




Rituximab em doenças glomerulares: uma série de casos e revisão narrativa

Rituximab in glomerular diseases: a case series and narrative review

Autores

Inês Duarte¹ 
 João Oliveira¹ 
 Cristina Outerelo¹
 Iolanda Godinho¹
 Marta Pereira¹
 Paulo Fernandes¹
 Sofia Jorge¹
 Joana Gameiro¹ 

¹Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Serviço de Nefrologia e Transplantação Renal, Lisboa, Portugal.

RESUMO

Introdução: O uso de Rituximab (RTX) em doenças glomerulares (DG) aumentou nos últimos anos, embora ainda utilizado apenas em uma pequena fração de pacientes. **Métodos:** Conduzimos em nosso centro, de 2010-2020, um estudo retrospectivo de único centro de pacientes adultos com nefropatia membranosa (NM), glomeruloesclerose segmentar focal (GESF), nefrite lúpica (NL) e vasculite tratada com RTX como terapia de primeira ou segunda linha. **Resultados:** Identificamos 19 pacientes; 36,8% tinham NM; 25,0% cada apresentava GESF, NL e vasculite. RTX foi terapia de primeira linha em 26,3% dos pacientes e em 73,7% foi terapia de segunda linha. O tempo médio de acompanhamento foi $7,7 \pm 7,2$ anos. Em NM, 2 pacientes (28,6%) tiveram remissão completa (RC), 2 pacientes (28,6%) remissão parcial (RP), e 3 pacientes (42,9%) não tiveram resposta (NR). Na GESF, 2 pacientes (50,0%) apresentaram RC, 1 paciente (25,0%) não teve resposta e, 1 paciente, deterioração renal. Dois pacientes (50,0%) apresentaram NL classe IV com RC após RTX, 1 paciente com NL classe III/C/V não teve resposta, e 1 paciente com NL classe II apresentou deterioração renal. Na vasculite, 3 pacientes (75,0%) apresentaram RC e 1 paciente RP. Reações à infusão ocorreram em 2 pacientes (10,5%) e um paciente apresentou múltiplas complicações infecciosas. **Conclusões:** A eficácia do RTX em tratar diferentes tipos de DG imunomediada tem sido demonstrada com diferentes taxas de resposta, mas com perfil geral seguro. Em nossa série de casos, os resultados também são encorajadores. Estudos longitudinais são necessários para compreender melhor o efeito do RTX na DG.

Descritores: Glomerulonefrites; Rituximab; Imunossupressão; Indução de Remissão; Recidiva.

ABSTRACT

Introduction: The use of Rituximab (RTX) in glomerular diseases (GD) has increased in the past years, although it is still only used in a small fraction of patients. **Methods:** A single center retrospective study of adult patients with membranous nephropathy (MN), focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), lupus nephritis (LN), and vasculitis treated with RTX as first or second-line therapy was conducted at our center from 2010 to 2020. **Results:** We identified 19 patients; 36.8% had MN and 25.0% each had FSGS, LN, and vasculitis. RTX was first-line therapy in 26.3% of patients and in 73.7% it was second-line therapy. Mean follow-up time was 7.7 ± 7.2 years. In MN, 2 patients (28.6%) had complete remission (CR), 2 patients (28.6%) had partial remission (PR), and 3 patients (42.9%) had no response (NR). In FSGS, 2 patients (50.0%) presented CR, 1 patient (25.0%) had no response, and 1 patient had renal deterioration. Two patients (50.0%) had a LN class IV with a CR after RTX, 1 patient with LN class III/C/V had no response, and 1 patient with LN class II had renal deterioration. In vasculitis, 3 patients (75.0%) presented CR and 1 patient had PR. Infusion reactions were present in 2 patients (10.5%) and one patient had multiple infectious complications. **Conclusions:** The efficacy of RTX in treating different types of immune-mediated GD has been demonstrated with different response rates, but an overall safe profile. In our case series, the results are also encouraging. Longitudinal studies are needed to better understand the effect of RTX in GD.

Keywords: Glomerulonephritis; Rituximab; Immunosuppression; Remission Induction; Recurrence.

Data de submissão: 09/05/2021.

Data de aprovação: 27/09/2021.

Data de publicação: 03/12/2021.

Correspondência para:

Ines Duarte.
 E-mail: ines.cc.duarte@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-0120>



INTRODUÇÃO

As doenças glomerulares (DG) são uma importante causa de doença renal crônica na maioria dos países e afetam com maior frequência os pacientes mais jovens¹. São um grupo heterogêneo de doenças com apresentações, cursos clínicos e desfechos diferentes, e o tratamento atual se mantém insuficiente, com diversos efeitos adversos².

As recentes descobertas sobre a patogênese e a biologia subjacentes às DG humanas, combinadas com avanços científicos, permitiram a identificação de novas intervenções específicas. As DG incluem tanto doenças renais limitadas ao rim como nefrites, que se desenvolvem como parte de um distúrbio sistêmico. A patogênese é atribuída geralmente à autoimunidade, exacerbada por uma resposta imunológica e inflamatória renal local. Uma pesquisa recente concentrou-se nos papéis da imunidade inata e das células B em respostas auto e aloimunes em diferentes DG e no transplante renal. A autorreatividade de células T é dependente de células B por meio da apresentação de autoantígenos e suporte coestimulatório³, e foram identificados células B específicas para autoantígenos e plasmoblastos em locais de inflamação nas DG⁴.

