

Uso do rituximabe em glomerulopatias em adultos e justificativas

Rituximab use in adult glomerulopathies and its rationale

Autores

Joana Eugénio Santos¹ 

David Fiel¹ 

Ricardo Santos¹ 

Rita Vicente¹ 

Rute Aguiar¹ 

Iolanda Santos¹ 

Manuel Amoedo¹ 

Carlos Pires¹ 

¹ Hospital Espírito Santo de Évora, Departamento de Nefrologia, Évora, Portugal.

RESUMO

As glomerulopatias figuram entre as principais causas de doença renal terminal. Nos últimos anos, a pesquisa clínica efetuou contribuições significativas para a compreensão desse grupo de patologias. Recentemente, o rituximabe (RTX) surgiu como um tratamento razoavelmente seguro. As diretrizes do Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) recomendam o RTX apenas como tratamento inicial na vasculite associada ao ANCA (VAA) e em pacientes não respondedores com nefrite lúpica (NL), embora não sejam atualizadas desde 2012. Atualmente, o RTX parece ser pelo menos tão eficaz quanto outros esquemas imunossupressores na nefropatia membranosa idiopática (NMI). Na doença por lesão mínima (DLM), o medicamento pode proporcionar um período de remissão duradouro em pacientes córtico-dependentes ou com recidivas frequentes. Resultados preliminares corroboram o uso de RTX em pacientes com NL membranosa pura e glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) mediada por imunoglobulina, mas não em pacientes com NL classe III/IV ou GNMP mediada por complemento. Os achados a respeito de glomerulosclerose segmentar e focal (GESF) idiopática e doença por anticorpo antimembrana basal glomerular (anti-MBG) não são conclusivos em função do pequeno número, porte e heterogeneidade dos estudos publicados até o presente momento. Por fim, a imunossupressão com RTX não é particularmente útil na nefropatia por IgA. A presente revisão apresenta o racional da prescrição de RTX nas diferentes glomerulopatias, desfechos e segurança. Nesse sentido, foram incluídos ensaios clínicos randomizados (ECRs) realizados em adultos, sempre que possível. Pesquisas bibliográficas foram realizadas nas bases de dados do clinicaltrials.gov e no PubMed.

Palavras-chave: Rituximab; Glomerulonefrite; Anticorpos Monoclonais; Imunossupressores; Resultado do Tratamento; Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos.

ABSTRACT

Glomerulopathies are one of the leading causes of end-stage renal disease. In the last years, clinical research has made significant contributions to the understanding of such conditions. Recently, rituximab (RTX) has appeared as a reasonably safe treatment. The Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines (KDIGO) recommended RTX only as initial treatment in antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (AAV) and in non-responders patients with lupus nephritis (LN), but these guidelines have not been updated since 2012. Nowadays, RTX seems to be at least as effective as other immunosuppressive regimens in idiopathic membranous nephropathy (IMN). In minimal-change disease, (MCD) this drug might allow a long-lasting remission period in steroid-dependent or frequently relapsing patients. Preliminary results support the use of RTX in patients with pure membranous LN and immunoglobulin-mediated membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN), but not in patients with class III/IV LN or complement-mediated MPGN. No conclusion can be drawn in idiopathic focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) and anti-glomerular basement membrane antibody glomerulonephritis (anti-GBM GN) because studies are small, heterogeneous, and scarce. Lastly, immunosuppression including RTX is not particularly useful in IgA nephropathy. This review presents the general background, outcomes, and safety for RTX treatment in different glomerulopathies. In this regard, we describe randomized controlled trials (RCTs) performed in adults, whenever possible. A literature search was performed using clinicaltrials.gov and PubMed.

Keywords: Rituximab; Glomerulonephritis; Antibodies, Monoclonal; Immunosuppressive Agents; Treatment Outcome; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions.

Data de submissão: 18/12/2018.

Data de aprovação: 23/09/2019.

Correspondência para:

Joana Eugénio Santos.

E-mail: joana.eugenio.santos@gmail.com

DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0254



INTRODUÇÃO

As glomerulopatias são doenças raras^{1,2} com diferentes manifestações, padrões de progressão e desfechos³. Por tais motivos, ensaios clínicos são difíceis de delimitar e executar.

Considera-se que algumas glomerulopatias resultem da invasão dos rins por imunocomplexos ou células do sistema imunológico inato e adaptativo⁴.

O tratamento atual das glomerulopatias é fundamentado no uso de corticosteroides e agentes imunossupressores que atuam em diferentes vias da resposta imunológica, como ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina, tacrolimus e micofenolato mofetil (MMF)⁵. Esses medicamentos são tóxicos e apresentam muitos efeitos adversos. Portanto, novas terapias estão sendo desenvolvidas com perfil de segurança mais razoável.

O RTX é uma imunoglobulina quimérica humana/murina glicada que contém sequências de regiões variáveis de cadeia leve e pesada murinas e sequências de regiões constantes de kappa e IgG1 humanas. O fármaco possui afinidade específica para CD20, uma proteína transmembrana de linfócitos B expressada em linfócitos B normais (exceto por células-tronco, células pró-B e linfócitos B plasmáticos)⁶. A infusão de rituximabe provoca a lise de células CD20+ circulantes e residentes nos tecidos, mas não a destruição de células-tronco ou células plasmáticas⁷. A depleção de células B da memória altera a resposta imune, com diminuição da produção de anticorpos e citocinas e alteração do processo de apresentação de antígenos⁸. Além de seu papel imunossupressor, pesquisas recentes demonstram que o citoesqueleto dos podócitos pode ser um alvo direto para o RTX, através da modulação da produção de IL-17 e da estabilização do citoesqueleto de actina pela conexão com esfingomielina fosfodiesterase ácido semelhante 3b, levando à apoptose podocitária^{9,10}.

De forma geral, a depleção de linfócitos B é sustentada por até 12 meses no sangue periférico. Após esse período, uma nova população de linfócitos B aparece, embora possa permanecer ausente por até 30 meses^{11,12}. No linfoma de células B recorrente, a depleção de linfócitos B persiste por dois a três meses. Nas doenças glomerulares, a depleção persiste por três a seis meses, embora os estudos relatem resultados variáveis¹³. Tal diferença é explicada pela acentuada variabilidade interindividual e pela ocorrência de diferentes doenças renais, caracterizadas por vários

fatores que influenciam a farmacocinética¹³. Como o RTX é um anticorpo, sua meia-vida é reduzida em pacientes com proteinúria de intervalo nefrótico, o que pode influenciar a recuperação dos níveis de linfócitos B¹⁴.

Por outro lado, a molécula não é eliminada por hemodiálise ou diálise peritoneal, embora plasmafereze cause a eliminação de anticorpos terapêuticos circulantes. Atualmente não há consenso sobre o regime de administração de RTX na doença renal, administração periódica ou com base na reconstituição dos linfócitos B, ANCA ou PLA2R1 de acordo com a doença renal.

O perfil farmacocinético e farmacodinâmico do RTX parece variar entre diferentes doenças renais. Tal achado foi relatado a partir de estudos clínicos fundamentados, contudo, em dados fracos e escassos. Portanto, as reais características nessas patologias não está totalmente determinado.

O objetivo do presente artigo é revisar a atual situação do uso clínico do RTX em pacientes adultos com glomerulopatias idiopáticas.

MÉTODOS

O presente artigo é uma revisão narrativa. Os autores pesquisaram periódicos indexados no Pubmed usando palavras-chave isoladas ou combinações dos termos “vasculite associada ao ANCA”, “manutenção da remissão”, “nefrite lúpica ativa”, “nefrite lúpica refratária”, “nefrite lúpica membranosa”, “nefropatia membranosa”, “glomeruloesclerose segmentar e focal”, “doença por lesão mínima”, “glomerulonefrite membranoproliferativa”, “nefropatia por imunoglobulina A”, “púrpura de Henoch-Schönlein”, “doença por anticorpo antimembrana basal glomerular”, “glomerulonefrite primária”, “rituximabe” e “anti-CD20” para identificar estudos que avaliassem a eficácia do tratamento com RTX para indução da remissão ou terapia de manutenção em glomerulopatias em adultos. A pesquisa foi limitada aos últimos 16 anos, de forma a levantar os achados mais recentes a respeito do assunto. Os estudos foram escolhidos em função de sua relevância e delineamento. Os autores, sempre que possível, relataram os resultados de ensaios clínicos randomizados (ECRs), seguidos de estudos prospectivos, retrospectivos e relatos de casos. Foram realizadas buscas no registro de ensaios clínicos por estudos em andamento relacionados ao objetivo da presente revisão no “ClinicalTrials.gov”.

Foram excluídos artigos que incluíam populações pediátricas, diagnosticadas com síndrome nefrótica sem comprovação por biópsia, em uso de RTX para tratamento de doenças glomerulares no transplante renal, em uso de outros anticorpos monoclonais além do RTX e artigos escritos em idiomas que não o inglês, espanhol ou português. Foram incluídas apenas publicações sobre doença idiopática em rins nativos adultos.

A avaliação da qualidade dos estudos incluídos foi fundamentada nos preceitos do sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)¹⁵.

DISCUSSÃO

VASCULITE ASSOCIADA AO ANCA

Acredita-se que os linfócitos B desempenham um papel essencial na patogênese da VAA. Os linfócitos B não são apenas precursores das células plasmáticas secretoras de ANCA, mas também atuam como células apresentadoras de antígeno para linfócitos T auto-reativos, produzindo suporte co-estimulatório e ativação de linfócitos T¹⁶.

Dois ensaios clínicos randomizados - RITUXVAS¹⁷ e RAVE¹⁸ - relataram eficácia e segurança semelhantes entre RTX e ciclofosfamida na indução da remissão da VAA. Portanto, a diretriz de 2012 do KDIGO recomendou o uso semanal de RTX (375mg/m² x 4) como tratamento inicial alternativo à ciclofosfamida e para pacientes com recidiva grave de VAA¹⁹. Contudo, as diretrizes não levam em consideração o RTX como terapia de manutenção. Portanto, na presente revisão, os autores relataram apenas os dados sobre RTX para essa finalidade.

