SNDE e RF). Metade das crianças recuperou a contagem de CD19 após uma mediana de 14,0 (P25–P75: 9,3–21,0) meses. Entre estes, 2 recidivaram nos primeiros 6 meses (24 e 30 dias após o RTX).

Com relação à medicação, uma redução estatisticamente significativa na dose diária de esteroides (mg/kg/dia) foi evidente aos 6 [0,10 (0,07–0,13); *p* = 0,001], 12 [0,12 (0,05–0,22); *p* = 0,005], e 24 [0,07 (0,04–0,18); *p* = 0,021] meses em comparação com a dose de esteroides um ano antes do RTX [0,29 (0,15–0,67)] (Tabela 2). Aos 24 meses de acompanhamento, 2 (12,5%) crianças ainda necessitaram de terapia com esteroides e 7 (43,8%) foram mantidas em uma combinação de esteroides e outros imunossupressores (ciclosporina ou micofenolato de mofetila). Os 7 pacientes que evoluíram sem recidivas não precisaram de imunossupressores no acompanhamento de 24 meses após o RTX.

A mediana do IMCz aos 24 meses após o RTX foi significativamente inferior ao valor pré-tratamento [2,11 (0,45–3,70) *vs* 2,93 (2,01–3,98); *p* = 0,049]. Houve também uma diminuição na proporção de pacientes classificados como sobrepeso/obeso aos 6, 12 e 24 meses após o RTX (93,8%, 66,7% e 72,7%, respectivamente, *vs* 93,8% antes do tratamento), mas as diferenças não foram estatisticamente significativas. Não foram observadas diferenças significativas no que diz respeito aos escores z de altura para idade (Tabela 2).

DISCUSSÃO

O tratamento da SN idiopática é desafiador e muitas vezes complicado pelo curso refratário e recidivante da doença, com conseqüente risco de toxicidade medicamentosa e insuficiência renal progressiva. Nossos resultados são semelhantes aos relatados em ensaios clínicos randomizados anteriores que indicam que, entre crianças com SNDE e SNRF, o RTX está associado a menores taxas de recidivas e períodos mais longos de remissão em comparação com placebo/esteróide e terapia com ICN, permitindo

TABELA 2 COMPARAÇÃO DA INCIDÊNCIA DE RECIDIVAS, PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS, FUNÇÃO RENAL E DOSES DE ESTEROIDES ANTES DO TRATAMENTO E AOS 6, 12 E 24 MESES DE ACOMPANHAMENTO

	6 meses (n = 16)	12 meses (n = 15)	24 meses (n = 11)
Recidivas	0 (0–0,75)	0,5 (0–1,00)	1 (0–3,00)
Valor de p	0,001	0,001	0,168
Dose de esteroides (mg/kg/dia)	0,10 (0,07–0,13)	0,12 (0,05–0,22)	0,07 (0,04–0,18)
Valor de p	0,001	0,005	0,021
Creatinina (mg/dl)	0,46 (0,29–0,56)	0,48 (0,29–0,59)	0,49 (0,38–0,77)
Valor de p	0,950	0,181	0,025
TFGe (ml/min/1,73m ²)	206 (162–239)	199 (147–244)	168 (149–205)
Valor de p	0,625	0,820	0,327
Escore z de altura	–0,76 (–1,11–0,21)	–0,13 (–0,88–0,41)	–0,58 (–1,35–0,39)
Valor de p	0,535	0,105	0,875
IMC (kg/m ²)	28,13 (20,64–30,94)	24,57 (20,67–31,53)	39,00 (16,96–31,29)
Valor de p	0,501	0,691	0,814
Escore z do IMC	2,67 (1,93–3,63)	2,37 (0,86–3,77)	0,11 (0,45–3,70)
Valor de p	0,408	0,363	0,049
Sobrepeso/Obesidade	15 (93,8%)	10 (66,7%)	8 (72,7%)
Valor de p	0,063	0,333	0,273

Os dados são apresentados como número (porcentagem) ou mediana (P25–P75), conforme apropriado.