Isto destaca os múltiplos papéis de células B na desregulação imunológica, inflamação e síntese de autoanticorpos⁵ e levou à administração de rituximab (RTX) em diferentes tipos de DG. O RTX também afeta a barreira de filtração renal na GESF recorrente ao preservar as enzimas relacionadas aos esfingolipídeos que podem afetar a remodelação do citoesqueleto de actina em podócitos⁶.

O RTX é um anticorpo quimérico que se liga especificamente ao antígeno de superfície CD20 de células B, uma proteína que é expressa em linfócitos B imaturos e maduros, mas não é encontrada em precursores de células B iniciais ou células plasmáticas⁷. O RTX causa uma depleção rápida e sustentada de células B circulantes e teciduais⁸. A depleção de células B induzida por RTX é heterogênea nos vários distúrbios autoimunes e linfoproliferativos, refletindo os diferentes fenótipos e a heterogeneidade funcional das populações de células B humanas que desempenham papéis patogênicos específicos em distúrbios inflamatórios e neoplásicos⁹. Também parece reagir de forma cruzada com esfingomielina fosfodiesterase ácido semelhante 3b (SMPDL-3b, por sua sigla em inglês) afetando a remodelação do citoesqueleto de actina em podócitos⁶. Isto pode explicar a variedade de respostas do RTX em diversas DG.

Apresentamos uma experiência de um único centro com o uso de RTX para o tratamento de DG com relação à apresentação clínica, protocolo de imunossupressão, desfechos e complicações, e também apresentamos uma revisão narrativa da eficácia e segurança desta terapia.

MATERIAIS E MÉTODOS

Os autores apresentam um estudo retrospectivo de um único centro de todos os pacientes com DG confirmadas por biópsia tratados com RTX no Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte (CHULN) entre Janeiro de 2010 e Março de 2020. Os pacientes foram acompanhados até Dezembro de 2020. O CHULN é um centro acadêmico e de referência localizado em Lisboa, Portugal. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em concordância com as diretrizes institucionais. Devido à natureza retrospectiva e não intervencionista do estudo, o consentimento informado foi dispensado pelo Comitê de Ética.

Os pacientes elegíveis eram pacientes com DG confirmada por biópsia tratados com RTX. A decisão de administrar a terapia com RTX foi baseada em critérios clínicos e submetida à aprovação do subcomitê institucional de medicamentos. Os pacientes foram informados acerca dos dados preliminares da eficácia e potenciais efeitos colaterais da terapia com RTX em adultos com DG.

Os dados clínicos foram obtidos por meio da revisão dos prontuários médicos dos pacientes e foram incluídos dados demográficos no momento do diagnóstico, antes de iniciar a terapia com RTX e, finalmente, no acompanhamento. Os dados laboratoriais incluíram creatinina sérica e proteína urinária no momento do diagnóstico e no último acompanhamento.

A síndrome nefrótica (SN) foi definida como proteína urinária de 24h >3,5 g/dia com albumina sérica <3 g/dL, hiperlipidemia e edema. Pacientes com proteína urinária de 24h >1,5 g/dia com edema significativo foram considerados como tendo proteinúria subnefrótica e foram tratados com imunossupressão de acordo com a experiência clínica de nosso centro. A insuficiência renal rapidamente progressiva (RPRF, do inglês *rapidly progressive renal failure*) foi definida como uma diminuição da função renal que progrediu rapidamente dentro de algumas semanas ou meses para insuficiência renal e foi acompanhada por achados urinários de nefrite.

A remissão completa (RC) foi definida como proteína urinária de 24h <500 mg/dia e a remissão parcial (RP) como proteína urinária de 24h entre 500 mg e 3,5 g/dia com pelo menos 50% de redução na proteinúria desde o início da terapia com taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) mantida dentro de 25% do valor basal. Os não-respondedores (NR) foram definidos por uma redução de <50% na proteinúria com ou sem declínio sustentado na TFGe. A deterioração renal foi definida como um declínio sustentado na TFGe \geq 50% do valor basal documentado pelo menos duas vezes. Os pacientes dependentes de esteroides (DE) foram definidos pela presença de pelo menos uma recidiva durante a redução do esteroide.

PROTOCOLO DE TRATAMENTO

O RTX foi administrado como uma infusão intravenosa (IV) de 3-4 h. A pré-medicação incluiu 1 g de paracetamol oral, 100 mg de hidrocortisona IV, e 25 mg de hidroxizina oral. A dose prescrita de RTX foi baseada no critério do médico responsável e variou de acordo com cada momento. O Rituximab foi administrado como quatro pulsos semanais de 375 mg/m² ou como duas doses fixas de 1000 mg nos dias 1 e 15.

Os pacientes foram monitorados atentamente quanto a reações relacionadas à infusão, como dor de cabeça, calafrios, febre, erupção cutânea ou hipotensão.

A profilaxia com cotrimoxazol foi administrada a todos os pacientes por pelo menos 6 meses após a terapia com RTX. Todos os pacientes receberam diuréticos, estatina, inibidores da enzima conversora da angiotensina e/ou antagonista dos receptores da angiotensina, conforme considerado apropriado para controlar edema, pressão arterial, proteinúria e hiperlipidemia.