Recentemente, estudos não comparativos indicaram que RTX com glicocorticoides em baixa dose pode ajudar na manutenção da remissão²⁰.

O MAINRITSAN foi o primeiro ECR que comparou a eficácia de RTX (500 mg nos dias 0 e 14, depois com 6, 12 e 18 meses) e azatioprina durante 22 meses na manutenção da remissão da VAA após protocolo de indução da remissão com ciclofosfamida. No mês 28, o número de recidivas foi significativamente menor nos pacientes que receberam RTX do que nos tratados com azatioprina (5% vs. 29%; $p = 0,002$)²¹. Por outro lado, o MAINRITSAN 2 revelou que as remissões não diferiram significativamente entre o protocolo fixo ou individualizado com base na contagem

de linfócitos B CD19+ ou na titulação de ANCA, embora no segundo esquema os pacientes tenham recebido menos infusões de RTX²².

O primeiro estudo relatou superioridade do RTX sobre azatioprina em curto prazo nos pacientes que alcançaram remissão após indução com ciclofosfamida²³. Contudo, o estudo não tem poder estatístico para avaliar a terapia de manutenção após indução da remissão com RTX. O estudo em andamento RITIZAREM (NCT 01697267) tentará perceber se a repetição de RTX (1000mg em intervalos de quatro meses durante 20 meses) impede a recidiva de vasculite e se o esquema é seguro.

No entanto, apesar dos bons resultados, os dois ensaios não foram cegados e os pacientes apresentaram principalmente poliangeíte granulomatosa, o que limita a generalização dos achados. Por outro lado, dados de seguimento de longo prazo exibiram altas taxas de recidiva na VAA com a retirada e descontinuação dos agentes de manutenção²⁴.

Os ensaios em andamento MAINTANCAVAS (NCT 02749292) e MAINRITSAN 3 (NCT 0243352) estão avaliando o esquema ideal de terapia de manutenção com RTX em relação a possíveis quedas nas taxas de recidiva e toxicidade. Os ensaios em questão comparam três regimes de RTX: infusão com base na titulação de ANCA, contagem de linfócitos CD19 ou infusões regulares.

RTX parece ser melhor que azatioprina na manutenção da remissão, conforme relatado no estudo MAINRITSAN e, de acordo com a medicina baseada na evidência o medicamento pode ser usado na manutenção da remissão combinado com glicocorticoides em baixa dose, por 24 meses após indução da remissão. Contudo, o melhor protocolo de manutenção e duração do tratamento ainda não foram definidos²⁵. Em alguns pacientes, a VAA parece se comportar como uma doença crônica recidivante, exigindo a continuidade dos regimes de manutenção.

NEFRITE LÚPICA

Lúpus eritematoso sistêmico (LES) foi associado a vários autoanticorpos patogênicos direcionados ao citoplasma e aos compartimentos nucleares celulares, com subsequente deposição de imunocomplexos, ativação do complemento, inflamação e lesão de órgãos-alvo²⁶. Células dendríticas, linfócitos T auxiliares e células plasmáticas também contribuem para autoimunidade policlonal aberrante²⁷.

As diretrizes de 2012 do KDIGO indicam RTX em pacientes com NL classe III/IV refratários à terapia convencional¹⁹. A evidência tem origem em um pequeno estudo aberto, em que a adição de 1 g de RTX e 500 mg de metilprednisolona endovenosa nos dias 1 e 15 ao regime imunossupressor convencional permitiu alcançar remissão completa em 5/13 casos e remissão parcial em 5/13 pacientes²⁸. Mais recentemente, RTX nas mesmas doses alcançou resposta completa e parcial em 11/18 e 2/18 pacientes com NL refratária classe III e IV, respectivamente²⁹. Esses estudos reforçam as recomendações das diretrizes³⁰.

Apesar do papel do RTX na NL refratária, o estudo LUNAR não mostrou nenhum benefício da inclusão de RTX à terapia inicial sobre os desfechos clínicos de um ano de pacientes com NL proliferativa ativa³¹. Embora as terapias anti-linfócitos B acabem por reduzir inflamação pela interrupção da geração de imunocomplexos, o fracasso dos estudos citados acima indica que esses medicamentos podem ser inúteis na indução da remissão em pacientes com NL³².

Os pesquisadores acreditam que a associação de diferentes medicamentos específicos, bem como a identificação de lesões sabidamente críticas para a patogênese da doença (crescentes, lesão de podócitos, lesão túbulo-intersticial, lesões vasculares renais), podem ser a solução para a indução da remissão na nefrite lúpica^{32,33}.

Por outro lado, o estudo LUNAR não incluiu pacientes com nefrite lúpica membranosa pura³¹. Um estudo retrospectivo com 15 pacientes com nefrite lúpica pura classe V relatou remissão em 87% dos pacientes tratados com RTX em regime de monoterapia (oito pacientes chegaram a remissão completa)³⁴. A nefrite lúpica membranosa é causada pela deposição de imunocomplexos nos compartimentos subepiteliais do tufo glomerular, levando a lesão podocitária. O RTX pode ser útil por promover a estabilidade podocitária³². Contudo faltam ECRs com maiores números de participantes.

NEFROPATIA MEMBRANOSA IDIOPÁTICA (NMI)

A descoberta do papel dos níveis séricos de autoanticorpos contra o receptor 1 da fosfolipase A2 do tipo M (PLA2R1) e trombospondina tipo-1 contendo o domínio 7A (THSD7A) sobre os imunocomplexos glomerulares em pacientes com NMI representou uma significativa contribuição para nosso conhecimento^{35,36}. Os imunocomplexos causam a

ativação do complemento e várias reações que levam a lesões na membrana basal³⁷. A presença desses anticorpos fornece uma justificativa clara para o uso da terapia com células anti-B.

Estudos não controlados relataram eficácia de RTX em pacientes com NMI candidatos a tratamento com agentes imunossupressores segundo as diretrizes do KDIGO¹⁹. Fervenza e Rugenetti et al.^{38,39} identificaram remissão em 60% dos pacientes. Contudo, dada a ausência de um grupo controle, é possível que o efeito positivo observado se deva à remissão espontânea, e não às propriedades terapêuticas do rituximabe. Como mostra a Tabela 1, outros estudos relataram eficácia do RTX no tratamento da NMI^{14, 40}. A dose ótima de RTX ainda é desconhecida, uma vez que diferentes posologias foram utilizadas, variando de dose única de 1g a 4 doses semanais de 375 mg/m²^{14,38-40}.

O GEMRITUX foi o primeiro estudo a comparar o tratamento não-imunossupressor anti-proteinúrico (NIAT) sozinho com a associação NIAT e RTX 375 mg/m² nos dias 1 e 8. Aos 24 meses (período estendido e observacional), um número significativamente maior de pacientes do grupo NIAT-RTX alcançou remissão em relação ao grupo NIAT - 64,9% vs. 34,2%, respectivamente, $p < 0,01^2$. A diferença foi relatada apenas durante o período observacional e, por isso, a evidência fornecida é fraca. Além disso, apenas sete pacientes alcançaram remissão completa no grupo NIAT-RTX. Esses resultados limitam a generalização dos achados, uma vez que recidivas de síndrome nefrótica e progressão da doença são mais frequentes em pacientes com remissão parcial.

O estudo MENTOR randomizou 130 pacientes com NMI, proteinúria $\geq 5\text{g}/24\text{h}$ e TFG $\geq 40\text{ mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ por um período de tratamento de 12 meses. Os pacientes receberam 1000 mg de RTX (duas infusões com 14 dias de intervalo e outra infusão aos seis meses) ou 3,5-5 mg/kg/dia de ciclosporina. Os resultados mostraram remissão remissão completa ou parcial após os 24 meses em 60% dos pacientes do grupo RTX (35% de remissão completa) comparado a 20% de remissão parcial no grupo ciclosporina sem casos de remissão completa. Contudo, aos 12 meses os resultados dos dois grupos eram comparáveis.⁴¹ Os pacientes parecem apresentar resposta eficaz, porém lenta, ao RTX. Da mesma forma, van den Brand et al.⁴², em um estudo retrospectivo, mostraram que as taxas de remissão completa não diferiram entre

TABELA 1 VISÃO GERAL DOS ESTUDOS INCLuíDOS A RESPEITO DE NEFROPATIA MEMBRANOSA IDIOPÁTICA

Referência	Doença	Pacientes (n)	Tratamento antes do RXT	Prot antes de RTX g/dia	Cr antes de RTX, mg/dL	Pacientes terapia IMS sem sucesso	Dose de RTX	Seguimento (m)	Remissão (definição do estudo)	Cr após RTX, mg/dL	Recidivas após RTX	Delineamento
Remuzzi et al, 2002 ⁴⁰	NMI	8	Tratamento de suporte	8,6±1,5	1,4±0,3	0	4 doses semanais 375mg/m ² (5) 1000mg nos dias 1 e 15 (5)	5	RC (2), RP (3)	0,79±0,3	NA	Prosp
Fervenza FC, et al, 2008 ³⁹	NMI	15	CFM (7), MMF (7), Csa (7), corticosteroides (7)	13,0±5,7	1,4±0,5	7	1000mg nos dias 1 e 15, 6 meses de intervalo (10)	12	Cr (2) RP (6); NR (6)	1,6±1	ND	Prosp
Ruggenenti P, et al, 2012 ³⁸	NMI	100	Corticosteroides, CFM, Csa, ACTH	5,8-12,8	0,97-1,2	100	4 doses semanais 375mg/m ² e uma segunda infusão se > 5 linfócitos B circulantes por mm ³	29	RC (27); RP (38); NR (85)	1,01-1,6	ND	Prosp
Fervenza FC et al, 2010 ¹⁴	NMI	20	Csa (11), CFM (11), MMF (11), TAC (11), corticosteroides (11)	11,9±4,9	1,5±0,5	11	4 doses semanais 375mg/m ² , 6 meses de intervalo	24	RC (4) RP(12); NR (1)	1,3±0,3	1	Prosp
Dahan K, et al 2017 GEMRITUX TRIAL) ²	NMI	75	Tratamento de suporte por pelo menos 6 meses	7,4 (4,7-9,7)	1,1 (0,87-1,39)	75	Tratamento de suporte mais RTX 375mg/m ² nos dias 1 e 8 (37) vs. Apenas tratamento de suporte (38)	17	RC and RP 24/37 (64,9%) vs. 13/38 (34,2%)	1,14 (0,98-1,53)	ND	ECR
van den Brand, et al, 2017 ³²	NMI	203	32 pacientes vs. 12 pacientes receberam IMS	6,4 (4,4-8,9) vs. 8,8 (5,7-11,7)	1,2 (0,97-1,7) vs. 1,26 (1,0-1,6)	44	4 doses semanais 375mg/m ² e reinfusão se linfócitos B > 5/mm ³ vs. CFM 1,5mg/Kg/dia, 6-12 m + MPL +0,5mg/kg prednisolona oral	40	RC (34) vs. (26); RP (30) vs. (63)	ND	ND	Retro
Fervenza FC et al ⁴¹	NMI	130	Tratamento de suporte por pelo menos 3 meses	8,9 (6,8-12,3) vs. 8,9 (6,7-12,9)	1,3±0,4 vs. 1,3±0,4	130	1000mg nos dias 1 e 15 e segundo ciclo se queda da proteinúria ≥25% em 6 meses. Se RC ou NR, não fazer segundo ciclo	24	RC (23), RP (16), NR (26) vs RC (0), RP (13), NR (62)	ND	ND	ECR

