



PROTOCOLO CLÍNICO E
DIRETRIZES TERAPÊUTICAS
DA SÍNDROME NEFRÓTICA
PRIMÁRIA EM ADULTOS

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES
TERAPÊUTICAS DA SÍNDROME
NEFRÓTICA PRIMÁRIA
EM ADULTOS

BRASÍLIA – DF
2021



2021 Ministério da Saúde.



Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilhamento pela mesma licença 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: bvsm.sau.gov.br.

Tiragem: 1ª edição – 2021 – versão eletrônica

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde
Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar
CEP: 70058-900 – Brasília/DF
Tel.: (61) 3315-2848
Site: <http://conitec.gov.br/>
E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração:

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Comitê gestor:

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde – DGITIS
Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CPCDT
Secretaria de Atenção Especializada à Saúde – SAES

Grupo elaborador:

Anna Maria Buehler – HAOC
Bruna de Oliveira Ascef – HAOC
Camila Araujo da Silva – HAOC
Camila Francisca Tavares Chacarolli – CPCDT/DGITIS
Elvino José Guardão Barros – HAOC
Francisco José Veríssimo Veronese – HAOC
Gianna Mastroianni Kirsztajn – HAOC
Haliton Alves de Oliveira Junior – HAOC
Lucila Maria Valente – HAOC

Revisão:

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CPCDT
Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla – CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS
Sarah Nascimento Silva – CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Revisão Textual:

Camila Francisca Tavares Chacarolli – CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS
Suely Nilsa Guedes de Sousa Esashika – CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Projeto gráfico:

Gustavo Veiga e Lins

Projeto de Diagramação:

Fiocruz Brasília – Projeto ‘Apoio ao aprimoramento da gestão de tecnologias no SUS por meio da plataforma de tradução, intercâmbio e apropriação social do conhecimento’, financiado pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (DGITIS/SCTIE/MS), através do Termo de Execução Descentralizada nº 43/2016.

Coordenação-geral do projeto de diagramação:

Jorge Otávio Maia Barreto

Coordenação dos subprojetos de diagramação:

Evertton Nunes da Silva
Maria Sharmila Aline de Sousa
Viviane Cássia Pereira

Supervisão:

Clementina Corah Lucas Prado – CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS
Maria Inez Pordeus Gadelha – SAES/MS
Vania Cristina Canuto Santos – DGITIS/SCTIE/MS

Normalização:

Daniela Ferreira Barros da Silva – Editora MS/CGDI
Luciana Cerqueira Brito – Editora MS/CGDI

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Síndrome Nefrótica Primária em Adultos [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde, 2021.

174 p.

Este Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas compreende o conteúdo da Portaria Conjunta SAES/SCTIE nº 13, de 11 de setembro de 2019.

Modo de acesso: World Wide Web: http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_diretrizes_sindrome_nefrotica.pdf

ISBN 978-85-334-2897-3

1. Protocolos clínicos. 2. Diretrizes terapêuticas. 3. Síndrome Nefrótica. I. Título.

CDU 616.61-053.8

Catalogação na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2020/0263

Título para indexação:

Clinical Practice Guidelines Primary Nephrotic Syndrome in adults

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1 INTRODUÇÃO | 5 |
| 2 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10) | 6 |
| 3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO | 7 |
| 4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO | 8 |
| 5 DIAGNÓSTICO | 8 |
| 5.1 Considerações clínicas e histopatológicas | 8 |
| 5.1.1 Diagnóstico clínico | 8 |
| 5.1.2 Diagnóstico laboratorial | 9 |
| 5.2 Diagnóstico etiológico | 9 |
| 6 TRATAMENTO | 10 |
| 6.1 Tratamento não medicamentoso | 10 |
| 6.1.1 Orientação Dietética Geral | 10 |
| 6.1.2 Tabaco e álcool e demais fatores | 10 |
| 6.2 Fármacos utilizados no tratamento da Síndrome Nefrótica Primária em Adulto | 11 |
| 6.2.1 Diuréticos | 11 |
| 6.2.2 Albumina humana | 12 |
| 6.2.3 Ultrafiltração isolada e hemofiltração | 12 |
| 6.2.4 Controle da pressão arterial | 13 |
| 6.2.5 Controle da dislipidemia | 13 |
| 6.2.6 Uso de anti-proteinúricos | 14 |
| 6.2.7 Prevenção de fenômenos tromboembólicos | 14 |
| 6.2.8 Outras medidas profiláticas | 15 |
| 6.3 Tratamento imunossupressor | 16 |
| 6.3.1 Alterações glomerulares mínimas - AGM (doença de lesões mínimas) | 16 |
| 6.3.2 Glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) | 17 |
| 6.3.3 Glomerulopatia membranosa (GNM) | 17 |
| 6.3.4 Nefropatia por IgA (NlgA) | 19 |
| 6.3.5 Glomerulonefrite membranoproliferativa | 20 |
| 6.3.6 Tratamento de SN independentemente do tipo histológico | 21 |

| | | |
|-----|--|-----|
| 7 | MONITORIZAÇÃO | 21 |
| 7.1 | Monitorização da resposta ao tratamento | 21 |
| 7.2 | Monitorização das reações adversas aos imunossupressoras | 22 |
| 7.3 | Periodicidade das consultas médicas e exames laboratoriais | 23 |
| 8 | REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR | 24 |
| 9 | TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER | 24 |
| | REFERÊNCIAS | 25 |
| | APÊNDICE | 31 |
| | ANEXO – TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE | 164 |

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome Nefrótica (SN) é definida pela presença de proteinúria ($>3,0-3,5 \text{ g}/1,73\text{m}^2/\text{dia}$ em adultos), hipoalbuminemia ($<3,0 \text{ g/dl}$) e edema, frequentemente acompanhada de hiperlipidemia, hipercoagulabilidade e outras alterações clínico-laboratoriais. Diversas lesões glomerulares podem desencadear a SN, sendo as condições mais comuns as glomerulopatias primárias e as formas secundárias de glomerulonefrite associadas a doenças sistêmicas (1). Para muitos pacientes, a SN é uma condição recidivante e crônica, cuja evolução varia de acordo com a glomerulopatia subjacente, impondo risco de progressão para doença renal crônica terminal (DRCT) e necessidade de terapia de substituição de função renal (1).

Nas fases iniciais da SN, as principais manifestações são hiperlipidemia, hipercoagulabilidade, com aumento do risco de trombose venosa ou arterial, hipertensão arterial sistêmica, insuficiência renal aguda e infecções. Na fase crônica, outras complicações podem ocorrer, sendo a mais grave a evolução para doença renal crônica por não resposta ao tratamento imunossupressor, com progressão da doença glomerular e dano crônico renal irreversível.

A prevalência da SN varia com a idade, a etnia e a população em estudo. No âmbito nacional, as doenças glomerulares primárias e secundárias foram associadas a 51% e 22,6% dos diagnósticos, respectivamente (2). Entre as causas primárias de SN, a glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF, 24,6%) e a glomerulopatia membranosa (GNM, 20,7%) foram as mais prevalentes, seguidas de nefropatia por IgA (NIgA, 20,1%), alterações glomerulares mínimas (AGM, 15,5%) e glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP, 4,2%) (2).

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

Este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos da síndrome nefrótica primária em adulto. A metodologia de busca e avaliação das evidências estão detalhadas no **Apêndice**.

2 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS COM A SAÚDE (CID-10)

N04.0 Síndrome nefrótica - anormalidade glomerular *minor*

N04.1 Síndrome nefrótica - lesões glomerulares focais e segmentares

N04.2 Síndrome nefrótica - glomerulonefrite membranosa difusa

N04.3 Síndrome nefrótica - glomerulonefrite proliferativa mesangial difusa

N04.4 Síndrome nefrótica - glomerulonefrite proliferativa endocapilar difusa

N04.5 Síndrome nefrótica – glomerulonefrite mesangiocapilar difusa

N04.6 Síndrome nefrótica - doença de depósito denso

N04.7 Síndrome nefrótica - glomerulonefrite difusa em crescente

N04.8 Síndrome nefrótica – outras

N04.9 Síndrome nefrótica – não especificada

3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo pacientes adultos com mais de 18 anos, que apresentem os seguintes critérios:

Síndrome nefrótica definida pela presença de proteinúria ($>3,0-3,5$ g/ $1,73m^2$ /dia em adultos), hipoalbuminemia ($<3,0$ g/dl) e edema, frequentemente de hiperlipidemia, hipercoagulabilidade e outras alterações clínico-laboratoriais; e

diagnóstico histopatológico de material obtido por biopsia renal referentes aos diagnósticos especificados no item 2, acima (códigos de N04.0 a N04.9 da CID-10).

Outros critérios que justificam a inclusão:

presença de proteinúria nefrótica ($>3,0-3,5$ g/ $1,73m^2$ de superfície corporal/dia), mesmo sem o quadro completo de síndrome nefrótica, sem diagnóstico histopatológico;

forma rapidamente progressiva de glomerulopatia, com perda aguda de função renal de rápida evolução, ao longo de dias ou semanas, geralmente em associação a manifestações de síndrome nefrítica aguda, sem diagnóstico histopatológico;

após o tratamento imunossupressor inicial da glomerulopatia primária, em que o paciente apresente posteriormente a uma resposta total ou parcial (ver adiante os critérios de resposta ao tratamento): recidivas frequentes, dependência ao uso de corticosteróide (prednisona), dependência ao uso de outros imunossupressores (ciclofosfamida, ciclosporina) ou resistência ou intolerância ao tratamento inicial com prednisona ou outro imunossupressor, em que a mudança do medicamento é fundamental para tratamento e controle da doença, e para nefroproteção; ou

pacientes com síndrome nefrótica primária nos quais a contraindicação para realização de biopsia renal seja absoluta (p. ex., coagulopatia, anticoagulação plena) ou relativa (rim único, hipertensão arterial resistente ao tratamento, gestação, infecção do trato urinário persistente), quando se pode dispensar a biopsia e incluir o paciente em protocolo de tratamento baseado nos achados clínicos e nos exames laboratoriais.