MÉTODOS ESTATÍSTICOS

As variáveis categóricas foram descritas como o número total e porcentagem para cada categoria e as variáveis contínuas foram descritas como a média \pm desvio padrão. A análise estatística foi realizada com o software estatístico SPSS para Windows (versão 21.0).

RESULTADOS

No total, durante o período do estudo, 207 pacientes tiveram DG confirmada por biópsia. Como mostrado na Figura 1, 188 pacientes com DG comprovadas por biópsia foram excluídos devido ao tratamento com outros regimes de imunossupressão que não incluíam RTX. Estudamos uma coorte final de 19 pacientes. A idade média dos pacientes foi de 43,8 \pm 21,2 anos e a maioria era do sexo masculino (n=11, 57,9%). A Tabela 1 resume as características dos pacientes.

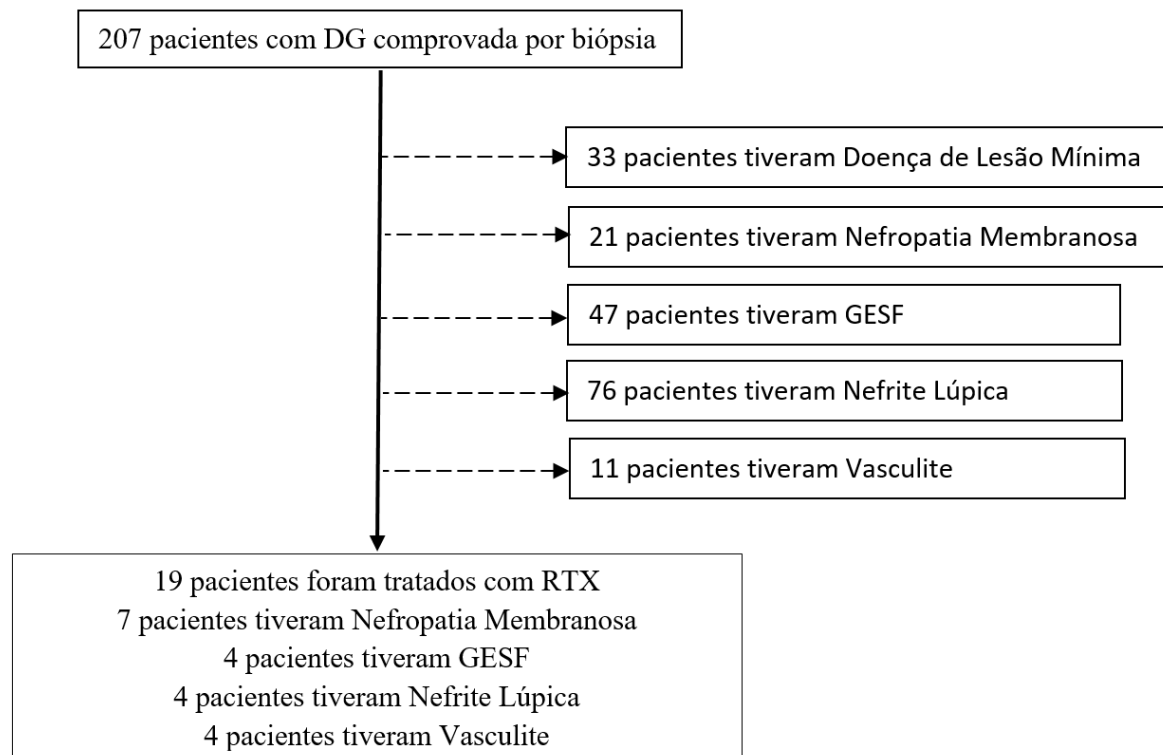


Figura 1. Fluxograma de seleção de pacientes.

TABELA 1 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES

Característica	Pacientes (n= 19)
Idade no início (anos), média ± DP	43,8 ± 21,2
Sexo masculino, n (%)	11 (57,9)
<i>Apresentação clínica, n (%)</i>	
Síndrome nefrótica	11 (57,9)
Proteinúria subnefrótica	4 (21,1)
RPRF	4 (21,1)
<i>Diagnóstico histológico, n (%)</i>	
NM	7 (36,8)
GESF	4 (21,1)
NL	4 (21,1)
Vasculite	4 (21,1)
<i>Dados laboratoriais na apresentação</i>	
Creatinina sérica basal (mg/dL), média ± DP	1,5 ± 1,7
Proteína urinária basal (g/dia), média ± DP	4,9 ± 4,5
<i>Terapia imunossupressora de primeira linha, n (%)</i>	
Rituximab como primeira terapia, n (%)	5 (26,3)
Prednisolona de longo prazo	15 (78,9)
Inibidores de calcineurina	6 (31,6)
Ciclofosfamida	7 (36,8)
Micofenolato de mofetila	5 (26,3)
Metotrexato	1 (5,3)
<i>Desfecho após RTX</i>	
Remissão completa, n (%)	9 (47,4)
Remissão parcial, n (%)	3 (15,8)
Nenhuma resposta, n (%)	5 (26,3)
Deterioração renal, n (%)	2 (10,5)
Creatinina sérica após rituximab (mg/dL), média ± DP	1,6 ± 1,4
Proteína urinária após rituximab (g/dia), média ± DP	1,9 ± 3,1
Acompanhamento, anos	7,7 ± 7,2

GESF: glomeruloesclerose segmentar focal, NM: nefropatia membranosa, NL: nefrite lúpica, RPRF: insuficiência renal rapidamente progressiva.