IMC: índice de massa corporal; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada.

uma maior redução ou retirada de imunossupressores concomitantes^{5,18,23,24}. O benefício potencial de manter a remissão da doença, combinado com sua toxicidade limitada, suporta seu uso na SN idiopática pediátrica.

Embora ainda não haja consenso sobre o esquema ideal de RTX, antes de 2019 o protocolo do nosso centro para infusão de RTX incluía uma dose intravenosa semanal de 375 mg/m² em um esquema de quatro infusões. Entretanto, diversos estudos não demonstraram qualquer diferença significativa na taxa de resposta em crianças entre 1 e 2 doses *vs* 3 a 4 doses^{11,20,21}. À luz da literatura mais recente e dos resultados de um trabalho anterior realizado em nossa unidade, mudamos nossa abordagem para um esquema de duas infusões mais uma abordagem sob demanda, na qual o RTX é administrado sempre que há um achado combinado de SN de recidiva e recuperação da contagem de células B. Recentemente, um estudo multicêntrico internacional mostrou que crianças com SNRF recebendo ciclos repetidos de RTX apresentaram períodos mais longos sem recidiva, mas complicações significativas, incluindo

hipogamaglobulinemia persistente, infecção e neutropenia, podem ocorrer²⁵. Embora seus achados sugiram que a repetição do RTX possa ser uma abordagem eficaz e razoavelmente segura para a maioria das crianças com FRNS, os autores reconhecem que ainda são necessários estudos prospectivos para identificar a abordagem de tratamento ideal^{20,21}.

Em nossa amostra, houve uma diminuição no número de recidivas após a terapia com RTX e quase metade de nossos pacientes não apresentaram recidivas aos 24 meses. Benefícios semelhantes foram relatados em vários outros estudos que identificaram o RTX como um tratamento eficaz para pacientes com SNDE e SNRF complicadas^{3,5,8,12,21,25,26}. Um estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo está sendo realizado atualmente para avaliar a eficácia e a segurança do RTX em SNDE e SNRF não complicadas em estágio inicial²⁷, mas ainda são necessários estudos adicionais para fortalecer as evidências disponíveis sobre o uso de RTX na SN.

Nossos resultados revelaram que o tratamento com RTX reduziu o uso de esteroides e outros

imunossuppressores, o que também está de acordo com a literatura^{1,21,25,28}. Todos os 7 pacientes que alcançaram remissão estão atualmente sem tratamento imunossupressor. Quanto aos demais pacientes, 2 estão em uso de esteroides e 7 precisam de terapia combinada com esteroides e ciclosporina ou micofenolato de mofetila, mas em todos os pacientes a dose diária de esteroides foi reduzida, a partir dos 6 meses após o RTX.

Em contraste com o benefício significativo observado com RTX entre a SNDE e SNRE, sua eficácia na SNRE em comparação com a terapia padrão permanece controversa. Apesar dos relatos positivos de estudos de coorte e registro que mostraram que um número significativo de pacientes atinge remissão parcial ou completa, a recente diretriz da Sociedade Internacional de Nefrologia Pediátrica (IPNA, por sua sigla em inglês) deu ao RTX uma recomendação fraca (nota 2C) para uso em SNRE em vista dos resultados negativos do único ensaio clínico randomizado publicado até o momento^{29,30}. O curto período de acompanhamento foi postulado como uma das razões para o estudo não apresentar resultados promissores³¹. Relatamos o caso de 1 paciente com SNRE que foi responsivo ao RTX, sem recidivas durante os primeiros 12 meses de acompanhamento e 3 recidivas durante o ano seguinte, recebendo tratamento apenas com esteroides. Atualmente, em comparação com o RTX, nenhum medicamento alternativo demonstrou eficácia complementar superior entre as SNRE resistentes a ICN. Seu papel deve ser considerado, pois mesmo a remissão parcial demonstrou um prognóstico renal significativamente melhor, mas são necessários ensaios controlados futuros^{9,32}.