4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes que apresentarem uma das condições abaixo, e estes critérios devem ser individualizados e sempre avaliados pela equipe assistente e pela urgência do tratamento:

Hipersensibilidade ou contraindicações clínicas para o uso de prednisona ou outros imunossupressores (ciclofosfamida, ciclosporina);

neoplasia maligna em atividade (de pulmão, pele – exceto carcinoma de células escamosas, mama e cólon, entre outras);

creatinina sérica superior a 3,5mg/dl, com doença renal crônica estágio 4 (taxa de filtração glomerular entre 15 e 29 ml/min /1,73 m² SC) ou estágio 5 (taxa de filtração glomerular < 15 ml/min /1,73 m² SC), com ou sem evidência de rins diminuídos ou contraídos (< 9 cm) – porém com o caso sendo individualizado e atentando-se para a elevação de creatinina sérica por insuficiência renal aguda; ou

contraindicações específicas para uso de ciclofosfamida: qualquer uma das seguintes evidências de disfunção da medula óssea: a) contagem de leucócitos abaixo de 3.000/mm³; b) contagem de neutrófilos abaixo de 1.500/mm³; ou c) contagem de plaquetas abaixo de 50.000/mm³.

5 DIAGNÓSTICO

5.1 Considerações clínicas e histopatológicas

A síndrome nefrótica é caracterizada por:

- Critérios clínicos: edema, urina espumosa; e
- critérios laboratoriais: proteinúria, hipoalbuminemia associada ou não a dislipidemia (1).
- Em adultos, sempre que necessário para a confirmação diagnóstica, deve haver estudo do tecido renal que confirma a presença da lesão glomerular, guia a decisão terapêutica e, em cerca de 25% dos casos, permite diagnosticar causas secundárias de síndrome nefrótica (2).

5.1.1 Diagnóstico clínico

Os principais sinais e sintomas observados nos pacientes com síndrome nefrótica são (1-3):

Edema, que pode ser leve a grave (generalizado até anasarca), em geral, apresentando-se de forma insidiosa, pela manhã, mais intenso na face e dorso, e à tarde, nos membros inferiores.

Presença de urina espumosa, que traduz a perda anormal de proteína na urina.

Manifestações clínicas que decorrem de complicações comuns, como perda aguda da função renal, fenômenos tromboembóli-

cos e infecções, que podem estar presentes na abertura do quadro ou durante a evolução clínica. A hipertensão arterial sistêmica pode estar presente, com frequência variável de acordo com o tipo histopatológico da doença glomerular.

Manifestações da doença de base, que, na avaliação inicial, a história e o exame clínico permitem levantar suspeitas de causas secundárias, como diabetes, lúpus, infecções bacterianas ou virais, uso de medicamentos e neoplasias, entre outras.

5.1.2 Diagnóstico laboratorial

Exame de urina: proteinúria sempre presente;

Proteinúria de 24h na síndrome nefrótica: a excreção urinária de proteínas acima de 3,0g/24h ou 3,5 g/1,73m²/dia de superfície corporal em 24 horas fazem parte da definição da síndrome nefrótica; Além destas medidas, a relação proteína/creatinina em amostra aleatória de urina igual ou acima de 3, com sensibilidade próxima a 90% em qualquer nível de função renal, é opção para o diagnóstico de “proteinúria nefrótica” (1-4). Durante o acompanhamento do tratamento, a relação proteína/creatinina pode ser utilizada em substituição a proteinúria de 24 horas;

Hipoalbuminemia: Albumina sérica (dosagem de proteínas totais e frações) abaixo de 3,5 g/dl;

Dislipidemia: Colesterol total ou colesterol de baixa densidade (LDL) ou triglicerídeos elevados, presentes na maioria dos pacientes nefróticos;

Diagnóstico histopatológico: Em todos os casos de síndrome nefrótica primária em adultos, e na maioria dos casos de síndrome nefrótica secundária, o exame histopatológico define o plano terapêutico, auxilia

a definição do diagnóstico etiológico e do prognóstico. Mesmo assim, algumas pessoas podem apresentar proteinúria característica de síndrome nefrótica ou agudização súbita e progressiva para as quais o exame histopatológico não é necessariamente indicado, pois o quadro clínico já sugere dano renal. Adicionalmente, pacientes com contraindicação à biópsia (como no caso de rim único ou de coagulopatia) podem ser diagnosticados com base nos achados clínico-laboratoriais.

5.2 Diagnóstico etiológico

Outros exames são necessários para afirmar ou excluir condições ou doenças sistêmicas subjacentes, como diabetes melito, hepatites virais, soro positividade para HIV, sífilis e colagenoses como lúpus eritematoso sistêmico, crioglobulinemia e vasculites sistêmicas anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA) positivas (poliangeíte com granulomatose, poliangeíte microscópica). Como o diagnóstico definitivo da glomerulopatia é estabelecido pelo exame histopatológico, a maioria dos casos deve ter estudo do tecido renal. Para a realização deste último, são necessários hemograma, provas de coagulação e exame de imagem renal pré-biopsia (5).

Os exames que contemplam o diagnóstico das condições ou doenças mais comumente associadas são: hemograma com plaquetas, creatinina sérica, glicemia, exame de urina, teste anti-HIV, teste anti-HCV, HbsAg, anti-HBc total, exame sorológico para sífilis, fator antinuclear e dosagem de complemento (C3, C4) (5).

Conforme o quadro clínico, podem ser solicitados, em caráter complementar e se disponíveis, anti-DNA dupla hélice, crioglobulinas, anticorpo anticitoplasma de neutrófilo [ANCAc (citoplasmático)] e ANCAp (perinuclear), entre outros (1,2).

6 TRATAMENTO

O tratamento de pacientes adultos com SN é amplo e inclui o tratamento do edema nefrótico, o controle da pressão arterial e da dislipidemia, a profilaxia de infecções e a prevenção dos fenômenos tromboembólicos, por meio de medidas medicamentosas e não medicamentosas. A proteinúria, além de ser um marcador de lesão renal, também é um fator de risco significativo para progressão das doenças glomerulares. Quanto maior a proteinúria, maior será o risco de piora progressiva da função renal e evolução para doença renal crônica (DRC) (6-8).

6.1 Tratamento não medicamentoso

6.1.1 Orientação Dietética Geral

O suporte nutricional é uma das principais medidas para o adequado controle das complicações clínicas e laboratoriais do estado nefrótico. Quanto maior for a perda de proteína na urina, maiores serão as complicações relacionadas à função renal, dislipidemia, fenômenos tromboembólicos e infecções. A diminuição do apetite e o edema da mucosa intestinal agravam a condição nutricional desses pacientes. Dessa forma, o aporte calórico-proteico adequado é fundamental para manutenção do estado nutricional diminuindo assim o risco de complicações associadas a SN (1,9).

A restrição de líquidos nem sempre é recomendada, mas deve ser feita na presença de hiponatremia e hiposmolaridade sérica e evitada quando há sinais clínicos de hipovolemia e hipoperfusão renal (1,9).

O controle do peso diário e a medida do volume urinário de 24 horas são medidas simples e muito efetivas para avaliar a diminuição do volume corporal e a resposta ao tratamento. O objetivo é um balanço negativo de sódio e um balanço hídrico controlado (1,9).

A elevação dos membros inferiores no repouso é útil. Também é importante evitar agentes nefrotóxicos, como anti-inflamatórios e contrastes iodados e ajustar a dose de antibióticos (1,9).

Ingestão de Sódio

O edema do paciente com SN é secundário a um balanço positivo de sódio e água. A restrição de sódio é fundamental para o controle do edema, sendo preconizado o uso de 2 g de sódio ao dia, ou cloreto de sódio (NaCl, sal de cozinha) 3-3,5 g/por dia. Isto é possível reduzindo-se a quantidade de sal na preparação dos alimentos e evitando-se o uso de sal adicional durante as refeições. Preconiza-se também evitar alimentos industrializados e embutidos (1,6,9).

Proteínas

Inexiste consenso em relação a quantidade de proteínas de alto valor biológico a ser prescrita. Porém, naqueles doentes com taxa de filtração glomerular normal, preconiza-se uma dieta normoproteica, usualmente com 0,8-1,0 g/kg/dia (1,5,8). A dieta hiperproteica não oferece benefício, pois não aumenta o nível de albumina sérica e não protege o indivíduo das complicações do estado nefrótico. É importante se manter uma dieta com alto conteúdo de carboidratos para maximizar a utilização das proteínas.

6.1.2 Tabaco e álcool e demais fatores

Riscos adicionais para a progressão da DRC são o uso contínuo de tabaco e de álcool, obesidade e uso crônico de medicamentos e drogas ilícitas. Para além desses, a presença das

variantes de risco do gene da apolipoproteína L1 (APOL1) em pacientes afrodescendentes com GESF esporádica (1,6-8).

O tratamento destas condições inclui dieta com restrição de sal, perda de peso, evitar o consumo de tabaco e álcool e também de descongestionantes, anfetaminas, esteróides anabólicos, anti-inflamatórios e cocaína associada ou não a levamisol (10). Estas medidas devem ser prescritas e monitoradas como parte do tratamento não imunossupressor nos pacientes com glomerulopatia proteinúrica (1,6,7).

6.2 Fármacos utilizados no tratamento da Síndrome Nefrótica Primária em Adulto

- Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg.
- Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg.
- Ciclofosfamida: drágeas de 50 mg.
- Ciclofosfamida: solução injetável 50 mg.
- Enalapril: comprimidos de 5, 10 e 20 mg.
- Captopril: comprimidos de 25mg.
- Losartana potássica: comprimidos de 50 mg.
- Hidroclorotiazida: comprimidos de 12,5 e 25 mg.
- Espironolactona: comprimido de 25 e 100mg.
- Furosemida: comprimidos de 40mg e solução injetável de 10mg/ml.
- Albumina humana: solução injetável de 0,2 g/mL (20%) – uso hospitalar.