A apresentação clínica no momento do diagnóstico de DG foi síndrome nefrótica em 11 pacientes (57,9%), proteinúria subnefrótica em 4 pacientes e insuficiência renal rapidamente progressiva em 4 pacientes (21,1%).

Sete pacientes apresentaram nefropatia membranosa primária (NM) (36,8%), quatro pacientes apresentaram nefrite lúpica (NL) (21,1%), quatro pacientes tiveram glomeruloesclerose segmentar focal (GESF) (21,1%), e quatro pacientes apresentaram vasculite associada ao ANCA (21,1%).

Na apresentação, a creatinina sérica foi de 1,5 ± 1,7 mg/dL e a proteína urinária de 24h basal foi de 4,9 ± 4,5 g.

O Rituximab foi terapia de primeira linha em 5 pacientes (26,3%). Os demais pacientes receberam terapia imunossupressora prévia com corticosteroides (Pd) (n=15, 78,9%), inibidores de calcineurina (ICN) (n=6, 31,6%), ciclofosfamida (CF) (n=7, 36,8%), micofenolato de mofetila (MMF) (n=5, 26,3%) e metotrexato (MTX) (n=1, 5,3%). O tempo médio de acompanhamento foi de 7,7 ± 7,2 anos.

Após o RTX, um total de nove pacientes (47,4%) tiveram remissão completa, 3 pacientes (15,8%) tiveram remissão parcial, 5 pacientes (26,3%) não tiveram resposta, e 2 pacientes (10,5%) tiveram deterioração renal durante o acompanhamento.

A creatinina sérica média basal após o RTX foi de 1,6 ± 1,4 mg/dL e a proteína urinária de 24h média basal foi de 1,9 ± 3,1 g.

NEFROPATIA MEMBRANOSA PRIMÁRIA

Conforme mostrado na Tabela 2, 7 pacientes apresentaram nefropatia membranosa primária (36,8%). A idade média dos pacientes foi de 50,1 ± 23,1 anos e a maioria era do sexo masculino (n=5, 71,4%). A apresentação clínica ao diagnóstico foi SN em 6 pacientes (85,7%) e proteinúria subnefrótica em 1 paciente (14,3%). No momento do diagnóstico, a creatinina sérica foi de 1,1 ± 0,4 mg/dL e a proteína urinária de 24h basal foi de 6,5 ± 2,5g.

TABELA 2 DETALHES DO TRATAMENTO DE CADA PACIENTE INDIVIDUALMENTE

Nº	Idade no início (anos)	Gênero	GN	CrS no diagnóstico (mg/dL)	Proteína urinária no diagnóstico (g/dia)	IS prévia	Resposta antes do RTX	Número de recidivas antes do Rituximab	Acompanhamento após terapia com RTX (anos)	CrS no acompanhamento (mg/dL)	Proteína urinária no acompanhamento (g/dia)	Status no último acompanhamento	Complicações da terapia com RTX
1	24	M	NM	0,7	8,0	Pd, CyA, TAC, CF	RC	2	31	0,9	1,1	RP	Não
2	35	F	NM	0,8	3,5	Pd, CyA	RC	1	4	0,6	0,9	RP	Não
3	76	M	NM	1,3	7,6	CyA, MMF	RP	1	13	1,9	5,4	NR	Não
4	76	M	NM	1,3	9,3	Pd, CyA	RC	1	6	1,9	7,5	NR	Não
5	28	F	NM	0,7	2,6	CyA	RP	0	8	0,8	2,4	2,4	Não
6	42	M	NM	NM	6,6	Pd, CF	RC	C	16	1,1	0,3	RC	Não
7	70	70	NM	NM	8,0	RTX	*	0	5	1,3	0,2	RC	reações à infusão
8	8	C	GESF	1,7	0,7	CF	NR	0	5	2,3	0,1	DR	Não
9	7	M	GESF	0,2	3,7	Pd, TAC	RP	RP	13	0,8	7,0	NR	Não
10	23	M	GESF	0,8	11,8	Pd, MMF	RC	1	8	0,8	0,5	RC	Não
11	15	M	GESF	0,4	3,9	Pd	DE	0	4	0,6	0,1	RC	Não
12	53	F	NL	0,9	1,2	Pd	DE	0	1	1,1	1,3	NR	Não
13	26	F	NL	0,8	3,8	Pd, CF, MMF	RP	0	13	0,8	0,0	RC	infecção respiratória
14	47	F	NL	0,5	1,0	Pd, MTX, MMF	RP	1	7	0,6	0,0	RC	Não
15	32	M	NL	2,4	16,9	Pd, CF, MMF	RP	1	7	6,7	10,0	DR	Não
16	66	M	V	8,0	0,0	Pd, CF, RXT	*	0	2	3,3	0,1	RP	Não
17	66	M	V	1,5	3,1	Pd, RTX	*	0	3	1,6	0,2	RC	reações à infusão
18	46	F	V	2,5	0,4	Pd, CF, RXT	*	0	1	1,2	0,0	RC	Não
19	63	F	V	1,9	0,1	Pd, RTX	*	0	0	1,4	0,1	RC	Não