adrenocorticotrófico; RC=remissão completa; Cr=creatinina; CFM= ciclofosfamida; Csa= ciclosporina; NMI= nefropatia idiopática membranosa; IMS= terapia imunossupressora; MMF=micofenolato mofetil; m=meses; NA=não se aplica; ND=não definido; NR=não houve remissão; RP=remissão parcial; Prot=proteinúria; Prosp=prospectivo; ECR=ensaio controlado randomizado; Retro= retrospectivo; RTX=rituximabe; TAC= tacrolimus.

o grupo corticosteroide mais ciclofosfamida cíclica (ST-CFM) e o grupo RTX. No entanto, o estudo foi mal delineado, uma vez que foram incluídos pacientes tratados com outros tipos de imunossupressão antes do estudo e os grupos tinham diferentes critérios de inclusão. Neste estudo, 36% dos pacientes do grupo RTX não responderam ao tratamento (mesmo resultado relatado no GEMRITUX)⁴³. Um ECR comparando RTX com ST-CFM está atualmente em andamento (NCT03018535).

Em conclusão, RTX pode ser uma alternativa eficaz no manejo da NMI na indução da remissão. Os dados indicam que a depleção seletiva de linfócitos B pelo RTX pode ser no mínimo tão eficaz quanto outros esquemas imunossupressores convencionais⁴⁴. Os autores acreditam que o RTX pode ser uma boa opção para pacientes em idade fértil, indivíduos com grandes doses cumulativas de ciclofosfamida e mesmo como primeira linha terapêutica, embora no último caso a eficácia ainda deva ser confirmada. Mais ensaios clínicos randomizados serão realizados para melhor avaliar os resultados a longo prazo, a previsibilidade da resposta ao tratamento com RTX, bem como as indicações dos regimes de primeira ou segunda linha.

GLOMERULOESCLEROSE SEGMENTAR E FOCAL IDIOPÁTICA EM ADULTOS

A fisiopatologia da GESF ainda é pouco compreendida. Na GESF, o podócito é hoje visto como o principal alvo, ainda que em um subconjunto de pacientes possa estar presente um fator de permeabilidade circulante. Independentemente disso, alguns estudos com populações pediátricas e adultas com síndrome nefrótica idiopática sugerem que a DLM e a GESF têm factores etiológicos sobrepostos com diferentes manifestações morfológicas refletindo um espectro da mesma doença⁴⁵.

Atualmente, os glicocorticoides são os medicamentos de escolha¹⁹. Em pacientes córtico-resistentes, córtico-dependentes ou com contraindicação para corticosteroides, outras terapias imunossupressoras são sugeridas⁴⁶. Os efeitos adversos a longo prazo do uso de terapias tóxicas e “inespecíficas” levaram a uma maior demanda por regimes imunomoduladores e imunossupressores mais seletivos^{47,48}.

Na GESF, os estudos que utilizam RTX em adultos são raros, polêmicos e heterogêneos (Tabela 2). Fernandez-Fresnedo et al. demonstraram que o RTX

em pacientes com síndrome nefrótica córtico-resistente (SNCR) não confere qualquer benefício⁴⁹⁻⁵¹.

Em uma casuística, quatro pacientes receberam RTX. O medicamento foi eficaz em dois casos de síndrome nefrótica córtico-dependente (SNCD), com os pacientes atingindo remissão completa após duas semanas com tratamento em dose única de RTX (375mg/m²), mas não para dois pacientes com SNCR. O estudo não relatou o período de seguimento após a infusão de RTX e os pacientes apresentaram diferentes variantes de GESF, esclerose global e insuficiência renal⁵¹. Em outro estudo semelhante, dois pacientes alcançaram remissão completa, um teve remissão parcial e outro não teve resposta ao RTX. Além disso, o RTX resultou em diminuição da prescrição de medicamentos imunossupressores adicionais e queda significativa na recidiva. O estudo não especificou quais pacientes apresentavam SNCR ou SNCD. Além disso, os autores utilizaram suas próprias definições de remissão⁵⁰.

Fernandez-Fresnedo et al. incluíram apenas pacientes com síndrome nefrótica córtico-resistente e outros tratamentos imunossupressores. Apenas um paciente alcançou remissão parcial, ainda que de maneira transitória. Por outro lado, a contagem de linfócitos CD20+ era indetectável em todos os pacientes após a administração de RTX⁴⁹. O estudo não corroborou a eficácia do tratamento com RTX na SNCR.

Em um recente estudo prospectivo, RTX (oito doses semanais de 375 mg/m²) foi receitado para oito pacientes virgens de tratamento como terapia de primeira linha. Apenas um paciente apresentou redução nos níveis de proteinúria (7 para 1,5 g/24h), sem diferença no perfil de linfócitos B CD20+ observado em pacientes com resposta negativa⁵². Esse grupo de pacientes tinha suas peculiaridades, uma vez que apresentavam alto risco para uso de corticosteroides (diabetes, hipertensão), o que poderia levar a heterogeneidade substancial nos achados de biópsia.

Um ECR em andamento está comparando prednisona a RTX (375mg/m² nos tempos 0 e 14 com repetição da dose caso não haja depleção completa de linfócitos B) em pacientes não respondentes a tratamento por oito semanas com prednisona em alta dose (NCT03298698).

Em conclusão, os estudos acima apresentam doses de RTX heterogêneas, mesmo dentro de uma mesma coorte, o que impossibilita a comparação dos resultados. O papel do RTX em grupos com SNCD e GESF

TABELA 2 VISÃO GERAL DOS ESTUDOS INCLuíDOS A RESPEITO DE GLOMERULOESCLEROSE SEGMENTAR E FOCAL E DOENÇA POR LESÃO MÍNIMA

Referência	Doença	Pacientes (n)	Tratamento antes do RXT	Cr antes RTX, mg/dL	Cr após RTX, mg/dL	Remissão (definição do estudo)	Dose RTX	Seguimento (m)	Recidivas após RTX	Tratamento após RTX	Delimitamento
Fernandez-Fresnedo et al, 2009 ⁴⁹	GESF (SNCR)	8	TAC (3), MMF (7), CFM (2), Csa (7) Corticosteroides (8)	14,0±4,4	1,4±0,5	RP (1) NR (7)	4 doses semanais 375mg/m ² seguido do mesmo esquema aos 12 m (1) 4 doses semanais 375mg/m ² seguido do mesmo esquema aos 6 m (1)	12-24	ND	ND	Retro
Kong W.Y. et al, 2013 ⁵⁰	GESF	4	CFM (2), Csa (2), Aza (1) MMF (1), corticosteroides (3)	ND	ND	RC (2), RP (1), NR (1)	375mg/m ² , dose única	11-51	1 recidivas (1) 0 recidiva (3)	Corticosteroides (2)	Retro
Ochi A. et al, 2012 ⁵¹	GESF (2SNCR, 2SNCD)	4	Csa (2), MZ (1), CFM (1), MMF (1), corticosteroides (4)	3,6-13,0	0,52,1	RC(2) NR (2)	375mg/m ² , dose única	Variável	2 pacientes com mais de 3 recidivas	Corticosteroides (2)	Retro
Roccatello D. et al, 2017 ⁵²	GESF	8	Tratamento de suporte	5,3±1,9	2,6±1,2	NR (7) RP (1)	8 doses semanais 375mg/m ²	29,1±8,8	ND	Apenas tratamento de suporte	Prosp
Munywani et al, 2013 ⁵⁶	DLM córtico-dependente e recidivas frequentes	17	TAC(2), MMF (12), Csa (13), CFM (4), LEV (7) mecloretamina (3), chlorambucil (1), pefloxacin (1), basiliximabe (1), corticosteroides (17)	0,05-6,2	ND	RC (15), NR (2)	375mg/m ² , dose única (1) 2 doses semanais 375mg/m ² (7) 3 doses semanais 375mg/m ² (4) 4 doses semanais 375mg/m ² (3) 1000mg nos dias 1 e 15 (2)	5,1-82,2	6 pacientes com no mínimo 1 recidiva cada	CFM (1); Corticosteroides (4); TAC (1)	Retro
Takei T. et al, 2013 ⁵⁷	DLM córtico-dependente e recidivas frequentes	25	MMF (3), CFM (20), MZ (5), corticosteroides (25)	2,5±3,5	0,7±0,2	RC (25)	Dose única 375mg/m ² , 6 meses de intervalo, por 1 ano (25)	12	4 pacientes com 1 recidiva cada	CFM (6), corticosteroides (4)	Prosp
Iwabuchi Y. et al, 2014 ⁵⁸	DLM córtico-dependente e recidivas frequentes	25	MMF(1), CFM(20), MZ(6), TAC(1) corticosteroides (28)	2,5±4,9	0,7±0,2	RC (25)	Dose única 375mg/m ² , 6 meses de intervalo, por 2 anos	24	8 pacientes com 1 recidiva cada	CFM (5), Corticosteroides (4)	Prosp
Papakrivopoulou E. et al, 2016 ⁵⁹	DLM córtico-dependente e recidivas frequentes	15	MMF(3), CFM(5), LEV (3), Csa (6), TAC (4)	ND	0,95±0,3	ND	Dose única 375mg/m ² , 6 meses de intervalo, por 1 ano (15)	43	7 pacientes com 1 recidiva cada	Redução dose TAC e Csa; corticosteroides (0)	Prosp
Fenoglio R. et al, 2018 ⁶⁰	DLM	6	RTX tratamento de primeira linha	11,75±7,8	1,95±1,5	RC (5)	4 doses semanais 375mg/m ²	8-36 meses	0 recidiva	Não	Casística