Nota: As posologias desses fármacos, e de outros utilizados no tratamento de pacientes com síndrome nefrótica primária em adulto, estão especificadas a seguir, nos respectivos tópicos.

6.2.1 Diuréticos

Os diuréticos devem ser usados com cautela, especialmente quando existe a suspeita de hipovolemia e risco de induzir perda aguda de função renal. Nos pacientes com hipervole-

mia, o uso vigoroso de diuréticos é de grande relevância para o aumento da excreção de sódio e água e redução do volume intravascular. O uso mais agressivo de diuréticos irá depender do grau de edema e da resposta individual do paciente. Como os diuréticos atuam em diferentes sítios no néfron, sua associação pode contribuir para o aumento da natriurese e do volume urinário e, assim, proporcionar uma maior eficácia do tratamento (5,6,9,11-13), conforme mostra o **Quadro 1**.

O diurético de alça mais utilizado no tratamento do edema nefrótico é a furosemida, devido a sua curta duração de ação. Deve ser usado 2 a 3 vezes ao dia (40 a 120 mg por dose). Se a resposta for insuficiente, deve-se aumentar a dose oral até alcançar a dose máxima (360 mg/dia). Se não houver resposta terapêutica adequada, está indicado iniciar furosemida por via endovenosa. A dose inicial de 1 mg/kg dividida em 2 a 3 vezes ao dia é preconizada, podendo ser aumentada até 0,5 a 1 mg/kg a cada 6, 8 ou 12 horas (80 a 320 mg/dia). Pode-se aplicar furosemida em bolus ou em infusão contínua, na dose de até 500 mg/dia (1,5,6,9,13).

A combinação de diuréticos com ação em diferentes sítios do néfron é uma conduta útil para induzir aumento da natriurese e da diurese, principalmente quando ocorre resistência ao diurético de alça. Os diuréticos tiazídicos (ex. hidroclorotiazida) ou os bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (BSRA) (ex. losartana potássica) promovem um bloqueio sequencial do néfron e induzem uma “sinergia” de diuréticos que pode efetivamente aumentar a excreção de sódio e a diurese, quando comparado ao uso isolado do diurético de alça, como mostra o **Quadro 1** (12,14-17).

Como rotina, preconiza-se monitorizar a hipocalemia e a alcalose metabólica, quando do uso da associação de diuréticos (1,9,13,15,16). A perda de peso corporal ponderal diária não deve ultrapassar 1,5-2,0 kg, pois, além disso,

existe o risco de marcada hipovolemia induzindo insuficiência renal aguda, principalmente em indivíduos idosos.

Os mecanismos de resistência aos diuréticos podem ser múltiplos, devendo-se afastar a má adesão aos medicamentos e à restrição de sódio, o que pode ser confirmado pela dosagem de sódio urinário de 24 h. O edema de alça in-

testinal com absorção errática no uso oral, pode também ser um fator de resistência. Além disso, um dos principais fatores de resistência à ação da furosemida decorre do fato de que, sendo este medicamento mais de 90% ligado à albumina, não é secretado em quantidade suficiente no lúmen do túbulo proximal quando há hipoalbuminemia sérica (14,15).

Quadro 1 – Tipos de diuréticos e mecanismos de ação nos diferentes sítios do néfron (1,13)

| Classe | Mecanismo de ação | Medicamento/dose diária | Duração da ação (horas) |
|----------------------|---|------------------------------|-------------------------|
| Diuréticos de alça | Inibem o co-transporte de Na ⁺ /K ⁺ /2Cl ⁻ na alça ascendente de Henle | Furosemida (40-240 mg) | 6 |
| Tiazídicos | Inibem o co-transporte de Na ⁺ na porção proximal do TCD | Hidroclorotiazida (25-50 mg) | 12-24 |
| Bloqueadores do SRAA | Bloqueio do estímulo à reabsorção Na ⁺ TCP (ATII) e TCD (aldosterona) | Espironolactona (25-200 mg) | 24 |

Notas: TCD = túbulo contorcido distal; TCP = túbulo contorcido proximal; SRAA = sistema renina-angiotensina-aldosterona; ATII = angiotensina II.

6.2.2 Albumina humana

A indicação de albumina humana no edema nefrótico grave deve ser individualizada, não sendo possível recomendar o seu uso sistêmico. A definição correta de resistência aos diuréticos deve ser primeiramente feita e, se presente, deve-se considerar que nos pacientes hipovolêmicos com maior grau de hipoalbuminemia o uso de albumina pode ter benefício terapêutico (11,14,16).

A infusão de albumina humana pode ser combinada ao diurético de alça ou mesmo ser administrada isoladamente (9,13). Entretanto, ainda é controverso se esta conduta é eficaz (14). A infusão de albumina em pacientes hipervolêmicos deve ser feita com cautela, pois pode exacerbar a volemia, causando edema pulmonar e piora da hipertensão arterial. Já nos nefróticos hipovolêmicos com hipoalbuminemia grave, estão descritos benefícios com o seu uso, potencializando o efeito da furosemida com aumento da natriurese e do volume urinário, e redução significativa do

peso corporal. Nos pacientes oligúricos e com perda aguda ou crônica de função renal, o uso de albumina deve ser criterioso, pelo risco de edema pulmonar agudo (14).

Em geral, a ocorrência de anasarca com ascite tensa, derrame pleural com disfunção respiratória, edema cutâneo grave com ruptura da pele e insuficiência renal aguda oligúrica são indicações clínicas para o uso de albumina humana. A dose preconizada de albumina humana a 20% ou 25% (20 g ou 25 g/100 ml) é 0,5 g/kg de peso infundida por via endovenosa em 1 hora, 2 a 3 vezes por dia. No final da infusão de albumina, administra-se 1 a 2 ampolas de furosemida 20 mg por via endovenosa para promover excreção de sódio e aumento da diurese (11-14,16).

6.2.3 Ultrafiltração isolada e hemofiltração

A ultrafiltração emula o processo natural de filtração que seria feito pela cápsula glomerular. Sendo assim, a ultrafiltração ocorre em um hemofiltro nas máquinas de hemodiálise, quando

a pressão sanguínea é maior que a pressão dializada [a diferença é a pressão transmembranar (TMP)]. Isso remove o fluido do sangue, mantendo intactas as células sanguíneas (18,19). A ultrafiltração está indicada nos raros casos de edema nefrótico refratário às medidas citadas acima explicitadas, em que o paciente permanece com disfunções graves pelo edema maciço, inclusive insuficiência renal aguda, e nos casos resistentes à terapia imunossupressora em que o edema nefrótico persiste por tempo prolongado. Relatos de caso e pequenas séries de casos têm mostrado remoção efetiva de líquido com a ultrafiltração isolada, havendo uma boa tolerância hemodinâmica e melhora clínica progressiva (1,17). Após algumas sessões de ultrafiltração, muitos pacientes passam a ter resposta ao diurético endovenoso, sugerindo que a remoção de fluídos reduz a pressão intersticial intra-renal com aumento do fluxo glomerular e tubular, melhorando a função renal (17). A hemofiltração intermitente ou contínua poderia também ser usada, com efeitos semelhantes aos da ultrafiltração sobre a remoção do edema, inclusive com maior tolerância hemodinâmica e maior taxa de reenchimento plasmático. Durante a hemofiltração, o sangue do paciente é passado através de um conjunto de tubos (um circuito de filtração) para uma membrana semipermeável (o filtro), onde os resíduos e a água (no todo chamados de ultrafiltrados) são removidos por convecção. É então adicionado líquido de reposição e o sangue é devolvido ao paciente (20, 21). A indicação de ultrafiltração isolada ou hemofiltração contínua deve ser individualizada, considerando o *status* cardiovascular do paciente e a gravidade do edema (17).

6.2.4 Controle da pressão arterial

Nos pacientes com SN, o controle da pressão arterial é primordial para diminuir o índice de eventos adversos renais, principalmente a progressão para DRC e DRC terminal, e reduzir

o nível de proteinúria, especialmente naqueles com proteinúria > 1,0 g/24 h (6). O controle rigoroso da pressão arterial também tem um papel relevante na redução de eventos cardiovasculares, pois, além da dislipidemia, pacientes adultos e idosos com SN apresentam outros fatores de risco para doença aterosclerótica.

No estudo “*Modification of Diet in Renal Disease*” (MDRD) (22), pacientes com proteinúria >1 g/dia tiveram melhores desfechos renais com pressão arterial até 125/75 mmHg, comparado a 140/90 mmHg. As diretrizes atuais do KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) recomendam um alvo de pressão arterial abaixo de 130/80 mmHg em pacientes proteinúricos (23). Estudos clínicos robustos justificam o uso dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (iECA) e dos bloqueadores do receptor 1 da angiotensina II (BRAs) como terapia de primeira escolha nestes casos (24,25). A associação com antagonistas do cálcio, beta-bloqueadores ou vasodilatadores diretos deve ser individualizada, visando ao controle ideal da pressão arterial.

6.2.5 Controle da dislipidemia

A dislipidemia, em especial a hipercolesterolemia (aumento do colesterol LDL), a hipertrigliceridemia e o aumento da lipoproteína (a), são manifestações clínico-laboratoriais da SN que se resolvem quando o paciente apresenta resposta total ou parcial ao tratamento imunossupressor. A apolipoproteína (a) (Lp(a)) é um complexo macromolecular de estrutura esférica de cerca de 25 nm de diâmetro, na faixa de densidade de 1,05 a 1,12 g/mL. A estrutura da Lp(a) assemelha-se à das Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL), pelo tamanho e pela composição lipídica das partículas e pela presença da Apolipoproteína B100 (apo B100). Portanto, pode ser utilizada como um indicador de hipercolesterolemia (26). No entanto, nos pacientes com SN prolongada e re-

sistente ao tratamento e naqueles com outros fatores de risco cardiovascular, como hipertensão, diabetes melito, obesidade, tabagismo e DRC, o tratamento da dislipidemia pode trazer benefícios na redução da taxa de eventos cardiovasculares, assim como na população geral. Primeiramente, indica-se o uso dos inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas) por sua melhor tolerância (1,27). Com nível de triglicédeos acima de 500 mg/dL, preconiza-se o uso de fibrato (p. ex., fenofibrato, ciprofibrato ou genfibrozila) para reduzir o risco de pancreatite. Entretanto, o benefício em longo prazo do tratamento com hipolipemiantes sobre a progressão da doença renal e complicações cardiovasculares não foi confirmado em meta-análise recente (28). Para maiores informações e orientação, ver o PCDT da Dislipidemia - prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite (29).