CF: ciclofosfamida; CyA: ciclosporina A; RC: remissão completa; F: Feminino; GESF: glomeruloesclerose segmentar focal; NM: nefropatia membranosa; NL: nefrite lúpica; M: masculino; MTX: metotrexato; MMF: micofenolato de mofetila; NR: sem resposta; Pd: prednisolona; RP: remissão parcial; RPF: insuficiência renal rapidamente progressiva; DR: deterioração renal; RTX: rituximab; DE: Dependência de esteroides; V: vasculite; * RTX como primeira terapia

Um paciente (14,3%) recebeu RTX como terapia de primeira linha. Seis pacientes receberam terapia IS prévia com Pd de longo prazo (n=4, 57,1%), ICN (n=5, 71,4%), CF (n=2, 28,6%) e MMF (n=1, 14,3%). Destes, 4 pacientes apresentaram remissão completa e 2 pacientes tiveram uma remissão parcial. Com exceção de um paciente, todos apresentaram uma ou mais recidivas antes do RTX (n=5/6, 83,3%). O tempo médio de acompanhamento foi de $11,9 \pm 9,5$ anos. Após a terapia com RTX, um total de 2 pacientes (28,6%) apresentaram remissão completa, 2 pacientes (28,6%) tiveram remissão parcial e 3 pacientes (42,9%) não tiveram resposta durante o acompanhamento. A creatinina sérica média basal após RTX foi de $1,2 \pm 0,5$ mg/dL e a proteína urinária de 24h média basal foi de $2,5 \pm 2,8$ g.

GLOMERULOESCLEROSE SEGMENTAR FOCAL

Quatro pacientes apresentaram GESF (21,1%). A idade média dos pacientes foi de $20,5 \pm 12,8$ anos e a maioria era do sexo masculino (n=3, 75,0%). A apresentação clínica ao diagnóstico foi SN em 3 pacientes (75,0%) e deterioração renal em 1 paciente (25,0%). No momento do diagnóstico, a creatinina sérica foi de $0,8 \pm 0,7$ mg/dL e a proteína urinária de 24h basal foi de $5,0 \pm 4,7$ g. Todos os pacientes receberam terapia IS prévia com Pd de longo prazo (n=3, 75,0%), ICN (n=1, 25,0%), CF (n=1, 25,0%), e MMF (n=1, 25,0%). Um paciente teve remissão completa com IS prévia, 1 paciente apresentou remissão parcial, 1 paciente teve dependência de esteroides e 1 paciente não teve resposta. O paciente com remissão completa apresentou uma recidiva antes do RTX (25,0%). O tempo médio de acompanhamento foi de $7,5 \pm 4,0$ anos. Após a terapia com RTX, dois pacientes (50,0%) apresentaram remissão completa, um paciente (25,0%) não teve resposta, e um teve deterioração renal durante o acompanhamento. A creatinina sérica média basal após RTX foi de $1,1 \pm 0,8$ mg/dL e a proteína urinária de 24h média basal foi de $1,9 \pm 3,4$ g.

NEFRITE LÚPICA

Quatro pacientes apresentaram NL (21,1%). A idade média dos pacientes foi de $39,5 \pm 12,6$ anos e a maioria era do sexo feminino (n=3, 75,0%). A apresentação clínica ao diagnóstico foi SN em 2 pacientes (50,0%) e proteinúria subnefrótica em 2 pacientes (50,0%). No momento do diagnóstico, a creatinina sérica média foi de $1,2 \pm 0,9$ mg/dL e a proteína urinária de 24h basal foi de $5,7 \pm 7,6$ g.

Todos os pacientes receberam IS prévia com Pd de longo prazo (n=4, 100,0%), CF (n=2, 50,0%), MMF (n=3, 75,0%), e MTX (n=1, 25,0%). Um paciente era dependente de esteroides e os outros três estavam em remissão parcial. Dois pacientes (50,0%) apresentaram NL classe IV com remissão completa após RTX, 1 paciente apresentou NL classe IIIC/IV na biópsia renal e não teve resposta ao RTX e 1 paciente teve NL classe II e apresentou deterioração renal durante o acompanhamento. O tempo médio de acompanhamento foi de $7,0 \pm 4,9$ anos. A creatinina sérica média basal após RTX foi de $2,3 \pm 2,9$ mg/dL e a proteína urinária de 24h média basal foi de $2,8 \pm 4,8$ g.

VASCULITE ASSOCIADA AO ANCA

Nos 4 pacientes com vasculite associada ao ANCA, o RTX foi administrado como terapia de primeira linha em combinação com prednisolona e ciclofosfamida em 2 pacientes (50,0%). A idade média dos pacientes foi de $60,3 \pm 9,6$ anos e 50,0% dos pacientes eram do sexo masculino. A apresentação clínica no momento do diagnóstico de todos os pacientes foi insuficiência renal rapidamente progressiva. No diagnóstico, a creatinina sérica média foi de $3,5 \pm 3,0$ mg/dL e a proteína urinária de 24 h basal foi de $0,9 \pm 1,5$ g. Três pacientes (75,0%) apresentaram remissão completa e 1 paciente teve remissão parcial. O tempo médio de acompanhamento foi de $1,5 \pm 1,3$ anos. A creatinina sérica média basal após RTX foi de $1,9 \pm 0,9$ mg/dL e a proteína urinária de 24 h média basal foi de $0,1 \pm 0,1$ g.