Estudos anteriores sobre o impacto da terapia com RTX em desfechos antropométricos são escassos e muitas vezes limitados por tamanhos de amostra pequenos e curtos períodos de acompanhamento^{3,23,33,34}. Uma revisão retrospectiva e multicêntrica avaliou alterações nos parâmetros antropométricos pós-RTX entre crianças com SNDE e mostrou que o significativo efeito poupador de esteroides provavelmente resultou na melhoria dos parâmetros antropométricos e de crescimento em 2 anos de acompanhamento³⁴. Em nossa amostra, a mediana do IMCz foi significativamente menor aos 24 meses após o RTX e houve uma diminuição na proporção de pacientes classificados como sobrepeso/obeso, embora não estatisticamente significativa.

Embora nossos resultados devam ser interpretados reconhecendo limitações inerentes à sua natureza retrospectiva, eles estão de acordo com a literatura existente e destacam os benefícios cardiometabólicos potenciais do RTX.

A maioria dos estudos sobre o uso de RTX na SN pediátrica relatou um perfil de segurança aceitável, sendo as reações infusoriais o efeito colateral mais comum, embora geralmente leves e transitórias³¹. Em nosso estudo, não foram relatados efeitos colaterais imediatos significativos. Podemos hipotetizar que pode estar relacionado ao fato de que a mesma marca de RTX foi usada para doses repetidas no mesmo paciente individual e que o protocolo hospitalar inclui pré-medicação com hidroxizina, metilprednisolona e paracetamol para prevenir reações infusoriais. Uma menina com SNRE exigindo altas doses de esteroides (~1 mg/kg/dia) e ciclosporina, foi submetida a 2 infusões de RTX aos 3 anos de idade e apresentou hipogamaglobulinemia persistente. No entanto, não ocorreram complicações infecciosas, ela alcançou a remissão completa, e atualmente não está sob nenhuma medicação imunossupressora. Nenhum outro efeito colateral ocorreu durante o período do estudo. Não obstante, mais estudos prospectivos de longo prazo com uma análise de risco-benefício adequada são de suma importância para fortalecer as recomendações para o uso de RTX.

Reconhecemos uma série de limitações importantes ao nosso estudo. A mais importante delas é provavelmente o curto período de acompanhamento e o fato de relatarmos a experiência de um único centro. Mostramos que o tratamento com RTX na SN idiopática de difícil tratamento possibilitou uma redução na taxa de recidivas e na dose diária de esteroides, o que pode ter contribuído para a diminuição na proporção de sobrepeso/obesidade. Assim, variáveis como pressão arterial, perfil lipídico e circunferência da cintura que não foram avaliadas teriam sido muito importantes para melhor caracterizar o perfil cardiometabólico desses pacientes. Apesar destas limitações, segundo nosso conhecimento, este é um dos primeiros estudos de coorte portuguesa avaliando a eficácia e segurança do RTX na SN idiopática de difícil tratamento²¹. Uma vez que foi realizado em uma divisão de Nefrologia Pediátrica de um centro terciário, tal estudo permitiu a inclusão de mais pacientes, mas pode ter ocorrido um viés de seleção com inclusão de casos mais graves.

Em conclusão, nossos resultados estão de acordo com estudos anteriores que suportam a eficácia e segurança do RTX na SNDE, portanto acreditamos que nosso estudo reforça o uso de RTX como uma opção terapêutica válida em casos pediátricos de difícil manejo clínico. A inclusão de RTX em esquemas imunossuppressores para SN de difícil tratamento pode ter impacto na qualidade de vida desses pacientes e seus familiares, diminuindo potencialmente os efeitos colaterais secundários de esteroides crônicos e outros imunossuppressores. Além disso, pode levar a um impacto econômico favorável devido a uma redução no número de consultas médicas e prescrições de medicamentos. Nos últimos anos, têm surgido diversos estudos sobre o uso de RTX na população pediátrica, o que, espera-se, conduzirá a uma abordagem mais estruturada e baseada em evidências para o manejo desses pacientes. Estudos multicêntricos prospectivos de longo prazo são especialmente importantes para desenvolver recomendações de consenso sobre a dosagem ideal e a duração da terapia com RTX em crianças, levando em consideração tanto o risco potencial de toxicidade a longo prazo quanto o papel da imunossupressão concomitante.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a contribuição de todos os membros da equipe de pesquisa, pais e pacientes envolvidos neste estudo.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores não têm nenhum conflito de interesses a declarar.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Todos os autores desempenharam um papel significativo em um ou mais dos seguintes aspectos deste projeto: desenvolvimento do conceito, protocolo/desenho do estudo, coleta de dados, análise de dados, redação/edição do manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.