6.2.6 Uso de anti-proteinúricos

Em pacientes com glomerulopatia primária, a redução da proteinúria (< 0,5 a < 1,0 g/dia) diminui a progressão da doença renal e pode ser alcançada por meio do uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina iECAs (p. ex., enalapril, captopril) ou dos BRAs (p. ex. losartana) (1,5,6,9). Mesmo em pacientes normotensos, esses medicamentos devem ser usados para redução da proteinúria, mas com cautela, pelo potencial que têm de reduzir a filtração glomerular causando insuficiência renal (9).

As demais classes de anti-hipertensivos reduzem a pressão pré-glomerular, algumas induzindo vasodilatação da arteríola aferente, e agregam na proteção renal pelo controle da hipertensão. Os antagonistas do cálcio dihidropiridínicos (p. ex., anlodipina, nifedipina) aumentam a pressão intra-glomerular e, as-

sim, podem piorar a proteinúria, devendo ser evitados ou usados com cautela se necessários para controle da pressão arterial (1,6).

6.2.7 Prevenção de fenômenos tromboembólicos

Os eventos tromboembólicos venosos (ETV) são mais comuns na glomerulonefrite membranosa e na glomeruloesclerose segmentar e focal. Geralmente, os ETV ocorrem na presença de albumina sérica < 2,5 g/dl. O desenvolvimento do estado pró-coagulante em pacientes com SN é o resultado da perda de fatores antitrombóticos na urina (anti-trombina III, proteína C, proteína S) associada ao aumento de cofatores plasmáticos pro-coagulantes (fatores V e VIII), além do aumento dos níveis de fibrinogênio (9,30,31).

A indicação de anticoagulação profilática é controversa e não existem estudos clínicos de longo prazo, sendo que sua prática não é uniforme entre os centros de tratamento. Estudos sugerem a necessidade de se estabelecer um nível de risco de sangramento antes de se proceder à anticoagulação nos casos de maior risco, ou seja, aqueles com albumina < 2,0-2,5 g/dl e proteinúria persistente > 10g/dia (31). Além disso, fatores como sexo masculino, hipovolemia clínica e ETV prévios também aumentam o risco de um novo ETV (25). Neste caso, preconiza-se o uso de anticoagulante oral (p. ex. varfarina sódica) para manter a razão normalizada internacional (INR) entre 2-3 enquanto persistir o estado nefrótico. O uso de anticoagulação profilática com heparina subcutânea (5.000 U SC cada 8-12 h) está indicado em internações por doenças intercorrentes e necessidade de repouso no leito (31).

6.2.8 Outras medidas profiláticas

6.2.8.1 Profilaxia de infecções

Em adultos, complicação infecciosa parece ser menos frequente do que em crianças. Porém, o risco de sepse está presente, principalmente durante hospitalizações, uso de acesso venoso, exposição a germes multirresistentes, ruptura de pele e celulite (9). Inexistem estudos clínicos consistentes para indicar antibioticoterapia profilática em adultos com SN (32). Em pacientes sob imunossupressão com citotóxicos como a ciclofosfamida, preconiza-se o uso de sulfametoxazol+trimetoprima profilático (400mg + 80mg por dia) para prevenção de pneumocistose (9,32).

6.2.8.2 Vacinação

Pacientes com SN estão expostos a maior risco de infecções bacterianas e virais pelo estado nefrótico e pelo uso de terapia imunossupressora (9). As vacinas disponíveis no Programa Nacional de Imunizações estão indicadas: vacina *Haemophilus influenzae* tipo b (conjugada) - contida na pentavalente: tríplice bacteriana de células inteiras, hepatite B e Hib – DTPw-HB/Hib -, pneumocócica polissacarídica (Pneumo 23), varicela e influenza. No entanto é importante salientar que a vacina contra a varicela e as demais vacinas contendo agentes vivos atenuados [contra a poliomielite (oral), febre amarela, sarampo, caxumba, rubéola e tuberculose] são contraindicadas em pacientes em uso de imunossupressores, a depender dos seus tipo e doses. Desta forma, pessoas imunossuprimidas devem ser avaliadas pelo médico quanto ao risco da interrupção do tratamento e o intervalo mínimo (que depende do medicamento em uso) necessário para a aplicação dessas vacinas. Os pacientes com SN devem receber as vacinas indicadas,

sempre que possível, previamente ao início da imunossupressão (9,32). Para recomendações atualizadas, consultar o Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais, do Ministério da Saúde.

6.2.8.3 Profilaxia de parasitoses

As parasitoses intestinais - helmintíases e protozooses - são doenças com maior prevalência em regiões tropicais. Os parasitas intestinais mais frequentemente encontrados em seres humanos são: *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* e os ancilostomídeos *Necator americanus* e *Ancylostoma duodenale*. Entre os protozoários, destacam-se a *Entamoeba histolytica* e a *Giardia intestinalis*. Pacientes nefropatas, incluindo aqueles com SN associada a glomerulopatia primária, e que necessitam imunossupressão prolongada, apresentam maior risco de ocorrência de manifestações graves das parasitoses intestinais. O quadro clínico é de sintomas inespecíficos, tais como anorexia, irritabilidade, distúrbios do sono, náusea, vômitos, dor abdominal e diarreia. Os quadros graves ocorrem mais em pacientes com maior carga parasitária, nos imunodeprimidos e em desnutridos (33).

Tratamento:

Ascaridíase: O tratamento da infestação por nematódeos transmitidos pelo solo, tais como *Ascaris lumbricoides* e ancilostomídeos, inclui os benzimidazóis, agentes de amplo espectro, por exemplo o albendazol (33).

Estrongiloidíase: O tratamento da estrongiloidíase inclui fármacos do grupo dos benzimidazóis, como, por exemplo, o albendazol, e a ivermectina. A ivermectina está associada a maior erradicação das larvas do *Strongyloides stercoralis* quando comparada com albendazol (34) e apresenta menos efeitos colaterais do que medicamentos daquele grupo.

Posologia:

Albendazol: É utilizado na dose de 400 mg por via oral por 5 dias.

Ivermectina: Embora um esquema profilático não tenha sido definido, a ivermectina é utilizada em dose única de 0,2 mg/kg, nos dias 1 e 15. Essa prescrição deve ser repetida a cada seis meses, caso o paciente esteja ainda na vigência de imunossupressão, principalmente se reside permanentemente em área endêmica (35).

6.2.8.4 Suplementação de Cálcio e Vitamina D

O uso de corticosteroides está associado com osteopenia e osteoporose. Baixos níveis de 25-hidroxicolecalciferol são encontrados em pacientes com SN devido à perda urinária desta vitamina e de sua proteína carreadora. A suplementação de vitamina D deve ser considerada nos pacientes com deficiência de vitamina D e para aqueles com redução da densidade mineral óssea (osteopenia, osteoporose) documentada na densitometria (8).

Nos surtos nefróticos de curta duração não é necessário o uso de cálcio ou vitamina D. Nos pacientes com dependência ou resistência ao corticosteroide, em que se prevê o seu uso prolongado por mais de 12-16 semanas, deve-se iniciar carbonato de cálcio (1 g/dia) e Colecalciferol (400 UI/dia); se houver hipocalcemia persistente associada ao estado nefrótico (p. ex., resistência ao corticosteroide), pode-se associar calcitriol oral na dose de 0,25 g/dia (6,8).

Deve ser observado o PCDT do Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal, do Ministério da Saúde (36).

6.3 Tratamento imunossupressor

6.3.1 Alterações glomerulares mínimas - AGM (doença de lesões mínimas)

6.3.1.1 Considerações clínicas e histopatológicas

A síndrome nefrótica é a apresentação clínica característica da AGM. Uma das peculiaridades dessa condição é a proteinúria seletiva e que, em geral, não é acompanhada de hematuria e nem de hipertensão arterial (37-39).

6.3.1.2 Tratamento da síndrome nefrótica causada pela AGM

Há poucos estudos sobre o tratamento da AGM em adultos. A seleção dos fármacos e a base científica para a sua indicação em adultos têm como referência, sobretudo, os estudos realizados em crianças com síndrome nefrótica idiopática. Segue-se a linha geral de tratamento semelhante à adotada na nefrologia pediátrica (39-41).

Prednisona: É o tratamento de escolha para a AGM, administrada por via oral, uma vez ao dia, no período da manhã. A dose recomendada é de 1 mg/kg/dia (máximo de 80 mg/dia) por no mínimo 4 semanas, usualmente 8 semanas, podendo chegar até 16 semanas, com retirada escalonada em todos os esquemas terapêuticos, em geral em seis meses. A recidiva esporádica deve ser tratada com um novo ciclo deste corticoide na mesma dose, mas diminuindo-a lentamente assim que ocorrer a negatização da proteinúria (40-42).

Ciclofosfamida: É indicada em casos de dependência de corticoide ou de recidivas frequentes.

A ciclofosfamida é utilizada na dose 2 mg/kg/dia, por via oral, uma vez ao dia, pela manhã, por doze semanas (40-42).