EFEITOS ADVERSOS

A maioria dos pacientes (n=17, 89,5%) tolerou o tratamento com RTX sem qualquer relato de efeitos adversos. Dois pacientes (10,5%) apresentaram reações à infusão (erupção cutânea, irritação na garganta, dor torácica em aperto, dificuldade para respirar, hipotensão, bradicardia e dores corporais), que foram eventos autolimitados e resolvidos com a redução da taxa de infusão. Um paciente apresentou 3 episódios de infecções respiratórias graves após RTX que responderam a um curso de antibióticos orais. Este paciente foi previamente imunossuprimido com ciclofosfamida.

DISCUSSÃO

Nossos resultados comprovam a segurança e eficácia do RTX para induzir a remissão de diferentes tipos de doenças glomerulares imunomediadas. Houve bem

poucos efeitos colaterais imediatos devido à infusão de RTX e o acompanhamento durante o estudo não teve quaisquer intercorrências, particularmente em pacientes que receberam RTX como terapia de primeira linha.

Este anticorpo monoclonal anti-CD20 tem um papel imunossupressor ao depletar células B, diminuir a produção de anticorpos e citocinas, e alterar o processo de apresentação de antígenos. Além disso, uma pesquisa recente demonstrou que o citoesqueleto podocitário pode ser um alvo direto para o RTX, através da modulação da produção de IL-17 e estabilização do citoesqueleto de actina pela conexão com a esfingomielina fosfodiesterase ácido semelhante 3b, levando à apoptose do podócito¹⁰. O RTX causa um depleção rápida e sustentada de células B circulantes e teciduais⁸. Na maioria dos pacientes, este efeito dose-dependente persiste por 2-3 meses; em alguns, ele é mantido por 6 meses, seguido por uma lenta recuperação com níveis medianos de células B voltando ao normal em 12 meses⁸. O reconhecimento dos múltiplos papéis de células B na desregulação imunológica, inflamação e síntese de autoanticorpos⁵ levou à administração de RTX em diferentes tipos de DG.

Uma coorte final de dezenove pacientes com DG confirmada por biópsia foi tratada com RTX, dos quais doze (63,2%) tiveram uma remissão completa ou parcial sugerindo o papel terapêutico do RTX em vários tipos de DG.

O RTX foi usado principalmente em pacientes com NM. A NM é uma das principais causas de SN em adultos¹¹, e em aproximadamente 80% dos casos sua fisiopatologia está relacionada à presença de autoanticorpos contra o receptor 1 da fosfolipase A2 tipo M (PLA2R1) e trombospondina tipo 1 com domínio contendo 7A (THSD7A), fornecendo evidências do papel da ativação da célula B na NM¹². De fato, a experiência inicial com RTX em NM como terapia imunossupressora de segunda linha foi positiva¹³. GEMRITUX¹⁴ foi o primeiro ensaio que comparou duas doses de RTX (375 mg/m²) sem terapia imunossupressora, após um período adequado de manejo conservador. Embora não tenha havido diferença significativa entre os dois grupos aos 6 meses, a taxa de remissão no acompanhamento prolongado foi significativamente mais alta no grupo RTX (64,9% *versus* 34,2%, $P < 0,01$), sem efeitos adversos significativos em comparação com os pacientes não tratados.

Mais recentemente, o ensaio MENTOR¹⁵ demonstrou remissão completa ou parcial após 24 meses em 60% dos pacientes da coorte RTX como terapia de primeira linha, em comparação com 20% de remissão parcial na coorte CyA, sem qualquer remissão completa. Em nossa coorte, tivemos remissão completa ou parcial em 57,1% (n=4/7) dos casos, que se manteve estável durante o acompanhamento. A maioria de nossos pacientes havia recebido terapia imunossupressora prévia e um paciente recebeu RTX como terapia de primeira linha. Nossa taxa de resposta foi semelhante a outros estudos, que mostraram remissão em 60-70% dos pacientes^{16,17}.

O RTX também foi relatado como eficaz na indução de remissão em pacientes adultos e pediátricos com SN multirrecidiva secundária à doença de lesão mínima (DLM), e também naqueles com SN dependente de esteroides¹⁸. Além disso, o RTX pode induzir remissão em pacientes com GESF recorrente após o transplante e em GESF em rins nativos¹⁹. Gulati et al. (2010)²⁰ relataram a eficácia da terapia com RTX para SN infantil dependente de esteroides ou resistente a esteroides, com uma taxa de resposta de 83 e 49%, respectivamente. Em um relato de Ruggenti et al. (2014)²¹ de 10 crianças e 20 adultos com SN dependente de esteroides e com recidivas frequentes, o RTX foi eficaz na prevenção de recidivas e reduziu a necessidade de imunossupressão, e impediu o déficit de crescimento associado a doença em crianças. Em uma recente meta-análise de Hansrivijit et al. (2020)²² de cinco estudos com pacientes com GESF (n = 51), a taxa de remissão total da terapia com RTX foi de 53,6%, com remissão completa em 42,9%. Eles também concluíram que o RTX pode ser considerado um tratamento adicional à terapia padrão para pacientes adultos com GESF e DLM.

Nesta coorte, 50% dos pacientes com GESF tiveram uma remissão completa e estável com a terapia com rituximab. Todos os pacientes haviam recebido terapia imunossupressora prévia e, em um caso, a apresentação clínica primária foi insuficiência renal progressiva, o que pode ter contribuído para a ausência de resposta ao RTX.