REFERÊNCIAS

1. Van Horebeek I, Knops N, Van Dyck M, Levchenko E, Mekahli D. Rituximab in children with steroid-dependent nephrotic syndrome: experience of a tertiary center and review of the literature. *Acta Clin Belgica Int J Clin Lab Med.* 2017;72(3):147–55. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/17843286.2016.1208955>. PubMed PMID: 27409338.
2. Morais B, Álvarez F, Rodríguez F, Ramos S, Novo G. Tratamiento con rituximab en pacientes pediátricos con síndrome nefrótico córtico-dependiente. Experiencia en un hospital terciario. *Pediatría (Napoli).* 2022;96(2):83–90. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.12.010>.
3. Iijima K, Sako DM, 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, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2014;384(9950):1273–81. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60541-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60541-9). PubMed PMID: 24965823.
4. Maxted AP, Dalrymple RA, Chisholm D, McColl J, Tse Y, Christian MT, et al. Low-dose rituximab is no less effective for nephrotic syndrome measured by 12-month outcome. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(5):855–63. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-018-4172-3>. PubMed PMID: 30564878.
5. 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):757–64. doi: <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.1323>. PubMed PMID: 29913001.
6. Tullus K, Webb H, Bagga A. Management of steroid-resistant nephrotic syndrome in children and adolescents. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018;2(12):880–90. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30283-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30283-9). PubMed PMID: 30342869.
7. Kemper MJ, Valentin L, van Husen M. Difficult-to-treat idiopathic nephrotic syndrome: established drugs, open questions and future options. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(10):1641–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-017-3780-7>. PubMed PMID: 28879428.
8. Maratea D, Bettio M, Corti MG, Montini G, Venturini F. The efficacy and safety of rituximab in treating childhood nephrotic syndrome: an Italian perspective. *Ital J Pediatr.* 2016;42(1):63. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s13052-016-0271-6>. PubMed PMID: 27405390.
9. Kamei K, Ishikura K, Sako M, Ito S, Nozu K, Iijima K. Rituximab therapy for refractory steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(1):17–24. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-018-4166-1>. PubMed PMID: 30564879.
10. Iijima K, Sako M, Nozu K. Rituximab for nephrotic syndrome in children. *Clin Exp Nephrol.* 2017;21(2):193–202. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s10157-016-1313-5>. PubMed PMID: 27422620.
11. Zotta F, Vivarelli M, Emma F. Update on the treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2022;37(2):303–14. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-021-04983-3>. PubMed PMID: 33665752.
12. Wang L, Hua R, Zhu Y, Lu Y, Gao H, Xia X, et al. Single dose of rituximab in children with steroid-dependent/frequently relapsing nephrotic syndrome, clinical efficacy and evaluation of health-related quality of life. *Iran J Kidney Dis.* 2021;1(2):109–15. PubMed PMID: 33764321.
13. 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;97(2):393–401. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2019.09.033>. PubMed PMID: 31874801.
14. Prytuła A, Iijima K, Kamei K, Geary D, Gottlich E, Majeed A, et al. Rituximab in refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(3):461–8. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-009-1376-6>. PubMed PMID: 20033225.
15. Deschênes G, Vivarelli M, Peruzzi L, ESPN Working Group on Idiopathic Nephrotic Syndrome. Variability of diagnostic criteria and treatment of idiopathic nephrotic syndrome across European countries. *Eur J Pediatr.* 2017;176(5):647–54. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-017-2891-2>. PubMed PMID: 28303389.
16. Kemper MJ, Gellermann J, Habbig S, Krmar RT, Dittrich K, Jungraithmayr T, et al. Long-term follow-up after rituximab