Aza= azatioprina; Cr=creatinina; RC=remissão completa; CFM= ciclofosfamida; Csa= ciclosporina; GESF= glomeruloesclerose segmentar e focal; IMIS= terapia imunossupressora; LEV= levamisol; DLM= doença por lesão mínima; MMF=micofenolato mofetil; m=meses; MZ= mizotibina; NA=não se aplica; ND=não definido; NR= não houve remissão; RP=remissão parcial; Prosp= prospectivo; Retro= retrospectivo; RTX=rituximabe; SNCD=síndrome nefrótica córtico-dependente; SNCR= síndrome nefrótica córtico-resistente; TAC= tacrolimus.

idiopática não pode ser ignorado. Em tais pacientes, o RTX pode ter sido útil na redução do número de recidivas e na redução do uso de imunossupressão. Resultados diferentes sugerem que nem todas as vias patogênicas foram identificadas e reforçam os efeitos potenciais de diferentes variantes. Os motivos para o RTX ser eficaz em pacientes pediátricos e receptores de transplante e ineficaz em adultos com GESF idiopática permanecem desconhecidos. Contudo, em adultos, nenhuma conclusão pode ser tirada em função da escassez e heterogeneidade dos estudos.

DOENÇA POR LESÃO MÍNIMA EM ADULTOS

Na doença por lesão mínima (DLM), alguns pacientes tornam-se córtico-resistentes (CR), córtico-dependentes (SD) ou apresentam recidivas frequentes (RF)⁵³. A doença recidiva em mais de 50% dos adultos, e um terço deles sofrem recidivas frequentes¹⁹. Historicamente, a DLM é considerada uma patologia dos linfócitos T. No entanto, avanços recentes revelaram uma patogênese mais complexa com a participação da imunidade inata, linfócitos B, linfócitos T reguladores e fatores circulantes^{54,55}.

O uso de RTX em adultos com recidivas frequentes e DLM dependente da imunossupressão foi relatado em estudos prospectivos e retrospectivos, relatos de casos e pequenas casuísticas não controladas com algum sucesso (Tabela 2).

Em uma casuística retrospectiva, 17 pacientes CD ou com RF receberam RTX em doses diferentes. Onze pacientes (65%) alcançaram resposta completa sustentada sem recidiva após dois anos de seguimento em média e nove conseguiram interromper todos os outros medicamentos imunossupressores e corticosteroides⁵⁶.

Em um estudo prospectivo, apenas quatro de 25 pacientes CD que receberam infusão de RTX (375mg/m²) apresentaram recidiva⁵⁷. Outro estudo relatou oito recidivas após RTX em comparação a 108 recidivas antes de RTX em 24 meses de seguimento⁵⁸. Neste estudo, todos os pacientes alcançaram remissão completa em 24 meses, embora 20 continuassem tomando RTX a cada seis meses em infusão de dose única⁵⁸. Em outro recente estudo prospectivo, duas doses de RTX (1g em um intervalo de seis meses) foram eficazes na manutenção de remissões prolongadas sem corticosteroides e redução da frequência de recidivas (39 recidivas no ano anterior à administração de RTX

vs. sete recidivas após RTX, cinco das quais quando as contagens de CD19 eram superiores a 100 células/ μ L)⁵⁹.

Nesses estudos, os pacientes que receberam RTX não estavam no mesmo estágio da doença (remissão parcial vs. síndrome nefrótica) e o modo de descalonamento da medicação imunossupressora não estava muito bem definido. Contudo, em todos os estudos o RTX foi utilizado para reduzir o uso de corticosteroides e imunossupressores com resultados favoráveis. Os estudos revelaram resultados intermediários sobre a previsão de recidiva pela detecção de linfócitos B em sangue periférico. Takei et al.⁵⁰ relataram correlação entre recidiva e reposição de linfócitos B, mas outros, como o de Iwabuchi et al.⁵¹, observaram pacientes sem recidiva e com elevação da contagem de linfócitos B no sangue periférico. Papakrivopoulou et al.⁵² e Munyentwali et al.⁴⁹ relataram duas recidivas com contagens de CD19 abaixo de 100 células/ μ L. Iwabuchi et al.⁵⁸ relataram remissões completas durante pelo menos 12 meses após cinco infusões de RTX. Contudo, o período de seguimento de outros estudos foi relativamente curto.

Por outro lado, em pacientes virgens de tratamento, o RTX (quatro doses semanais de 375 mg/m²) como terapia de primeira linha sem a associação de corticosteroides/imunossupressores levou a remissão renal completa sustentada em 5/6 pacientes, enquanto em um paciente a proteinúria diminuiu em 75%. Todos os pacientes apresentaram síndrome nefrótica e nenhum recidivou durante o seguimento de oito a 36 meses⁶⁰, apesar da recuperação da contagem de linfócitos B.

Embora o RTX pareça ser eficaz como terapia de primeira linha ou medicamento poupador de corticosteroides/imunossupressores na DLM, nenhum ECR em adultos chegou a comparar o tratamento com RTX sozinho com outros agentes atualmente utilizados, como ciclofosfamida, ciclosporina ou MMF. As causas da remissão prolongada em alguns pacientes ou recidiva em outros pacientes ainda não foram esclarecidas, e tampouco a relação entre recidiva e contagem de linfócitos B.

GLOMERULONEFRITE MEMBRANOPROLIFERATIVA (GNMP) IDIOPÁTICA

Historicamente, a GNMP é classificada em três categorias: tipo I, tipo II e tipo III em função dos achados

de microscopia eletrônica⁶¹. Com um melhor entendimento de sua patogênese, Sethi e Fervenza propuseram uma nova classificação para a GNMP em dois grandes grupos⁶².

GNMP MEDIADA POR IMUNOGLOBULINA

A maioria dos casos de GNMP mediada por imunoglobulina ocorre secundariamente a infecção, doença autoimune e gamopatia monoclonal. O diagnóstico de GNMP idiopática é estabelecido após a exclusão de todas as causas secundárias. Portanto, a GNMP idiopática está diminuindo em frequência⁶³. Poucos estudos avaliaram o uso do RTX na patologia em questão.

Um estudo retrospectivo (Tabela 3) sobre tratamento com RTX na glomerulonefrite primária incluiu dois pacientes com GNMP idiopática. O paciente que recebeu RTX em dose única de 500 mg alcançou remissão completa após 19 meses, enquanto o paciente que recebeu RTX 800 mg em duas doses alcançou remissão parcial 29 meses depois⁵⁰. O objetivo desse estudo foi explorar a eficácia e a segurança do tratamento com RTX em adultos com glomerulonefrite primária. Portanto, é difícil chegar a uma conclusão sobre uma doença específica. Um estudo aberto relatou redução da proteinúria em seis pacientes com GNMP tipo I tratados com RTX (1 g no dia 1 e no dia 15) após seis meses: dois pacientes tiveram remissão completa e três evoluíram com remissão parcial.⁶⁴ Como mostrado acima, o RTX pareceu ser eficaz. Uma vez que a doença tende a exibir um curso progressivo sem remissão espontânea, neste estudo a ausência de um grupo controle não foi relevante. As remissões provavelmente foram relacionadas ao tratamento, principalmente porque os pacientes não foram submetidos a outro tratamento com imunossuppressores (IMS). Contudo, um ensaio clínico de maior porte que comparasse RTX a outros IMS seria extremamente útil. Há um ECR em andamento (NCT03180723) que compara RTX e ciclosporina como terapia de primeira linha.

GNMP MEDIADA POR COMPLEMENTO

A GNMP mediada por complemento é caracterizada por defeitos na via alternativa do complemento, levando a deposição de imunoglobulina C3. Esse grupo inclui doença do depósito denso (DDD) e glomerulonefrite C3 (GN-C3)⁶⁵. A depleção de linfócitos B é

TABELA 3 VISÃO GERAL DOS ESTUDOS INCLUIDOS A RESPEITO DE GLOMERULONEFRITE MEMBRANOPROLIFERATIVA

Referência	Doença	Pacientes (n)	Tratamento antes do RXT	Prot. antes RTX g/dia	Cr antes RTX, mg/dL	Recidivas antes RTX	Dose RTX	Seguimento (m)	Remissão (definição do estudo) ou prot (g/day)	Cr após RTX, mg/dL	Recidivas após RTX	Tratamento após RTX	Delineamento
Dillon JJ et al, 2012 ⁶⁴	IG GNMP	6	Tratamento de suporte e corticosteroides	3,9±2,0	1,7±0,5	1000mg nos dias 1 e 15	1000mg nos dias 1 e 15	12	RC 2; RP 3; NR 1	1,7	1	Não	Prosp
Giaime P et al., 2015 ⁶⁷	C GNMP	1	Tratamento de suporte	6	2,7	ND	4 doses semanais 375mg/m ² , 18 meses de intervalo	30	< 0,5	ND	ND	Tratamento de suporte	Retro
Kong W.Y. et al, 2013 ⁶⁰	IG GNMP	2	Não	Não	ND	ND	Dose única 500mg (1) 2 doses de 800mg, periodicidade desconhecida (1)	43-32	RC (1) RP (1)	ND	0	Corticosteroides (1)	Retro

RC=remissão completa; Cr=creatinina; C GNMP= glomerulonefrite membranoproliferativa mediada pelo complemento; IG GNMP= glomerulonefrite membranoproliferativa mediada pela imunoglobulina; C G IMS= terapia imunossupressora; n=meses; ND=não definido; NR= não houve remissão; RP=remissão parcial; Prot= proteinúria; Prosp=prospetivo; Retro= retrospectivo; RTX=rituximabe.

benéfica quando os autoanticorpos causam a doença, como no caso do fator C3 nefrítico (C3-NEF) ou dos autoanticorpos contra proteínas inibitórias da via alternativa (fator H, I, MCP), levando à ativação descontrolada da cascata do complemento⁶⁶.