O benefício terapêutico do RTX tem sido relatado em pacientes com NL onde o tratamento convencional havia falhado²³. Condon et al. (2013)²⁴ relataram uma remissão completa e parcial de 52 e 34%, respectivamente, em uma coorte prospectiva de pacientes com NL tratados com 2 doses de rituximab (1 g) e metil prednisolona (500 mg) nos dias 1 e 15.

Em uma coorte pediátrica, a sobrevida livre de crises foi significativamente maior em 36 meses com RTX, em comparação com MMF e CYC (100% para RTX vs. 83% para MMF e 53% para CYC, $p = 0,006$)²⁵. Zhong et al. (2019)²⁶ publicaram uma meta-análise de cinco ensaios controlados randomizados que analisaram a remissão clínica com terapia com RTX e concluíram que o tratamento com RTX estava associado a uma remissão total maior, definida pela combinação de RC mais RP.

Em nossa coorte, o RTX foi administrado em pacientes refratários com NL classe IV e tivemos uma taxa de 50% de remissão completa em ambos os pacientes.

Embora as células B sejam raramente encontradas no rim na vasculite associada ao ANCA (VAA), o efeito positivo do RTX sugere que o efeito terapêutico ocorre ou pela redução nos níveis de ANCA ou por efeitos indiretos nas células T autorreativas. Este último é possivelmente mais provável porque o RTX é eficaz mesmo na vasculite associada ao ANCA negativo, e efeitos do RTX na coestimulação de células B:T também têm sido demonstrados na artrite reumatoide e no lúpus eritematoso sistêmico²⁸.

Vários estudos prospectivos e retrospectivos relataram um alto nível de eficácia do RTX na vasculite recidiva ou refratária^{29,30}. Dois ensaios controlados randomizados avaliaram o RTX no tratamento por indução de VAA. No ensaio RAVE³¹, o RTX foi comparado com CF oral, e induziu uma remissão completa da doença aos 6 meses em 64% versus 53% em pacientes tratados com CF. No ensaio RITUXVAS³⁰, o RTX foi comparado com CF IV e demonstrou uma remissão completa sustentada em 76% em comparação com 82% no braço da CF. Ambos os ensaios demonstraram taxas de resposta semelhantes após tratamento por indução com RTX, apoiando o uso de RTX como terapia de primeira linha.

Em nossa coorte, o RTX foi administrado como terapia de primeira linha em todos os pacientes com vasculite e 75% destes alcançaram uma remissão completa, o que está de acordo com os resultados encontrados na literatura.

Nosso estudo foi conduzido em um único centro e foi retrospectivo, o que são limitações importantes. De fato, o pequeno número de pacientes em cada categoria de DG limita a generalização de nossos resultados. Em segundo lugar, não realizamos rotineiramente a contagem de células CD20, o que teria sido importante para entender as taxas de resposta após o RTX em diferentes DG.

Terceiro, as diferenças nos protocolos de tratamento entre os principais estudos e nossas séries de casos exigem uma interpretação cautelosa desses resultados.

No entanto, nosso estudo forneceu uma visão significativa sobre o uso de RTX em diferentes DG e sugere uma resposta diferencial à terapia com rituximab, que pode fornecer a base para futuros estudos de fisiopatologia.

CONCLUSÃO

O uso de RTX em DG tem aumentado nos últimos anos, embora ele ainda seja usado apenas em uma pequena proporção de pacientes. A eficácia no tratamento de diferentes tipos de DG imunomediadas com RTX tem sido demonstrada com diferentes taxas de resposta, mas com um perfil geral seguro. Em nossa série de casos, os resultados também são encorajadores. Estudos longitudinais são necessários para compreender melhor o efeito do RTX na DG.

DISPONIBILIDADE DE DADOS

Para solicitações de dados, favor entrar em contato com o autor.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

ID e JG fizeram contribuições substanciais para o conceito e desenho do estudo, análise e interpretação dos dados, e estiveram envolvidos na redação do manuscrito e na revisão crítica do mesmo para conteúdo intelectual importante. JO, CO, IG, MP, PF, SJ participaram da aquisição de dados. JG esteve envolvido na revisão crítica do manuscrito.

CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses. Os resultados apresentados neste trabalho não foram publicados anteriormente, no todo ou em parte, exceto em formato abstrato.

REFERÊNCIAS

1. Wetmore JB, Guo H, Liu J, Collins AJ, Gilbertson DT. The incidence, prevalence, and outcomes of glomerulonephritis derived from a large retrospective analysis. *Kidney Int.* 2016 Oct;90(4):853-60. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.04.026>
2. Jefferson JA. Complications of immunosuppression in glomerular disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018 Aug;13(8):1264-75. DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.01920218>
3. Yan J, Harvey BP, Gee RJ, Mark J, Mamula MJ. B cells drive early T cell autoimmunity in vivo prior to dendritic cell-mediated autoantigen presentation. *J Immunol.* 2006;177(7):4481-7. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.7.4481>