Ciclosporina: É utilizada na dose de 3 a 5 mg/kg/dia, por via oral, dividida em duas tomadas (de 12/12 h), nos primeiros seis meses e depois reduzir a dose, conforme a resposta ao tratamento. Opta-se pela ciclosporina como segunda escolha do tratamento da SN por AGM em jovens ou naquelas mulheres que desejam en-

gravidar, devido ao risco de infertilidade inerente à ciclofosfamida (40,44). A dependência de ciclosporina é frequente. A ciclosporina é indicada para os casos de resistência ao tratamento anterior ou de efeitos adversos intensos da corticoterapia (40-42).

6.3.2 Glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF)

6.3.2.1 Considerações clínicas e histopatológicas

A síndrome nefrótica é uma das apresentações clínicas da GESF. Uma das peculiaridades dessa condição é a proteinúria não seletiva e que, em geral, pode acompanhar-se de algum grau de hematúria microscópica e de hipertensão arterial. O tratamento “específico” (imunossupressor) deve ser realizado apenas nos pacientes com GESF que se apresentam com síndrome nefrótica.

6.3.2.2 Tratamento da síndrome nefrótica causada pela GESF

Prednisona: É também o tratamento de primeira escolha para a GESF, administrada por via oral, uma vez ao dia, no período da manhã. A dose utilizada é de 1 mg/kg/dia (máximo de 80 mg/dia) por 16 semanas. A recidiva esporádica deve ser tratada com um novo ciclo deste corticoide na mesma dose, mas opta-se por diminuí-la lentamente assim que ocorrer a negatização da proteinúria (34).

Ciclosporina: Utilizada na dose de 3 a 5 mg/kg/dia, por via oral, dividida em duas tomadas (de 12/12 h) nos primeiros seis meses, deve depois desses meses ter a dose reduzida conforme a resposta ao tratamento. O nível sérico da ciclosporina deve ser medido nos casos que não apresentarem resposta ao tratamento, com o intuito de se certificar de que existe nível terapêutico (deve ser de 100 a 200ng/mL).

Se houver persistência da síndrome nefrótica, considerar resistência a ciclosporina após 16 semanas consecutivas de tratamento com nível sérico adequado deste imunossupressor (40).

6.3.3 Glomerulopatia membranosa (GNM)

6.3.3.1 Considerações clínicas e histopatológicas

A GNM apresenta evolução variável, desde remissão espontânea da proteinúria à progressão para DRC em estágio terminal, sendo essa mais provável em pacientes com proteinúria persistente (45).

Na GNM, como em todas as glomerulopatias que se manifestam como síndrome nefrótica, devem ser investigadas as suas possíveis etiologias e, não se evidenciando uma causa, a GNM será classificada como idiopática, o que sói acontecer em 75% dos pacientes (37).

No que se refere à investigação etiológica da GNM, são consideradas como doenças subjacentes mais frequentes, entre outras: hepatite B, lúpus eritematoso sistêmico, neoplasias, artrite reumatoide, sífilis e malária. Por vezes, a GNM também é secundária ao uso de determinados medicamentos (37).

Dosagens de autoanticorpos envolvidos na patogênese da GNM (anti-DNA dupla hélice, crioglobulinas, anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA)) podem auxiliar no diagnóstico diferencial entre formas primárias e secundárias, assim como no acompanhamento do tratamento (46).

6.3.3.2 Tratamento da síndrome nefrótica causada por GNM

A utilização da terapia imunossupressora nessa condição deve ser ponderada em relação a quando deve ser iniciado o tratamento imunossupressor ou similar, ressaltando-se que a escolha do momento e do medicamento

para tratar a GNM vem sendo motivo de controvérsias nas últimas décadas (37).

Entre as recomendações mais aceitas para o tratamento de adultos com GNM idiopática, é imprescindível que se diagnostique síndrome nefrótica vigente e que, pelo menos, uma das seguintes condições esteja presente (8):

- Excreção urinária de proteínas persistentemente superior a 4g/dia, que se mantenha acima de 50% do valor basal, sem apresentar declínio progressivo, durante terapia anti-hipertensiva e anti-proteinúrica ao longo de um período de observação de pelo menos seis meses;
- presença de sintomas relacionados à síndrome nefrótica que se mostrem graves ou incapacitantes ou que se constituam em ameaça à vida; ou
- aumento da creatinina sérica em 30% ou mais dentro de 6 a 12 meses a partir do diagnóstico, desde que a TFG estimada não seja inferior a 25–30mL/min/1,73m² e esta alteração não seja explicada por complicações superpostas.

É recomendado que não se use terapia imunossupressora em pacientes com creatinina sérica persistentemente maior que 3,5mg/dL (ou TFGe <30mL/min/1,73m²) e redução do tamanho renal ao exame de ultrassonografia ou em pacientes com infecções concomitantes graves ou que se constituam em potencial ameaça à vida (8,37).

6.3.3.2.1 Esquemas terapêuticos para GNM idiopática

Diferentemente do que acontece com outras doenças glomerulares que se manifestam como síndrome nefrótica, não é recomendável que a GNM idiopática seja tratada inicialmente com monoterapia com corticosteroide (47-53).

Os dois esquemas principais em uso para o tratamento da GNM idiopática são:

Esquema de *Ponticelli*

Preconiza-se como terapia inicial o esquema de *Ponticelli*, que corresponde a seis meses de tratamento, em que se alternam pulsoterapia com metilprednisolona nos meses 1, 3 e 5 com corticosteroide VO e agente alquilante (ciclofosfamida) VO nos meses 2, 4 e 6 (23,37,54).

Cuidados especiais com esse esquema se devem ao uso dos agentes alquilantes. Preconiza-se usar ciclofosfamida (2mg/kg/dia por via oral) (37,55). Esse medicamento deve ser suspenso se a contagem total de leucócitos chegar a níveis inferiores a 3.500/mm³ até que se recupere, tornando-se superior a 4.000/mm³ (55-60).

A resposta ao tratamento pode não ser imediata, de modo que se recomenda que os pacientes sejam conduzidos de forma conservadora por pelo menos seis meses após esse esquema terapêutico ser completado, antes que se considere que houve falha terapêutica se não tiver ocorrido remissão, a menos que a função renal esteja se deteriorando ou haja sintomas graves, incapacitantes ou que potencialmente ameacem a vida relacionados à síndrome nefrótica (56-59).

Também é descrito que o uso diário contínuo (não cíclico) de agentes alquilantes VO é efetivo, mas pode associar-se a maior risco de toxicidade, particularmente quando administrado por mais de seis meses (61-63). Portanto, seu uso deve ser recomendado caso a caso e os pacientes monitorados quanto à manifestação de toxicidade.

Inibidores de calcineurina (ICN)

Caso haja contraindicação ao uso do esquema de *Ponticelli* ou o paciente não aceite fazer o tratamento com ele, uma terapia alternativa é tratar com ciclosporina, por um período de pelo menos 6 meses (64-68).

Posologia:

Ciclosporina: Dose de 3,5–5,0mg/kg/dia VO dividida em duas doses iguais, tomadas de 12 em 12 horas, associada a prednisona 0,15mg/kg/dia, ambas por um período de 6 meses.

Preconiza-se iniciar a ciclosporina com a dose na faixa mais baixa e aumenta-la gradualmente, se necessário, para evitar nefrotoxicidade aguda (69,70).

A ciclosporina deve ser suspensa em pacientes que não alcançam remissão completa ou parcial após seis meses de tratamento (57,64-66,71,72).

A dose dose de ciclosporina deve reduzida a intervalos de 4–8 semanas para níveis de cerca de 50% da dose inicial, desde que a remissão seja mantida e não haja nefrotoxicidade relacionada ao seu uso que limite o tratamento, e a dose reduzida deve ser mantida por pelo menos 12 meses (44,68,73).

Em caso de recidiva de síndrome nefrótica em adultos com GNM idiopática, preconiza-se que se utilize novamente a mesma terapia que resultou na remissão inicial e, no caso do esquema de *Ponticelli*, que esse esquema terapêutico seja repetido apenas uma vez (60,74,75).

6.3.4 Nefropatia por IgA (NIgA)**6.3.4.1 Considerações clínicas e histopatológicas**

A NIgA é considerada a glomerulopatia mais comum em todo o mundo. Manifesta-se sobretudo na forma de hematúria, mas essa doença apresenta-se clinicamente das formas mais variadas, incluindo a síndrome nefrótica e até a glomerulonefrite rapidamente progressiva (37). Como nas demais glomerulopatias, faz-se necessário afastar possíveis doenças associadas que possam ser determinantes da NIgA.

6.3.4.2 Tratamento da síndrome nefrótica causada por NIgA

Apesar de sua frequência e dos numerosos estudos sobre o assunto, ainda existem muitas controvérsias em relação a medidas terapêuticas específicas para a síndrome nefrótica causada por IgA. Mais recentemente, tratamentos direcionados a alvos específicos definidos em estudos de sua patogênese têm apresentado resultados promissores (76).

6.3.4.2.1 Tratamento antiproteinúrico

Recomenda-se tratamento de longo prazo com inibidor da enzima de conversão da angiotensina (iECA) ou bloqueador do receptor 1 da angiotensina II (BRA) quando a proteinúria é >1g/dia, com aumento gradual da dose na dependência da pressão arterial (77-79).

Preconiza-se o tratamento com iECA ou BRA se a proteinúria estiver entre 0,5 e 1g/dia (77-79).

As doses de iECA ou BRA serão aumentadas gradualmente na medida em que sejam toleradas, para alcançar proteinúria <1g/dia (77-79).

6.3.4.2.2 Controle da pressão arterial

Em casos de NIgA, devem-se considerar como metas de controle da pressão arterial:

- Quando a proteinúria inicial é < /dia: < 130/80mmHg e
- quando a proteinúria inicial é > 1g/dia: < 125/75mmHg (25,80).

6.3.4.2.3 Corticoterapia

Preconiza-se que pacientes com proteinúria persistentemente ≥ 1g/dia, apesar de 3–6 meses de cuidados de suporte otimizados (inclusive iECA ou BRA e controle de pressão arterial), e taxa de filtração glomerular (TFG) < 50mL/min/1,73m², recebam um curso de seis meses

de corticoterapia com prednisona (81-84).