Um paciente com C3-NEF tratado com 700 mg de RTX semanalmente durante um mês como regime de imunossupressão único alcançou remissão completa sustentada em seis meses⁶⁷. Os demais relatos publicados descrevem casos de pacientes pediátricos. Um estudo não é suficiente para chegarmos a conclusões corretas a respeito da eficiência do tratamento. É natural pensar que o RTX trabalha contra autoanticorpos como o C3-NEF, levando assim à ativação descontrolada da cascata do complemento⁶⁸. Portanto, no caso mencionado acima, o C3-NEF permaneceu positivo durante o período de seguimento. Pelo menos nesse paciente, o papel exato do C3-NEF e do sistema do complemento é questionável, assim como o real mecanismo de ação do RTX (fenômeno imune ou apenas agente nefroprotetor).

Há uma grande escassez de dados e, portanto, não é possível chegar a conclusões significativas. Novos estudos serão críticos para esclarecer o papel do RTX nessa patologia. Contudo, o eculizumabe inibe a ativação do complexo terminal do complemento e pode proporcionar uma melhor terapia alvo na GNMP mediado pelo complemento⁶⁹.

NEFROPATIA POR IMUNOGLOBULINA A

Estudos recentes confirmaram a natureza autoimune da NIgA e sugeriram a existência de um processo multihit influenciado por fatores genéticos, nos quais a IgA1 polimérica deficiente em galactose é identificada por autoanticorpos que consequentemente estimulam a formação de imunocomplexos nefritogênicos⁷⁰. A patogênese da NIgA se desenvolve em quatro etapas ainda não plenamente compreendidas⁷¹. Por exemplo, atualmente acredita-se que infecção da mucosa esteja fortemente correlacionada com risco mais elevado de desenvolver nefropatia por IgA⁷².

Imunossupressão agressiva é reservada apenas para NIgA crescêntica com rápida deterioração da função renal¹⁹. Há uma carência de estudos a respeito de tratamento de NIgA com RTX (Tabela 4). Uma casuística relatou o caso de dois pacientes adultos com NIgA crescêntica tratados com RTX.

Eles foram tratados com pulsos de metilprednisona, seguido de prednisona diária e 1 g de RTX em um intervalo de duas semanas. Em um paciente com crescentes epiteliais em 31% dos glomérulos, a creatinina diminuiu de 2,64 para 0,88 mg/dL e a relação proteína creatinina na urina (RPC) caiu de 1415,93 para 77,9 mg/g. Além disso, em um paciente com crescentes epiteliais em 80% dos glomérulos, a creatinina diminuiu de 4,0 para 2,1 mg/dL e a RPC caiu de 3867,3 para 221,24 mg/g após um ano.⁷³ Por outro lado, uma mulher de 68 anos com púrpura associada a síndrome nefrótica alcançou remissão completa após tratamento com RTX (375 mg/m² semanalmente por quatro semanas) e corticosteroides⁷⁴. Resultados semelhantes foram descritos em outro relato de caso⁷⁵. Nos dois últimos estudos, a biópsia não revelou crescentes em mais de 50% dos glomérulos e os pacientes não apresentaram deterioração rapidamente progressiva da função renal. Segundo as diretrizes do KDIGO, não está claramente justificada a intenção de tratar tais casos com IMS. Um curso inicial de corticosteroides pareceu suficiente segundo estudo de Pillebout et al.⁷⁵. Contudo, Ishiguro et al.⁷⁴ obtiveram excelentes resultados com RTX como segunda linha após o fracasso do protocolo com corticosteroides e ciclofosfamida.

Além disso, em cinco pacientes com NIgA tratados com RTX em dose única de 375 mg/m² não houve alteração significativa da proteinúria aos seis meses de seguimento, enquanto foi observada depleção de células CD19 e CD20⁷⁶. Um ECR recente com 34 pacientes adultos com nefropatia por IgA comprovada por biópsia e esclerose glomerular < 50% ou fibrose intersticial e proteinúria > 1g/d demonstrou que RTX (1 g em um intervalo de duas semanas) não melhorou significativamente a função renal, proteinúria ou gravidade da doença nesta fase⁷⁷. O estudo também não conseguiu reduzir os níveis séricos de IgA1 deficiente em galactose e anticorpos anti-IgA1 deficiente em galactose, destacando seus importantes papéis na patogênese da nefropatia por IgA.

Um corpo crescente de dados sugere que a imunossupressão não é particularmente útil na nefropatia por IgA, especialmente em seus estágios iniciais ou em pacientes com risco relativamente elevado para disfunção renal progressiva que leve a reduções desprezíveis na proteinúria que não

TABELA 4 VISÃO GERAL DOS ESTUDOS INCLUIDOS A RESPEITO DE NEFROPATIA POR IMUNOGLOBULINA A

Referência	Doença	Pacientes (n)	Tratamento antes do RXT	RPC/RAC ou Prot antes RTX g/gCr ou g/dia	Cr antes do RTX, mg/dL	Dose RTX	Seguimento (mo)	PCR/ACR ou Prot após RTX g/gCr ou g/dia	Cr após RTX, mg/dL	Tratamento após RTX	Delinea-mento
Lundberg S. et al, 2017 ⁷³	NlgA crescêntica	2	Pulsos de MPN, prednisolona 0,6mg/Kg/dia	RAC:1,73-2,8	1,24-2,35	1000mg nos dias 1 e 15	20-17	ACR: 0,08-0,7	0,68-2,22	MMF (1)	Retro
Ishiguro H. et al, 2013 ⁷⁴	VlgAN crescêntica	1	Pulsos de MPN, prednisolona 0,6mg/Kg/dia; CFM;	Prot: 6,6	0,58	4 doses semanais 375mg/m ²	12	Prot: ≈0	ND	Não	Retro
Pillebout E. et al, 2011 ⁷⁵	VlgAN crescêntica	4	Tratamento de suporte	Prot:1,1	1,1	1000mg nos dias 1 e 15	22	Prot: ≈0	0,85	Não	Retro
Sugiura H. et al, 2011 ⁷⁶	NlgA	5	Corticosteroides (4)	1,0±0,8	1,1±0,3	Dose única 375mg/m ² , 1000mg nos dias 1 e 15, 6 meses de intervalo vs. tratamento de suporte	6	0,9±0,8	1,1±0,3	Corticosteroides (2)	Retro
Lafayette RA et al, 2017 ⁷⁷	NlgA	34 (17 em cada grupo)	Corticosteroides (11), 6 no grupo RTX e 5 no outro grupo	2,1 (0,6-5,3)	1,4 (0,8-2,4)		12	1,9 (0,4-8,8) vs. 1,8 (0,4-4,3)	1,7 (0,8-2,3) vs. 1,3 (0,8-2,4)	Tratamento de suporte	RCT

RAC= relação albumina/creatinina; Cr=creatinina; NlgA= nefropatia por imunoglobulina A; VlgAN= vasculite por IgA com nefrite; IMS= terapia imunossupressora; MMF=mitocofenolato mofetil; m=meses; MPN=metilprednisolona; ND=não definido; RPC= relação proteína creatinina; Prot= proteinúria; ECR= ensaio controlado randomizado; Retro= retrospectivo; RTX=rituximabe.

possam ser diferenciadas da resposta à terapia de suporte isoladamente, como mostrado em Sugiura et al.⁷⁶ e Lafayette et al.⁷⁷. Contudo, o RTX pode desempenhar um papel importante na nefropatia por IgA crescêntica ou na púrpura de Henoch-Schönlein. Mais estudos, incluindo ensaios clínicos randomizados, serão críticos para esclarecer o papel do RTX e sua superioridade e segurança em relação a outros medicamentos ou terapias de suporte nos casos de NlgA, NlgA crescêntica e púrpura de Henoch-Schönlein.

DOENÇA POR ANTICORPO ANTIMEMBRANA BASAL GLOMERULAR

O tratamento da doença por anticorpo anti-MBG é fundamentado na remoção do anticorpo patogênico que causa a doença e na supressão da síntese adicional desses anticorpos¹⁹. O papel do RTX no tratamento dessa glomerulonefrite seria na supressão da formação de novos anticorpos anti-MBG.

As diretrizes do KDIGO recomendam imunossupressão com ciclofosfamida e corticosteroides acompanhada de plasmaferese, mas sugerem a realização de estudos que comparem RTX e ciclofosfamida, ambos administrados com prednisona e plasmaferese, para indução de remissão¹⁹.

Em uma casuística com três pacientes, os anticorpos anti-MBG desapareceram após tratamento baseado em RTX. Os autores incluíram um paciente tratado com RTX como terapia de primeira linha. O paciente recebeu duas doses de 375mg/m² de RTX com uma semana de intervalo, além de metilprednisolona e plasmaferese⁷⁸. Os níveis de anticorpos anti-MBG caíram para < 3 U/mL vinte dias após a infusão inicial de RTX. Houve uma recuperação excepcional da função renal, de 3,1 mg/dL de creatinina sérica na admissão para 1,13 mg/dL após 33 meses. Outro estudo semelhante relatou recuperação parcial da função renal e interrupção da diálise após seis semanas de tratamento com pulsos de metilprednisolona, plasmaferese e 1 g de RTX (nos dias 5 e 11)⁷⁹. Neste relato de caso, o paciente apresentava doença grave com creatinina sérica inicial de 20 mg/dL e necessitou de diálise aquando o início do internamento. Isso prova que, em casos selecionados, a doença pode ser tratada com sucesso e o RTX pode ser um tratamento razoável para doenças graves.