4. Segerer S, Schlödorff D. B cells and tertiary lymphoid organs in renal inflammation. *Kidney Int.* 2008;73(5):533-7. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002734>
5. Franks SE, Getahun A, Hogarth PM, Cambier JC. Targeting B cells in treatment of autoimmunity. *Curr Opin Immunol.* 2016 Dec;43:39-45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2016.09.003>
6. 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 cross-reactivity with acid sphingomyelinase-like phosphodiesterase 3b precursor. *Blood.* 2006 Feb;107(3):1070-7. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2005-04-1769>
7. Bordron A, Bagacean C, Mohr A, Tempescul A, Deshayes S, Dalbies F, et al. Resistance to complement activation, cell membrane hypersialylation and relapses in chronic lymphocytic leukemia patients treated with rituximab and chemotherapy. *Oncotarget.* 2018 Aug;9(60):31590-605.
8. Mohammed R, Milne A, Kayani K, Ojha U. How the discovery of rituximab impacted the treatment of B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *J Blood Med.* 2019 Feb;10:71-84.
9. Jacobi AM, Reiter K, Mackay M, Aranow C, Hiepe F, Radbruch A, et al. Activated memory B cell subsets correlate with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2008;58(6):1762-73. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.23498>
10. Kronbichler A, Windpessl M, Pieringer H, Jayne DRW. Rituximab for immunologic renal disease: what the nephrologist needs to know. *Autoimmun Rev.* 2017 Jun;16(6):633-43. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.04.007>
11. Swaminathan S, Leung N, Lager DJ, Melton LJ, Bergstralh EJ, Rohlinger A, et al. Changing incidence of glomerular disease in olmsted county, minnesota: a 30-year renal biopsy study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006 May;1(3):483-7. DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.00710805>
12. Pozdzik A, Brochériou I, David C, Touzani F, Goujon JM, Wissing KM. Membranous nephropathy and anti-podocytes antibodies: implications for the diagnostic workup and disease management. *Biomed Res Int.* 2018;2018:6281054.
13. Wang X, Cui Z, Zhang Y, Qu Z, Wang F, Meng L, et al. Rituximab for non-responsive idiopathic membranous nephropathy in a Chinese cohort. *Nephrol Dial Transplant.* 2017 Nov;33(9):1558-63. DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx295>
14. 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 Jan;28(1):348-58. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2016040449>
15. Fervenza FC, Appel GB, Rovin SJB, Lafayette RA, Aslam N, Jefferson JA, et al. Rituximab or cyclosporine in the treatment of membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2019 Jul;381:36-46. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814427>
16. Michel P, Dahan K, Ancel P, Plaisier E, Mojaat R, Seigneux S, et al. Rituximab treatment for membranous nephropathy: a French clinical and serological retrospective study of 28 patients. *Nephron Extra.* 2011;1:251-61. DOI: <https://doi.org/10.1159/000333068>
17. Fiorentino M, Tondolo F, Bruno F, Infante B, Grandaliano G, Gesualdo L, et al. Treatment with rituximab in idiopathic membranous nephropathy. *Clin Kidney J.* 2016 Dec;9(6):788-93. DOI: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfw091>
18. King C, Logan S, Smith SW, Hewins P. The efficacy of rituximab in adult frequently relapsing minimal change disease. *Clin Kidney J.* 2017 Feb;10(1):16-9. DOI: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfw100>
19. Hristea D, Hadaya K, Marangon N, Buhler L, Villard J, Morel P, et al. Successful treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation by plasmapheresis and rituximab. *Eur Soc Organ Transplant.* 2007 Oct;20(1):102-5. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2006.00395.x>
20. Gulati A, Sinha A, Jordan SC, Hari P, Dinda AK, Sharma S, et al. Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and -dependent nephrotic syndrome: multicentric report. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Dec;5(12):2207-12. DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.03470410>
21. 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 Apr;25(4):850-63. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2013030251>
22. Hansrivijit P, Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Ghahramani N. Rituximab therapy for focal segmental glomerulosclerosis and minimal change disease in adults: a systematic review and. *BMC Nephrol.* 2020 Apr;21(1):134.
23. Diószegi Á, Tarr T, Nagy-Vincze M, Nánásy-Vass M, Veisz R, Bidiga L, et al. Microthrombotic renal involvement in an SLE patient with concomitant catastrophic antiphospholipid syndrome: the beneficial effect of rituximab treatment. *Lupus.* 2018;27(9):1552-8. DOI: <https://doi.org/10.1177/0961203318768890>
24. Condon MB, Ashby D, Pepper RJ, Cook HT, Levy JB, Griffith M, et al. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(8):1280-6. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202844>
25. Basu B, Roy B, Babu BG. Efficacy and safety of rituximab in comparison with common induction therapies in pediatric active lupus nephritis. *Pediatr Nephrol.* 2017 Feb;32:1013-21. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3583-x>
26. Zhong Z, Li H, Zhong H, Zhou T. Clinical efficacy and safety of rituximab in lupus nephritis. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:845-56.
27. Weidenbusch M, Römmele C, Schröttele A, Anders HJ. Beyond the LUNAR trial. Efficacy of rituximab in refractory lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2013 Jan;28(1):106-11. DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs285>
28. Takemura S, Klimiuk PA, Braun A, Jörg JG, Weyand CM. T cell activation in rheumatoid synovium is B cell dependent. *J Immunol.* 2001 Oct;167(8):4710-8. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.167.8.4710>
29. Jones RB, Ferraro AJ, Chaudhry AN, Brogan P, Salama AD, Smith KGC, et al. A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody - associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2009 Jun;60(7):2156-68. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.24637>
30. Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010 Jul;363:211-20.
31. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010 Jul;363(3):221-32.