Recomenda-se tratar como AGM a NIgA com padrão de AGM, ou seja, os pacientes com síndrome nefrótica com achados histopatológicos de AGM e depósitos mesangiais de IgA na biopsia (85,86).

6.3.4.2.3 Outros agentes imunossupressores

Preconiza-se tratar a NIgA com corticosteroides combinados com ciclofosfamida (2mg/kg/dia via oral) apenas em caso de NIgA crescêntica com deterioração rápida da função renal (87-91).

A terapia imunossupressora não deve utilizada por pacientes com TFG <30mL/min/1,73m², exceto em caso de NIgA crescêntica com deterioração rápida da função renal (87,88,92-94).

6.3.5 Glomerulonefrite membranoproliferativa

6.3.5.1 Considerações clínicas e histopatológicas

A denominação glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) atualmente se refere a um padrão histopatológico proliferativo de membrana, definido por achados de microscopia óptica, e compartilhado por algumas doenças distintas (37).

Comumente, apresenta-se como síndrome nefrótica associada a hematúria, mas em alguns pacientes a sua apresentação pode ser como síndrome nefrítica aguda, ou hematúria acompanhada ou não de proteinúria de pequena monta (37).

A classificação da GNMP é baseada sobretudo nos achados de imunofluorescência, subdividindo-a em dois grupos principais:

- GNMP com depósitos de imunoglobulinas com ou sem complemento (compreendendo GNMP I e III da antiga classificação); e

- GNMP com depósitos apenas de complemento (como as glomerulopatias do C3, que englobam doença de depósitos densos ou DDD e glomerulonefrite por C3) (37), correspondendo à GNMP do tipo II da antiga classificação.

Deve-se ressaltar, entretanto, que a denominação de glomerulopatia do C3 atualmente abrange um conjunto de condições definidas independentemente dos achados das microscopias óptica e eletrônica (37), que vão além do padrão membranoproliferativo aqui em destaque.

Essa proposta de classificação da GNMP, baseada nos achados de imunofluorescência do material obtido pela biopsia renal, tem implicações na investigação laboratorial à qual deverá ser submetido o paciente, uma vez definido o diagnóstico histopatológico. Assim, quando detectadas imunoglobulinas na imunofluorescência, a avaliação deve concentrar-se na pesquisa de infecções, doenças autoimunes e gamopatias monoclonais, sem esquecer a possibilidade de crioglobulinemia. Quando a GNMP é mediada por imunoglobulinas, também pode ocorrer deposição de frações do complemento, C3 e mesmo C4 ao longo das paredes capilares por ativação da via clássica. Por outro lado, nas formas mediadas por complemento, a imunofluorescência revela predominantemente C3 e não se observa ou inexistente deposição significativa de imunoglobulinas (37).

Importa destacar a associação da GNMP tipo I com infecções, em particular com hepatite C e, por vezes, com hepatite C e crioglobulinemia. Também são descritas associações com endocardite bacteriana e outras infecções bacterianas crônicas (95).

6.3.5.2 Tratamento da síndrome nefrótica causada por GNMP

Em se tratando de GNMP, mais que em outras doenças glomerulares, antes de se optar

por imunossupressão, a investigação de possível doença subjacente deve ser realizada, com especial atenção a infecções, em particular a hepatite C (37).

Inexiste clareza quanto ao melhor tratamento para a GNMP. Deve-se, como em outras glomerulopatias, instituir medidas de proteção da função renal o quanto antes, incluindo o bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona como recurso antiproteinúrico e para controle de pressão arterial, para o qual podem ser usados adicionalmente outros anti-hipertensivos; e medidas para tratamento de outros distúrbios, como a dislipidemia, também devem ser iniciadas (37).

Em se tratando de GNMP secundária, o tratamento deve ser direcionado inicialmente à doença de base, ainda que em algumas situações a imunossupressão também precise ser considerada (37).

É descrito que o tratamento de adultos com GNMP idiopática frequentemente não é bem sucedido e que a progressão para DRC em estágio terminal ocorre em 60% dos pacientes dentro de 10 anos. Embora crianças com GNMP idiopática possam responder a corticoterapia, não há relato de benefício expressivo no caso dos adultos (96). Ainda que não exista

um esquema ideal, preconiza-se que adultos com GNMP idiopática que se manifeste com síndrome nefrótica e declínio progressivo da função renal sejam tratados com ciclofosfamida 2mg/kg/dia VO, associada a corticosteroide em baixa dose, em dias alternados ou diariamente, com duração do tratamento inicial de menos de seis meses (40,96).

6.3.6 Tratamento de SN independentemente do tipo histológico

Embora, em geral, o tratamento da síndrome nefrótica em adulto seja definido com base no diagnóstico histológico, alguns estudos foram direcionados ao tratamento da condição nefrótica independentemente do tipo histológico (9,44,72,73,97-100).

Na prática, esses resultados podem ser úteis para orientar situações em que o diagnóstico não ficou claro, mesmo com a realização da biopsia renal e o exame histopatológico do material obtido, ou em que não foi possível realizar a biopsia, por motivos diversos, como falta de recursos materiais e humanos, mas, sobretudo, por contra-indicação absoluta à realização do procedimento de biopsia, em razão de condições específicas do paciente.

7 MONITORIZAÇÃO

7.1 Monitorização da resposta ao tratamento

A monitorização da resposta à terapia imunossupressora será realizada por critérios clínicos e laboratoriais, visando a uma resposta total ou parcial (vide critérios de resposta ao tratamento).

Os exames laboratoriais devem ser solicitados mensalmente e incluem a dosagem de creatinina sérica, proteinúria de 24 horas ou o índice proteína/creatinina em amostra de uri-

na aleatória, albumina sérica, exame de urina (físico, químico e sedimento urinário), hemograma, plaquetas, glicemia e dosagem de hemoglobina glicada (101).

O perfil lipídico (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL e triglicerídeos) deve ser solicitado ao término do tratamento, para verificar sua normalização.

Para controle e correção dos efeitos adversos do estado nefrótico (e também nos casos de recidiva da SN após resposta inicial) e das

intervenções terapêuticas, como do uso de diuréticos de alça (furosemida), inibidores da enzima conversora da angiotensina e bloqueador do receptor da angiotensina, deve-se proceder à dosagem sérica de sódio, potássio, reserva alcalina (bicarbonato) e cálcio (101). O controle da hipertensão arterial sistêmica associada a doença parenquimatosa renal ou aos eventos adversos dos imunossupressores como corticosteroides e inibidores de calcineurina deve ser rigoroso, e a pressão arterial deve ser verificada a cada consulta.

Nos casos de GNMP primária com consumo de C3, a dosagem sérica de C3 deve ser feita para monitorizar a sua normalização ou nova queda.

Nos pacientes em uso de ciclosporina, a dosagem de creatinina sérica e a medida sérica do nível deste medicamento deverão ser realizadas a cada quatro semanas, ou sempre que indicado, para evitar nefrotoxicidade aguda ou crônica associada ao inibidor da calcineurina (ver reações adversas a seguir), pois esses medicamentos podem causar fibrose intersticial e atrofia tubular renal, induzindo insuficiência renal progressiva. O nível terapêutico desejado de ciclosporina é estabelecido pelo “nível de vale”, quando o sangue para dosagem do medicamento é coletado 1 hora antes de o paciente ingerir a próxima dose (p. ex., coletar o sangue às 8 horas e tomar o medicamento às 9 h). Na fase inicial do tratamento, para ciclosporina considera-se um nível aceitável a concentração de 100-200 ng/mL (40). Deve-se ajustar a dose diária sempre em bases individuais, pois o metabolismo hepático do medicamento é extremamente variável.

A solicitação de outros exames deve ser individualizada de acordo com a evolução clínica do paciente, eventuais intercorrências, complicações do estado nefrótico ou aquelas relacionadas às comorbidades que o paciente apresenta. Como exemplos, radiografia simples de tórax, ecografia de vias urinárias,

urocultura com antibiograma, provas de função hepática, dosagem sérica de ácido úrico e exames cardiovasculares, entre outros.

7.2 Monitorização das reações adversas aos imunossupressores

O tratamento da SN primária com imunossupressores está associado a eventos adversos de gravidade variável, pois os esquemas terapêuticos estendem-se por meses ou mesmo anos de uso contínuo desses medicamentos.

Os eventos adversos e a conduta recomendada no seu tratamento serão discriminados a seguir, por medicamento:

Prednisona: Fácies cushingoide, hirsutismo, acne, fadiga, miopatia, hipertensão arterial, diabetes melito, dislipidemia, aumento do risco de infecções, aumento de peso, leucocitose, linfopenia, úlcera péptica, pancreatite, transtornos psiquiátricos, equimoses, osteoporose, necrose asséptica, catarata e glaucoma (102).

Tratamento clínico de acordo com o evento adverso:

- Uso estrito da prednisona conforme preconizado com redução da dose até manutenção com dose mínima e suspensão logo que possível;
- a suspensão da prednisona deve ser lenta para evitar insuficiência adrenal;
- uso preventivo de bloqueador de bomba de prótons se história prévia de úlcera péptica;
- controle da pressão arterial e do diabetes;
- orientação nutricional para perda de peso; e
- suspensão da prednisona e tentativa com tratamento alternativo na presença de eventos adversos graves (p. ex., úlcera péptica, infecção sistêmica, diabetes descompensado, necrose asséptica e glaucoma).

Ciclofosfamida: Alopecia, infertilidade, amenorreia, náusea, vômitos, mucosite, cistite hemorrágica, leucopenia, anemia, trombocitopenia (pancitopenia); reações incomuns: neoplasias (síndrome mielodisplásica, leucemia mielóide aguda e carcinoma transicional de bexiga e de ureter ou de pelve renal), disfunção ventricular, cardiotoxicidade (miocardite), reação anafilática, hepatite tóxica, reativação de hepatite viral, fibrose pulmonar e hiperuricemia (30,102).