Um estudo retrospectivo incluiu quatro pacientes com manifestações graves da doença. Eles receberam quatro pulsos semanais de 375 mg/m² de RTX associados a plasmaferese diária como terapia de primeira linha. Embora o RTX fosse útil no tratamento de manifestações pulmonares, os desfechos renais não foram significativamente aprimorados⁸⁰. O número limitado de pacientes e a falta de um grupo de controle não permitiram conclusões mais generalizáveis. Achados semelhantes foram relatados por Narayanan M. et al.⁸¹

Não há ECRs em andamento a respeito de RTX na doença por anticorpo anti-MBG. Dada a raridade da patologia, a realização de ECRs representa um desafio. Os poucos achados a esse respeito sugerem que o RTX efetivamente induziu a resolução completa da hemorragia pulmonar. No entanto, o desfecho renal não melhorou significativamente em pacientes dependentes de diálise na apresentação.

SEGURANÇA DO RITUXIMABE

Além da eficácia, é igualmente essencial assegurar um perfil de segurança favorável para o RTX em relação aos outros imunossuppressores utilizados no tratamento das glomerulopatias. O RTX parece ser seguro e bem tolerado pela maioria dos pacientes. Porém, vários eventos adversos graves em doenças linfoproliferativas ou autoimunes foram observados.

Os principais eventos adversos observados no tratamento com RTX foram reações relacionadas à infusão. Ocorreram quase sempre durante a primeira administração de RTX, afetando 24-36% dos pacientes com eventos como tosse, soluços e exantema^{14,38,58}. Os pacientes se recuperaram apenas com suspensão temporária da infusão ou, em circunstâncias excepcionais, após a administração de hidrocortisona. A pré-medicação 30 a 60 minutos antes de cada infusão com 10 mg de clemastina, 1000 mg de paracetamol, associada a infusão lenta de RTX, com ou sem corticosteroides, diminui o risco desses eventos. Sintomas leves como dor muscular, pontos de queda de cabelo, rarefação capilar, fadiga, perda da voz e sintomas semelhantes aos da gripe também foram relatados após infusão de RTX^{14,39}.

Há um aumento razoável no risco de infecção após a administração de RTX, muito embora fatores confundentes estejam frequentemente presentes⁸². Em um estudo retrospectivo com 370 pacientes que receberam RTX, a taxa de infecção grave foi de 3,7%, a maioria ocorrendo nos primeiros sete meses após o início do tratamento com RTX⁸³.

Após revisar os estudos acima citados, concluímos que eventos adversos graves foram raros. Mesmo em ECRs, pacientes tratados com RTX e outros imunossuppressores ou terapia de suporte não demonstraram diferenças significativas em relação a eventos adversos, número de infecções, câncer ou taxas de mortalidade^{2,22,31,38}. Iwabuchi et al. relataram leucopenia nove meses após o início do estudo, e, estudos em doentes com nefrite lúpica exibiram associação entre leucopenia e tratamento com RTX^{28,29,31,58}. As infecções foram incomuns e ocorreram geralmente entre dois e 26 meses, principalmente na forma de infecção respiratória, gastroenterite e reativação do herpes zoster viral^{34,39,49,59}.

Alguns autores relataram agrupamento de infecções e eventos cardiovasculares no subgrupo de pacientes que não alcançaram remissão. A redução desses eventos em pacientes que alcançaram remissão e o aumento de eventos adversos nos pacientes sem prescrição de imunossuppressores sugere uma associação com a doença de base e não com o tratamento^{38,43,77}. Assim, os riscos de infecção em indivíduos tratados com RTX podem depender mais das características dos pacientes, da doença e do tratamento que normalmente inclui glicocorticoides, do que somente da dose cumulativa de RTX^{84,85}.

Complicações graves como leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP), pneumocistose e hepatite fulminante foram atribuídas ao RTX.

Um estudo identificou 57 pacientes com LEMP entre 1997 e 2008, todos com histórico de exposição a corticosteroides e agentes quimioterápicos sem RTX como o único IMS⁸⁶. Nos estudos acima, nenhum dos pacientes apresentava LEMP, mas devido à alta taxa de mortalidade, é fundamental considerar a possibilidade de LEMP. Contudo, ainda não há recomendação para testar pacientes para o vírus JC⁸⁷.

Embora a pneumocistose tenha sido atribuída muitas vezes à administração de RTX, os pacientes haviam sido expostos a outros imunossuppressores. No estudo MAINRITSAN, um paciente no braço RTX apresentou pneumocistose²¹. Elsegein et al.⁸⁸ mostraram que camundongos tratados com anticorpos anti-CD20 são incapazes de montar uma resposta imune que os protegesse contra pneumocistose, reforçando a importância da profilaxia com sulfametoxazol-trimetoprima^{90,91}.

Em 2013, o FDA alertou sobre o risco de reativação da infecção pelo vírus da hepatite B (HBV), recomendando o teste para HBsAg e anti-HBc antes do início do tratamento. Se os testes forem positivos, os níveis basais de DNA de HBV devem ser medidos e um hepatologista consultado a respeito de decidir tratamento antiviral¹⁰.

Por fim, estudos identificaram que a administração repetida de RTX reduz os níveis de imunoglobulina, sem contudo introduzir quaisquer problemas de segurança^{92,93}. Contudo, há relatos, ainda que raros, de pacientes que desenvolveram doença do soro induzida por RTX (DSIR) recorrente. Embora rara, devemos estar cientes dos sintomas da DSIR e cessar as infusões de RTX nesses pacientes^{93,94}.

Os estudos acima tiveram seguimento demasiadamente curto e não avaliaram os efeitos colaterais a longo prazo da terapia com RTX. A maioria dos dados sobre complicações graves vem de pacientes com doenças autoimunes ou distúrbios linfoproliferativos expostos a doses extremamente elevadas de RTX ou que estão em tratamento vitalício. Essas patologias têm um número diferente de células CD20 circulantes em relação às glomerulopatias e, conseqüentemente, os pacientes podem apresentar risco aumentado para eventos e reações adversas à infusão⁹⁵. Contudo, os estudos sobre glomerulopatias revelam que o RTX é notavelmente seguro, particularmente em comparação a outros imunossuppressores^{41,96,97}. Os autores acreditam que o risco de infecção e outras complicações podem ser reduzidos, já que o RTX permite a retirada de corticosteroides e outros imunossuppressores. No entanto, devemos estar cientes de que a maioria dos estudos foi delineada para avaliar RTX como primeiro tratamento ou para interromper os corticosteroides, e não avaliar o seu perfil de segurança.

CONCLUSÃO

O manejo das glomerulopatias idiopáticas continua sendo um desafio para os nefrologistas. Os estudos são poucos, incluem poucos pacientes e a fisiopatologia das doenças em questão ainda não foi plenamente esclarecida.

As evidências para o uso de RTX na doença glomerular são frágeis. Mais ensaios clínicos randomizados são necessários antes que possamos chegar a conclusões definitivas. Nas doenças glomerulares relatadas acima, a maioria dos dados tem origem em casuísticas não controladas e relatos de casos. Questões como viés de publicação, remissão espontânea da doença e tratamentos simultâneos ou anteriores devem ser consideradas.

Por outro lado, grande parte das informações relacionadas à segurança do RTX foram descritas a partir do ponto de vista da hematologia e da reumatologia^{10,98}. Em aplicações na nefrologia, muitos estudos relataram baixa incidência de eventos adversos e toxicidade^{38,41,55,98}, ainda que outros - RAVE e RITUXVAS - tenham descrito infecções graves em 7% e 18% dos pacientes, respectivamente, sem contudo observar diferenças em relação à ciclofosfamida^{17,18}. Um estudo recente (n=98) sobre o uso de rituximabe na doença glomerular relatou uma taxa geral de infecção de 21,6 por 100 pacientes-ano⁹⁹. Os autores admitiram que as taxas de infecção após a terapia com RTX variaram de acordo com indicação do tratamento, idade, comorbidades e efeito cumulativo de outros imunossuppressores⁹⁹. Outras complicações como reações à infusão, hipogamaglobulinemia e neutropenia de início tardio também podem ocorrer.

Em conclusão, os dados atuais corroboram o papel do RTX principalmente no tratamento de pacientes córtico-dependentes com DLM ou com recidivas frequentes e com NMI. Por outro lado, as diretrizes do KDIGO recomendam RTX na terapia de indução para VAA e pacientes não-respondentes com NL. Estudos recentes mostram que o RTX também parece ser melhor que a azatioprina na manutenção da remissão na VAA. São necessários mais ensaios clínicos randomizados para estabelecer o real papel desse medicamento na doença glomerular e o seu risco-benefício em relação ao tratamento convencional (Tabela 5).

TABELA 5 RESUMO DO USO DE RITUXIMABE NAS GLOMERULOPATIAS COM BASE NAS EVIDÊNCIAS ATUAIS

Uso do Rituximabe	VAA	Nefrite lúpica	NMI	GESF	DLM	GNMP	NiGA	Doença por anticorpo anti-GBM
Recomendado/ eficaz segundo evidências atuais	RTX não é inferior a CFM. Assim, na indução da remissão, é recomendado como possível terapia de primeira linha.	RTX é recomendado para pacientes com NL classe III/IV refratária ao tratamento convencional.	Na indução da remissão, RTX parece ser mais eficaz que NIAT e não inferior a ciclosporina ou ST-CFM.	Em estudos anteriores, RTX parece ser útil na SNCD como um medicamento poupador de IMS, mas na SNCR parece não ser eficaz. Contudo, ECRs são necessários para esclarecer as indicações do RTX na GESF	RTX é eficaz em pacientes com DLM que são córtico-dependentes ou sofrem recidivas frequentes.	Na GNMP mediada por imunoglobulinas idiopática, o RTX parece ser eficaz, mas ECRs são necessários para comparar RTX a outros IMS.	Em estudos anteriores, o RTX parece desempenhar papel essencial na NiGA crescência e na púrpura de Henoch-Schönlein. Porém, ECRs são necessários para confirmar essa hipótese e sua possível ineficácia na NiGA.	Em estudos anteriores, o RTX foi utilizado com sucesso para tratar pacientes dependentes de diálise e manifestações pulmonares da doença por anticorpo anti-IMBG. Estudos para avaliar o papel do RTX em comparação a CFM são necessários.
Em estudo/ mais estudos necessários	RTX parece ser melhor que azatioprina na manutenção da remissão, embora ECRs sejam necessários para confirmar o melhor regime de manutenção (regime fixo ou individualizado) e duração.	RTX pode ser útil como monoterapia na LN classe V (um estudo relatou remissão em 87% dos pacientes), mas ECRs são necessários para confirmar a hipótese.	ECRs são necessários para oferecer indicações precisas para o uso de RTX em vez de outros IMS como tratamento de primeira ou segunda linha. O regime de doses e a duração do tratamento também devem ser determinados.	Em estudos anteriores, RTX parece ser útil na SNCD como um medicamento poupador de IMS, mas na SNCR parece não ser eficaz. Contudo, ECRs são necessários para esclarecer as indicações do RTX na GESF	ECRs são necessários para comparar RTX aos agentes utilizados atualmente. O melhor regime de doses (incluindo a terapia de manutenção) e os preditores de recidiva também devem ser estabelecidos.	Na GNMP mediada por imunoglobulinas idiopática, o RTX parece ser eficaz, mas ECRs são necessários para comparar RTX a outros IMS.	Em estudos anteriores, o RTX parece desempenhar papel essencial na NiGA crescência e na púrpura de Henoch-Schönlein. Porém, ECRs são necessários para confirmar essa hipótese e sua possível ineficácia na NiGA.	Em estudos anteriores, o RTX foi utilizado com sucesso para tratar pacientes dependentes de diálise e manifestações pulmonares da doença por anticorpo anti-IMBG. Estudos para avaliar o papel do RTX em comparação a CFM são necessários.