- for steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(5):1910–5. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfr548>. PubMed PMID: 22076431.
17. Webb H, Jaureguierry G, Dufek S, Tullus K, Bockenbauer D. Cyclophosphamide and rituximab in frequently relapsing/steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(4):589–94. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-015-3245-9>. PubMed PMID: 26525199.
 18. Ravani P, Rossi R, Bonanni A, Quinn RR, Sica F, Bodria M, et al. Rituximab in children with steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicenter, open-label, noninferiority, randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(9):2259–66. doi: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2014080799>. PubMed PMID: 25592855.
 19. Ahn YH, Kim SH, Han KH, Choi HJ, Cho H, Lee JW, et al. Efficacy and safety of rituximab in childhood-onset, difficult-to-treat nephrotic syndrome. 2018;97(46):e13157. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000013157>.
 20. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. 2021;100(4):S1–276.
 21. Moreira CL, Baptista R, Sousa PM, Maciel J, Costa L, Teixeira A, et al. Rituximab use in children with complicated idiopathic nephrotic syndrome – a single centre experience. *Nascr Crescer*. 2019;28(2):70–6.
 22. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(3):629–37. doi: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2008030287>. PubMed PMID: 19158356.
 23. Ahn YH, Kim SH, Han KH, Choi HJ, Cho H, Lee JW, et al. Efficacy and safety of rituximab in childhood-onset, difficult-to-treat nephrotic syndrome: a multicenter open-label trial in Korea. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(46):e13157. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000013157>. PubMed PMID: 30431588.
 24. Boumediene A, Vachin P, Sendeyo K, Oniszczyk 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. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2017.10.006>. PubMed PMID: 29056249.
 25. Chan EY, Yu ELM, Angeletti A, Arslan Z, Basu B, Boyer O, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Repeated Rituximab to Maintain Remission in Idiopathic Childhood Nephrotic Syndrome: An International Study. *J Am Soc Nephrol*. 2022 Jun;33(6):1193–207.
 26. Ruggenti 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(4):850–63. doi: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2013030251>. PubMed PMID: 24480824.
 27. Takahashi T, Okamoto T, Sato Y, Yamazaki T, Hayashi A, Aoyagi H, et al. Periodically repeated rituximab administrations in children with refractory nephrotic syndrome: 2-year multicenter observational study. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(1):87–96. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-018-4063-7>. PubMed PMID: 30141179.
 28. Nagano C, Sako M, Kamei K, Ishikura K, Nakamura H, Nakanishi K, et al. Study protocol: multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of rituximab for the treatment of childhood-onset early-stage uncomplicated frequently relapsing or steroid-dependent nephrotic syndrome (JSKDC10 trial). *BMC Nephrol*. 2019;20(1):293. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s12882-019-1470-3>. PubMed PMID: 31375087.
 29. Chang D, Gong M, Liu C, Zhang Q, Hu Z, Li Z. Efficacy and safety of rituximab for childhood refractory nephrotic syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Clin (Barc)*. 2021;157(9):418–26. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2020.07.039>. PubMed PMID: 33070945.
 30. Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, Gipson D, Sinha A, Schaefer F, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrol Dial*. 2021;22(4):435–73. doi: <http://dx.doi.org/10.28996/2618-9801-2020-4-435-473>.
 31. 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(6):1117–24. doi: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2011080775>. PubMed PMID: 22581994.
 32. Sinha R, Agrawal N, Xue Y, Chanchlani R, Pradhan S, Raina R, et al. Use of rituximab in paediatric nephrology. *Arch Dis Child*. 2021;106(11):1058–65. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2020-321211>. PubMed PMID: 34112638.
 33. Trautmann A, Schnaidt S, Lipska-Ziętkiewicz 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):3055–65. doi: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2016101121>. PubMed PMID: 28566477.
 34. Sinha A, Bhatia D, Gulati A, Rawat M, Dinda AK, Hari P, et al. Efficacy and safety of rituximab in children with difficult-to-treat nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(1):96–106. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfu267>. PubMed PMID: 25121488.
 35. Sinha R, Banerjee S, Mukherjee A, Akhtar S, Pradhan S. Impact of rituximab on anthropometric indices among childhood steroid-dependent nephrotic syndromes. *Arch Dis Child*. 2021;106(3):283–5. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2019-318019>. PubMed PMID: 32086234.