Tratamento clínico de acordo com o evento adverso:

Controle de mielotoxicidade: Nos casos de paciente em uso de ciclofosfamida deverá ser realizado hemograma quinzenalmente nos dois primeiros meses e após, mensalmente. Em caso de redução da contagem de leucócitos, a dose da ciclofosfamida deverá ser reduzida em 50%. Se a contagem de leucócitos estiver abaixo de $3.000/\text{mm}^3$, os neutrófilos abaixo de $1.500/\text{mm}^3$ ou as plaquetas abaixo de $100.000/\text{mm}^3$, o medicamento deverá ser suspenso (9,40).

Hidratação adequada e uso de mesna quando a ciclofosfamida for administrada por infusão endovenosa em pulsoterapia, para prevenir irritação vesical e cistite hemorrágica.

Dosagens séricas de aspartatoaminotransferase (AST/TGO) e alaninoaminotransferase (ALT/TGP) deverão ser realizadas mensalmente. Se os valores das aminotransferases/transaminases forem superiores a 2,0 a 2,5 vezes o valor basal (os limites superiores variam conforme o laboratório), a ciclofosfamida deve ser suspensa.

Ciclosporina: Nefrotoxicidade aguda ou crônica, hirsutismo, hipertrofia gengival, neurotoxicidade (tremor fino de extremidades), hipertensão arterial, hiperlipidemia, diabetes melito, piora do diabetes prévio, hiperuricemia, rabdomiólise (principalmente quando associa-

da a estatina) e microangiopatia trombótica/síndrome hemolítico-urêmica (102).

Tratamento clínico de acordo com o evento adverso:

Monitorização seriada do nível sérico *de vale* da ciclosporina (ver acima), com adequação da dose (se nível elevado, redução da dose e re-dosagem). Se o evento adverso não é controlado ou se for de maior gravidade, ou se houver intolerância ao medicamento, optar por suspender a ciclosporina e iniciar outro imunossupressor do esquema específico da glomerulopatia em tratamento.

7.3 Periodicidade das consultas médicas e exames laboratoriais

As periodicidades das consultas médicas e da realização dos exames dependem da fase do tratamento. Na fase inicial, enquanto se mantiver o tratamento imunossupressor em doses altas e permanência da síndrome nefrótica, as avaliações devem ser mensais, ou em intervalos quinzenais nos pacientes em uso de citotóxico, principalmente para detecção imediata de leucopenia ou pancitopenia, quando o medicamento deve ser suspenso pelo risco de infecções bacterianas, virais ou fúngicas oportunistas, complicações essas associadas a grande potencial de morbidade e mortalidade no paciente nefrótico.

Nos pacientes que entram em remissão da glomerulopatia com resposta total (proteinúria $< 0,2 \text{ g}/24\text{h}$ ou IPC $< 0,3$ com albumina $> 3,5 \text{ g}/\text{dl}$) ou parcial (proteinúria $0,2$ a $3,0 \text{ g}/24\text{h}$ ou IPC entre $0,3$ e $3,0$), as consultas serão a cada 60 ou 90 dias até o final do primeiro ano. Transcorrido esse período, o paciente deverá ser reavaliado a cada 4 meses no segundo ano e a cada 6 meses, no terceiro ano. Após 4 a 5 anos, se o paciente não apresentou recidiva da síndrome nefrótica e encontra-se clinicamente estável, as consultas são realizadas a cada 12 meses.

8 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas, a adequação de uso do medicamento e o acompanhamento pós-tratamento. Os doentes de síndrome nefrótica primária devem ser atendidos, especialmente na fase aguda, em serviços especializados, para seu adequado diagnóstico e inclusão no tratamento.

9 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

Deve-se informar o paciente ou seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

Para orientar os trabalhos na Assistência Farmacêutica nas secretarias de saúde, seguem-se ao TER deste Protocolo os fluxogramas de tratamento e de dispensação de ciclosporina e ciclofosfamida (**Figura 1**), para a dispensação de prednisona (**Figura 2**) e de atendimento na Assistência Farmacêutica da Secretaria de Saúde (**Figura 3**), assim como a Ficha Farmacoterapêutica e o Guia de Orientação ao Paciente.

REFERÊNCIAS

1. JOHNSON, R. J.; FEEHALLY, J.; FLOEGE, J. Introduction to glomerular disease: clinical presentations. *In: JOHNSON, R. J.; FEEHALLY, J.; FLOEGE, J. **Comprehensive Clinical Nephrology**. 5th ed. Philadelphia, PA: Sauders, 2015. p. 182-194. Disponível em: <https://www.elsevier.com/books/comprehensive-clinical-nephrology/johnson/978-1-4557-5838-8>. Acesso em: 16 dez. 2020.*
 2. POLITO, M. G.; MOURA, L. A. de; KIRSZTAJN, G. M. An overview on frequency of renal biopsy diagnosis in Brazil: clinical and pathological patterns based on 9,617 native kidney biopsies. **Nephrology Dialysis Transplantation**, Berlin, DE, v. 25, n. 2, p. 490-496, Feb. 2010.
 3. MALAFRONTI, P. *et al.* Paulista Registry of glomerulonephritis: 5-year data report. **Nephrology Dialysis Transplantation**, Berlin, DE, v. 21, n. 11, p. 3098-3105, Nov. 2006.
 4. COSTA, D. M. *et al.* Comparative analysis of primary and secondary glomerulopathies in the northeast of Brazil: data from the Pernambuco Registry of Glomerulopathies - REPEG. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, Rio de Janeiro, v. 39, n. 1, p. 29-35, 2017.
 5. KODNER, C. Diagnosis and Management of Nephrotic Syndrome in Adults. **American Family Physician**, Kansas City, v. 93, n. 6, p. 479-485, 2016.
 6. WILMER, W. A. *et al.* Management of glomerular proteinuria: a commentary. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**, Baltimore, Md., v. 14, n. 12, p. 3217-3232, 2003.
 7. FLOEGE, J.; AMANN, K. Primary glomerulonephritides. **Lancet**, London, v. 387, n. 10032, p. 2036-2048, 2016.
 8. RADHAKRISHNAN, J.; CATTRAN, D. C. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: Reading between the (guide)lines & application to the individual patient. **Kidney International**, Malden, Mass., v. 82, n. 8, p. 840-856, 2016.
 9. CHARLESWORTH, J. A.; GRACEY, D. M.; PUSSELL, B. A. Adult nephrotic syndrome: non-specific strategies for treatment. **Nephrology**, Carlton, Vic, v. 13, n. 1, p. 45-50, 2008.
 10. VERONESE, F. V. *et al.* Cocaine/levamisole-induced systemic vasculitis with retiform purpura and pauci-immune glomerulonephritis. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Ribeirão Preto, v. 49, n. 5, p. e5244, 2016.
 11. SIDDALL, E. C.; RADHAKRISHNAN, J. The pathophysiology of edema formation in the nephrotic syndrome. **Kidney International**, Malden, Mass., v. 82, n. 6, p. 635-642, 2012.
 12. CADNAPAPHORNCHAI, M. A. *et al.* The nephrotic syndrome: pathogenesis and treatment of edema formation and secondary complications. **Pediatric Nephrology**, Berlin, v. 29, n. 7, p. 1159-1167, 2014.
 13. ELLIS, D. Pathophysiology, Evaluation, and Management of Edema in Childhood Nephrotic Syndrome. **Frontiers in Pediatrics**, Lausanne, v. 3, p. 111, 2015.
 14. DUFFY, M. *et al.* Albumin and Furosemide Combination for Management of Edema in Nephrotic Syndrome: A Review of Clinical Studies. **Cells**, Basel, v. 4, n. 4, p. 622-630, 2015.
 15. TANAKA, M. *et al.* The Na⁺-excreting efficacy of indapamide in combination with furosemide in massive edema. **Clinical and Experimental Nephrology**, Tokyo, v. 9, n. 2, p. 122-126, 2005.
 16. KAPUR, G. *et al.* Treatment of severe edema in children with nephrotic syndrome with diuretics alone – a prospective study. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN**, Washington, D.C., v. 4, n. 5, p. 907-913, 2009.
 17. DAVENPORT, A. Ultrafiltration in diuretic-resistant volume overload in nephrotic syndrome and patients with ascites due to chronic liver disease. **Cardiology**, Basel, v. 96, n. 3/4, p. 190-195, 2001.
-