VAA= vasculite associada ao ANCA; doença por anticorpo anti-GBM = doença por anticorpo antimembrana basal glomerular; CFM= ciclofosfamida; RC= remissão completa; GESF= glomeruloesclerose segmentar e focal idiopática; NiGA= nefropatia por imunoglobulina A; NMI= nefropatia membranosa idiopática; IMS= imunossupressão; NL= nefrite lúpica; DLM= doença por lesão mínima; GNMP= glomerulonefrite membranoproliferativa; NIAT= tratamento não-imunossupressor anti-proteínúrico; SNCD= síndrome nefrótica cortico-dependente nephrotic; SNCR= síndrome nefrótica cortico-resistente; ECRs= ensaios controlados randomizados; RTX= Rituximabe; ST-CFM= corticosteróides e ciclofosfamida cíclica.

REFERÊNCIAS

1. Floege J, Amann K. Primary glomerulonephritides. *Lancet* 2016;387:2036-48.
2. Dahan K, Debiec H, Plaisier E, Cachanado M, Rousseau A, Wakselman L, et al.; GEMRITUX Study Group. Rituximab for Severe Membranous Nephropathy: A 6-Month Trial with Extended Follow-Up. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:348-58.
3. Holdsworth SR, Gan PY, Kitching AR. Biologics for the treatment of autoimmune renal diseases. *Nat Rev Nephrol* 2016;12:217-31.
4. Suárez-Fueyo A, Bradley SJ, Klatzmann D, Tsokos GC. T cells and autoimmune kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2017;13:329-43.
5. Santoro D, Pellicanò V, Visconti L, Trifirò G, Cernaro V, Buemi M. Monoclonal antibodies for renal diseases: current concepts and ongoing treatments. *Expert Opin Biol Ther* 2015;15:1119-43.
6. Banchereau J, Rousset F. Human B lymphocytes: phenotype, proliferation, and differentiation. *Adv Immunol* 1992;52:125-262.
7. Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treat Rev* 2005;31:456-73.
8. Russos GE, Musto TG, Testorio M, Molfino A, Martinez A, Nunzi A, et al. Glomerulonephritis, Pathogenetic Mechanisms and Therapeutic Options: An Overview. *J Nephrol Ther* 2014;4:175.
9. Fornoni A, Sageshima J, Wei C, Merscher-Gomez S, Aguilon-Prada R, Jauregui AN, et al. Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Sci Transl Med* 2011;3:85ra46.
10. Kronbichler A, Windpessl M, Pieringer H, Jayne DRW. Rituximab for immunologic renal disease: What the nephrologist needs to know. *Autoimmun Rev* 2017;16:633-43.
11. Pescovitz MD. Rituximab, an anti-cd20 monoclonal antibody: history and mechanism of action. *Am J Transplant* 2006;6:859-66.
12. Smith KG, Jones RB, Burns SM, Jayne DR. Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis: Remission, relapse, and re-treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54:2970-82.
13. Salles G, Barrett M, Foà R, Maurer J, O'Brien S, Valente N, et al. Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience. *Adv Ther* 2017;34:2232-73.
14. Fervenza FC, Abraham RS, Erickson SB, Irazabal MV, Eirin A, Specks U, et al.; Mayo Nephrology Collaborative Group. Rituximab therapy in idiopathic membranous nephropathy: a 2-year study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2188-98.
15. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ; GRADE Working Group. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008;336:995-8.
16. Smith RM. Update on the treatment of ANCA associated vasculitis. *Presse Med* 2015;44:e241-9.
17. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:211-20.
18. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al.; RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221-32.
19. Cattran DC, Feehally J, Cook HT, Liu ZH, Fervenza FC, Mezzano SA, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group: KDIGO Clinical Practice Guidelines for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012;2:139-274.
20. Ho C, Adcock L. Rituximab Maintenance Therapy for the Management of Granulomatosis with Polyangiitis or Microscopic Polyangiitis: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018.
21. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, et al.; French Vasculitis Study Group. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014;371:1771-80.
22. Charles P, Terrier B, Perrodeau É, Cohen P, Faguer S, Huart A, et al.; French Vasculitis Study Group. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis* 2018;77:1143-9.
23. Tanna A, Pusey C. Clinical trials. Rituximab for maintenance of remission in AAV. *Nat Rev Nephrol* 2015;11:131-2.
24. Puéchal X, Pagnoux C, Perrodeau É, Hamidou M, Boffa JJ, Kyndt X, et al.; French Vasculitis Study Group. Long-Term Outcomes Among Participants in the WEGENT Trial of Remission-Maintenance Therapy for Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's) or Microscopic Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:690-701.
25. Hassan RI, Gaffo AL. Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* 2017;19:6.
26. Beckwith H, Lightstone L. Rituximab in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Nephron Clin Pract* 2014;128:250-4.
27. Lech M, Anders HJ. The pathogenesis of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:1357-66.
28. Garcia-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Sandoval-Cruz M, Soto-Vega E, Beltran-Castillo A, Jimenez-Hernandez M, et al. Anti-CD20 therapy in patients with refractory systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 52 Hispanic patients. *Lupus* 2010;19:213-9.
29. Davies RJ, Sangle SR, Jordan NP, Aslam L, Lewis MJ, Wedgwood R, et al. Rituximab in the treatment of resistant lupus nephritis: therapy failure in rapidly progressive crescentic lupus nephritis. *Lupus* 2013;22:574-82.
30. Alshaiki F, Obaid E, Almuallim A, Taha R, El-Haddad H, Almoallim H. Outcomes of rituximab therapy in refractory lupus: A meta-analysis. *Eur J Rheumatol* 2018;5:118-26.
31. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, et al.; LUNAR Investigator Group. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012;64:1215-26.
32. Yu F, Haas M, Glasscock R, Zhao MH. Redefining lupus nephritis: clinical implications of pathophysiologic subtypes. *Nat Rev Nephrol* 2017;13:483-95.

33. Cassia M, Alberici F, Gallieni M, Jayne D. Lupus nephritis and B-cell targeting therapy. *Expert Rev Clin Immunol* 2017;13:951-62.
34. Chavarot N, Verhelst D, Pardon A, Caudwell V, Mercadal L, Sacchi A, et al. Rituximab alone as induction therapy for membranous lupus nephritis: A multicenter retrospective study. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e7429.
35. Segal PE, Choi MJ. Recent advances and prognosis in idiopathic membranous nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2012;19:114-9.
36. Tomas NM, Beck LH Jr, Meyer-Schwesinger C, Seitz-Polski B, Ma H, Zahner G, et al. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2014;371:2277-87.
37. Mercadal L. Membranous nephropathy. *Nephrol Ther* 2013;9:507-17.
38. Ruggenti P, Cravedi P, Chianca A, Perna A, Ruggiero B, Gaspari F, et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1416-25.
39. Fervenza FC, Cosio FG, Erickson SB, Specks U, Herzenberg AM, Dillon JJ, et al. Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 2008;73:117-25.
40. Remuzzi G, Chiurciu C, Abbate M, Brusegan V, Bontempelli M, Ruggenti P. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. *Lancet* 2002;360:923-4.
41. 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(1):36-46
42. van den Brand JAJG, Ruggenti P, Chianca A, Hofstra JM, Perna A, Ruggiero B, et al. Safety of Rituximab Compared with Steroids and Cyclophosphamide for Idiopathic Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:2729-37.
43. Marckmann P. Rituximab better for idiopathic membranous nephropathy? *Nephrology (Carlton)* 2018;23:706-7.
44. Ruggenti P, Fervenza FC, Remuzzi G. Treatment of membranous nephropathy: time for a paradigm shift. *Nat Rev Nephrol* 2017;13:563-79.
45. Ruggenti P, Ruggiero B, Cravedi P, Vivarelli M, Massella L, Marasà M, et al.; Rituximab in Nephrotic Syndrome of Steroid-Dependent or Frequently Relapsing Minimal Change Disease Or Focal Segmental Glomerulosclerosis (NEMO) Study Group. Rituximab in steroid-dependent or frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:850-63.
46. Chiou YY, Lee YC, Chen MJ. Cyclosporine-based immunosuppressive therapy for patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2017;33:1389-99.
47. Meyrier AY. Treatment of focal segmental glomerulosclerosis with immunophilin modulation: when did we stop thinking about pathogenesis? *Kidney Int* 2009;76:487-91.
48. Beaudreuil S, Lorenzo HK, Elias M, Nnang Obada E, Charpentier B, Durrbach A. et al. Optimal management of primary focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2017;10:97-107.
49. Fernandez-Fresnedo G, Segarra A, González E, Alexandru S, Delgado R, Ramos N, et al.; Trabajo de Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Española de Nefrología (GLOSEN). Rituximab treatment of adult patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1317-23.
50. Kong WY, Swaminathan R, Irish A. Our experience with rituximab therapy for adult-onset primary glomerulonephritis and review of literature. *Int Urol Nephrol* 2013;45:795-802.
51. Ochi A, Takei T, Nakayama K, Iwasaki C, Kamei D, Tsuruta Y, et al. Rituximab treatment for adult patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Intern Med* 2012;51:759-62.
52. Roccatello D, Sciascia S, Rossi D, Alpa M, Naretto C, Radin M, et al. High-Dose Rituximab Ineffective for Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Long-Term Observation Study. *Am J Nephrol* 2017;46:108-13.
53. Hogan J, Radhakrishnan J. The treatment of minimal change disease in adults. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:702-11.
54. Mallat SG, Itani HS, Abou-Mrad RM, Abou Arkoub R, Tanios BY. Rituximab use in adult primary glomerulopathy: where is the evidence? *Ther Clin Risk Manag* 2016;12:1317-27.
55. Boumediene A, Vachin P, Sendeyo K, Oniszcuk 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.
56. Muniyentwali H, Bouachi K, Audard V, Remy P, Lang P, Mojaat R, et al. Rituximab is an efficient and safe treatment in adults with steroid-dependent minimal change disease. *Kidney Int* 2013;83:511-6.
57. Takei T, Itabashi M, Moriyama T, Kojima C, Shiohira S, Shimizu A, et al. Effect of single-dose rituximab on steroid-dependent minimal-change nephrotic syndrome in adults. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:1225-32.
58. Iwabuchi Y, Takei T, Moriyama T, Itabashi M, Nitta K. Long-term prognosis of adult patients with steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome following rituximab treatment. *Medicine (Baltimore)* 2014;93:e300.
59. Papakrivopoulou E, Shendi AM, Salama AD, Khosravi M, Connolly JO, Trompeter R. Effective treatment with rituximab for the maintenance of remission in frequently relapsing minimal change disease. *Nephrology (Carlton)* 2016;21:893-900.
60. Fenoglio R, Sciascia S, Beltrame G, Mesiano P, Ferro M, Quattrocchio G, et al. Rituximab as a front-line therapy for adult-onset minimal change disease with nephrotic syndrome. *Oncotarget* 2018;9:28799-804.
61. Schena FP, Alpers CE. Membranoproliferative glomerulonephritis and cryoglobulinemia glomerulonephritis. In: Johnson R, Feehally J, Floege J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2015. p. 253-60.
62. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis: pathogenetic heterogeneity and proposal for a new classification. *Semin Nephrol* 2011;31:341-8.
63. Fervenza FC, Sethi S, Glasscock RJ. Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis: does it exist? *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:4288-94.
64. Dillon JJ, Hladunewich M, Haley WE, Reich HN, Cattran DC, Fervenza FC. Rituximab therapy for Type I membranoproliferative glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 2012;77:290-5.
65. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis--a new look at an old entity. *N Engl J Med* 2012;366:1119-31.
66. Bombach AS, Appel GB. Pathogenesis of the C3 glomerulopathies and reclassification of MPGN. *Nat Rev Nephrol* 2012;8:634-42.

67. Giaime P, Daniel L, Burtey S. Remission of C3 glomerulopathy with rituximab as only immunosuppressive therapy. *Clin Nephrol* 2015;83:57-60.
68. Rudnicki M. Rituximab for Treatment of Membranoproliferative Glomerulonephritis and C3 Glomerulopathies. *Biomed Res Int* 2017;2017:2180508.
69. Rudnicki M. Rituximab for Treatment of Membranoproliferative Glomerulonephritis and C3 Glomerulopathies. *Biomed Res Int* 2017;2017:2180508.
70. Novak J, Renfrow MB, Gharavi AG, Julian BA. Pathogenesis of immunoglobulin A nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013;22:287-94.
71. Salvadori M, Rosso G. Update on immunoglobulin A nephropathy, Part I: Pathophysiology. *World J Nephrol* 2015;4:455-67.
72. Zhang C, Zeng X, Li Z, Wang Z, Li S. Immunoglobulin A nephropathy: current progress and future directions. *Transl Res* 2015;166:134-44.
73. Lundberg S, Westergren E, Smolander J, Bruchfeld A. B cell-depleting therapy with rituximab or ofatumumab in immunoglobulin A nephropathy or vasculitis with nephritis. *Clin Kidney J* 2017;10:20-6.
74. Ishiguro H, Hashimoto T, Akata M, Suzuki S, Azushima K, Kobayashi Y, et al. Rituximab treatment for adult purpura nephritis with nephrotic syndrome. *Intern Med* 2013;52:1079-83.
75. Pillebout E, Rocha F, Fardet L, Rybojad M, Verine J, Glotz D. Successful outcome using rituximab as the only immunomodulation in Henoch-Schönlein purpura: case report. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2044-6.
76. Sugiura H, Takei T, Itabashi M, Tsukada M, Moriyama T, Kojima C, et al. Effect of single-dose rituximab on primary glomerular diseases. *Nephron Clin Pract* 2011;117:c98-105.
77. Lafayette RA, Canetta PA, Rovin BH, Appel GB, Novak J, Nath KA, et al. A Randomized, Controlled Trial of Rituximab in IgA Nephropathy with Proteinuria and Renal Dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:1306-13.
78. Shah Y, Mohiuddin A, Sluman C, Daryanani I, Ledson T, Banerjee A, et al. Rituximab in anti-glomerular basement membrane disease. *QJM* 2012;105:195-7.
79. Lemahieu W, Ombelet S, Lerut E, Jamar S, Sprangers B. Reversal of Dialysis-Dependent Anti-Glomerular Basement Membrane Disease Using Plasma Exchange, Glucocorticosteroids, and Rituximab. *Kidney Int Rep* 2018;3:1229-32.
80. Heitz M, Carron PL, Clavarino G, Jouve T, Pinel N, Guebre-Egziabher F, et al. Use of rituximab as an induction therapy in anti-glomerular basement-membrane disease. *BMC Nephrol* 2018;19:241.
81. Narayanan M, Casimiro I, Pichler R. A unique way to treat Goodpasture's disease. *BMJ Case Rep* 2014;2014. pii: bcr2014206220.
82. Gea-Banacloche JC. Rituximab-associated infections. *Semin Hematol* 2010;47:187-98.
83. Tony HP, Burmester G, Schulze-Koops H, Grunke M, Henes J, Kötter I, et al.; GRAID investigators. Safety and clinical outcomes of rituximab therapy in patients with different autoimmune diseases: experience from a national registry (GRAID). *Arthritis Res Ther* 2011;13:R75.
84. Besada E, Koldingsnes W, Nossent JC. Serum immunoglobulin levels and risk factors for hypogammaglobulinaemia during long-term maintenance therapy with rituximab in patients with granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:1818-24.
85. Hogan J, Avasare R, Radhakrishnan J. Is newer safer? Adverse events associated with first-line therapies for ANCA-associated vasculitis and lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:1657-67.
86. Carson KR, Evens AM, Richey EA, Habermann TM, Focosi D, Seymour JF, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood* 2009;113:4834-40.
87. Bohra C, Sokol L, Dalia S. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy and Monoclonal Antibodies: A Review. *Cancer Control* 2017;24:1073274817729901.
88. Elsegeiny W, Eddens T, Chen K, Kolls JK. Anti-CD20 antibody therapy and susceptibility to *Pneumocystis pneumonia*. *Infect Immun* 2015;83:2043-52.
89. Mecoli CA, Saylor D, Gelber AC, Christopher-Stine L. *Pneumocystis jirovecii pneumonia* in rheumatic disease: a 20-year single-centre experience. *Clin Exp Rheumatol* 2017;35:671-3.
90. Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, Einsele H, Donnelly JP, Alanio A, et al.; 5th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-5), a joint venture of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the Immunocompromised Host Society (ICHS) and the European LeukemiaNet (ELN). ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii pneumonia* in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:2397-404.
91. Alberici F, Smith RM, Jones RB, Roberts DM, Willcocks LC, Chaudhry A, et al. Long-term follow-up of patients who received repeat-dose rituximab as maintenance therapy for ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:1153-60.
92. Vassilopoulos D, Delicha EM, Settas L, Andrianakos A, Aslanidis S, Boura P, et al. Safety profile of repeated rituximab cycles in unselected rheumatoid arthritis patients: a long-term, prospective real-life study. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34:893-900.
93. Isoda A, Ishikawa T, Sato N, Miyazawa Y, Matsumoto M, Sawamura M. Repeated rituximab-induced serum sickness with anaphylaxis. *Rinsho Ketsueki* 2016;57:771-3.
94. Karmacharya P, Poudel DR, Pathak R, Donato AA, Ghimire S, Giri S, et al. Rituximab-induced serum sickness: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2015;45:334-40.
95. Byrd JC, Waselenko JK, Maneatis TJ, Murphy T, Ward FT, Monahan BP, et al. Rituximab therapy in hematologic malignancy patients with circulating blood tumor cells: association with increased infusion-related side effects and rapid blood tumor clearance. *J Clin Oncol* 1999;17:791-5.
96. Lanini S, Molloy AC, Fine PE, Prentice AG, Ippolito G, Kibbler CC. Risk of infection in patients with lymphoma receiving rituximab: systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2011;9:36.
97. van Vollenhoven RF, Fleischmann RM, Furst DE, Lacey S, Lehane PB. Longterm Safety of Rituximab: Final Report of the Rheumatoid Arthritis Global Clinical Trial Program over 11 Years. *J Rheumatol* 2015;42:1761-6.
98. Tony HP, Burmester G, Schulze-Koops H, Grunke M, Henes J, Kötter I, et al.; GRAID investigators. Safety and clinical outcomes of rituximab therapy in patients with different autoimmune diseases: experience from a national registry (GRAID). *Arthritis Res Ther* 2011;13:R75.
99. Trivin C, Tran A, Moulin B, Choukroun G, Gatault P, Courivaud C, et al. Infectious complications of a rituximab-based immunosuppressive regimen in patients with glomerular disease. *Clin Kidney J* 2017;10:461-9.