18. RONCO, C.; BELLOMO, R.; RICCI, Z. Hemodynamic response to fluid withdrawal in overhydrated patients treated with intermittent ultrafiltration and slow continuous ultrafiltration: role of blood volume monitoring. **Cardiology**, Basel, v. 96, p. 3/4, p. 196-201, 2001.
 19. KOUSHANPOUR, E.; WILHELM, K. **Renal Physiology**: principles, structure, and function. New York: Springer-Verlag, 1986.
 20. CRUZ, D. *et al.* The future of extracorporeal support. **Critical Care Medicine**, New York, v. 36, p. S243-252, 2008. Suppl. 4.
 21. HOFFMANN, J. N.; FAIST, E. Removal of mediators by continuous hemofiltration in septic patients. **World Journal of Surgery**, New York, v. 25, n. 5, p. 651-659, 2001.
 22. KLAHR, S. *et al.* The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. **The New England Journal of Medicine**, Boston, Mass., v. 330, n. 13, p. 877-884, 1994.
 23. CLINICAL practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. **Kidney International Supplements**. Malden, Mass: KDIGO, v. 3, n. 1, Jan. 2013.
 24. RANDOMISED placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). **Lancet**, London, v. 349, n. 9069, p. 1857-1863, 1997.
 25. JAFAR, T. H. *et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient--level data. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, Pa., v. 135, n. 2, p. 73-87, 2001.
 26. MARANHÃO, R. C. *et al.* Lipoprotein (a): structure, pathophysiology and clinical implications. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 103, n. 1, p. 76-84, 2014.
 27. THOMAS, M. E. *et al.* Simvastatin therapy for hypercholesterolemic patients with nephrotic syndrome or significant proteinuria. **Kidney International**, Malden, Mass., v. 44, n. 5, p. 1124-1129, 1993.
 28. KONG, X. *et al.* Lipid-lowering agents for nephrotic syndrome. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, n. 12, p. CD005425, 2013.
 29. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Portaria Conjunta n. 8, de 30 de julho de 2019. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dislipidemia: prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite. **Diário oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, n. 151, p. 75, 7 ago. 2019.
 30. BARBOUR, S. J. *et al.* Disease-specific risk of venous thromboembolic events is increased in idiopathic glomerulonephritis. **Kidney International**, Malden, Mass., v. 81, n. 2, p. 190-195, 2012.
 31. LEE, T. *et al.* Personalized prophylactic anticoagulation decision analysis in patients with membranous nephropathy. **Kidney International**, Malden, Mass., v. 85, n. 6, p. 1412-1420, 2014.
 32. WU, H. M. *et al.* Interventions for preventing infection in nephrotic syndrome. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, n. 4, p. CD003964, 2012.
 33. BRAZ, A. S. *et al.* Recommendations from the Brazilian Society of Rheumatology on the diagnosis and treatment of intestinal parasitic infections in patients with autoimmune rheumatic disorders. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 55, n. 4, p. 368-380, 2015.
 34. SUPUTTAMONGKOL, Y. *et al.* Efficacy and Safety of Single and Double Doses of Ivermectin versus 7-Day High Dose Albendazole for Chronic Strongyloidiasis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, CA, v. 5, n. 5, p. e1044, 2011.
 35. SANTIAGO, M.; LEITÃO, B. Prevention of strongyloides hyperinfection syndrome: a rheumatological
-

- point of view. **European Journal of Internal Medicine**, Basingstoke, v. 20, n. 8, p. 744-748, 2009.
36. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n. 801, de 25 de abril de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas TGP do Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, n. 80, p. 71, 27 abr. 2017.
37. KIRSZTAJN, G. M. **Glomerulopatias**: manual prático. 2. ed. São Paulo: Editora Balieiro, 2018.
38. SKORECKI, K. C. G. *et al.* **Brenner and Rector's The Kidney**. 10th ed. Philadelphia: Elsevier, 2016.
39. WALDMAN, M. *et al.* Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**: CJASN, Washington, D.C., v. 2, n. 3, p. 445-453, 2007.
40. ECKARDT, K. U.; KASISKE, B. L. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney international supplements (Print)*, v. 2, n. 2, 2012. Disponível em: <https://pascal-francis.inist.fr/vibad/index.php?action=getRecordDetail&lang=en&idt=25868939>. Acesso em: 16 dez. 2020.
41. HOGAN, J.; RADHAKRISHNAN, J. The treatment of minimal change disease in adults. **Journal of the American Society of Nephrology**: JASN, Baltimore, Md., v. 24, n. 5, p. 702-711, 2013.
42. VIVARELLI, M. *et al.* Minimal Change Disease. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**: CJASN, Washington, D.C., v. 12, n. 2, p. 332-345, 2017.
43. RYDEL, J. J. *et al.* Focal segmental glomerular sclerosis in adults: presentation, course, and response to treatment. **American Journal of Kidney Diseases**, New York, v. 25, n. 4, p. 534-542, 1995.
44. CATTRAN, D. C. *et al.* Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome : workshop recommendations. **Kidney International**, Malden, Mass., v. 72, n. 12, p. 1429-1447, 2007.
45. LI, S. *et al.* Clinical Predictors of Response to Prednisone Plus Cyclophosphamide in Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy. **Nephron**, Basel, v. 135, n. 2, p. 87-96, 2017.
46. MASTROIANNI-KIRSZTAJN, G.; HORNIG, N.; SCHLUMBERGER, W. Autoantibodies in renal diseases – clinical significance and recent developments in serological detection. **Frontiers in Immunology**, Lausanne, v. 6, p. 221, 2015.
47. A CONTROLLED study of short-term prednisone treatment in adults with membranous nephropathy – Collaborative Study of the Adult Idiopathic Nephrotic Syndrome. **The New England Journal of Medicine**, Boston, Mass., v. 301, n. 24, p. 1301-1306, 1979.
48. CATTRAN, D. C. *et al.* A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. **The New England Journal of Medicine**, Boston, Mass., v. 320, n. 4, p. 210-215, 1989.
49. SHIIKI, H. *et al.* Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. **Kidney International**, Malden, Mass., v. 65, n. 4, p. 1400-1407, 2004.
50. BRANTEN, A. J. *et al.* Mycophenolate mofetil in idiopathic membranous nephropathy: a clinical trial with comparison to a historic control group treated with cyclophosphamide. **American Journal of Kidney Diseases**, New York, v. 50, n. 2, p. 248-256, 2007.
51. CHAN, T. M. *et al.* Prospective controlled study on mycophenolate mofetil and prednisolone in the treatment of membranous nephropathy with nephrotic syndrome. **Nephrology**, Carlton, Vic, v. 12, n. 6, p. 576-581, 2007.
52. SENTHIL NAYAGAM, L. *et al.* Mycophenolate mofetil or standard therapy for membranous nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis: a pilot study. **Nephrology Dialysis Transplantation**, Berlin, DE, v. 23, n. 6, p. 1926-1930, 2008.
53. DUSSOL, B. *et al.* Mycophenolate mofetil monotherapy in membranous nephropathy: a 1-year
-

- randomized controlled trial. **American Journal of Kidney Diseases**, New York, v. 52, n. 4, p. 699-705, 2008.
54. RAMACHANDRAN, R. *et al.* Two-Year Follow-up Study of Membranous Nephropathy Treated With Tacrolimus and Corticosteroids Versus Cyclical Corticosteroids and Cyclophosphamide. **Kidney International Reports**, Philadelphia, v. 2, n. 4, p. 610-616, 2017.
55. PONTICELLI, C. *et al.* A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**, Baltimore, Md., v. 9, n. 3, p. 444-450, 1998.
56. PONTICELLI, C. *et al.* A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. **Kidney International**, Malden, Mass., v. 48, n. 5, p. 1600-1604, 1995.
57. PONTICELLI, C. *et al.* Controlled trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. **The New England Journal of Medicine**, Boston, Mass., v. 310, n. 15, p. 946-950, 1984.
58. PONTICELLI, C. *et al.* Methylprednisolone plus chlorambucil as compared with methylprednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy. The Italian Idiopathic Membranous Nephropathy Treatment Study Group. **The New England Journal of Medicine**, Boston, Mass., v. 327, n. 9, p. 599-603, 1992.
59. PONTICELLI, C. *et al.* A randomized trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. **The New England Journal of Medicine**, Boston, Mass., v. 320, n. 1, p. 8-13, 1989.
60. PONTICELLI, C. *et al.* Remissions and relapses in idiopathic membranous nephropathy. **Nephrology Dialysis Transplantation**, Berlin, DE, v. 7, p. 85-90, 1992. Suppl. 1.
61. HOFSTRA, J. M. *et al.* Early versus late start of immunosuppressive therapy in idiopathic membranous nephropathy: a randomized controlled trial. **Nephrology Dialysis Transplantation**, Berlin, DE, v. 25, n. 1, p. 129-136, 2010.
62. BRANTEN, A. J. *et al.* Oral cyclophosphamide versus chlorambucil in the treatment of patients with membranous nephropathy and renal insufficiency. **QJM: monthly journal of the Association of Physicians**, Oxford, v. 91, n. 5, p. 359-366, 1998.
63. DU BUF-VEREIJKEN, P. W.; BRANTEN, A. J.; WETZELS, J. F. Cytotoxic therapy for membranous nephropathy and renal insufficiency: improved renal survival but high relapse rate. **Nephrology Dialysis Transplantation**, Berlin, DE, v. 19, n. 5, p. 1142-1148, 2004.
64. AMBALAVANAN, S. *et al.* Mechanism of the antiproteinuric effect of cyclosporine in membranous nephropathy. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**, Baltimore, Md., v. 7, n. 2, p. 290-298, 1996.
65. GUASCH, A. *et al.* Short-term responsiveness of membranous glomerulopathy to cyclosporine. **American Journal of Kidney Diseases**, New York, v. 20, n. 5, p. 472-481, 1992.
66. CATTRAN, D. C. *et al.* Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. **Kidney International**, Malden, Mass., v. 59, n. 4, p. 1484-1490, 2001.
67. ALEXOPOULOS, E. *et al.* Induction and long-term treatment with cyclosporine in membranous nephropathy with the nephrotic syndrome. **Nephrology Dialysis Transplantation**, Berlin, DE, v. 21, n. 11, p. 3127-3132, 2006.
68. PRAGA, M. *et al.* Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: a randomized controlled trial. **Kidney International**, Malden, Mass., v. 71, n. 9, p. 924-930, 2007.
69. LI, Q. H. *et al.* Comparison of efficacy and safety between tacrolimus and cyclosporine combined with
-

- corticosteroids in patients with idiopathic membranous nephropathy: A randomized controlled trial. **International Journal of Clinical and Experimental Medicine**, [s. l.], v. 10, n. 6, p. 9764-9770, 2017.
70. OMRANI, H. *et al.* Comparison of the efficacy of tacrolimus versus cyclosporine in the treatment of idiopathic membranous nephropathy. **Nephro-Urology Monthly**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. e42473, 2017.
71. DONADIO, J. V. *et al.* Controlled trial of cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. **Kidney International**, Malden, Mass., v. 6, n. 6, p. 431-439, 1974.
72. MURPHY, B. F. *et al.* Randomized controlled trial of cyclophosphamide, warfarin and dipyridamole in idiopathic membranous glomerulonephritis. **Clinical Nephrology**, Germany, v. 37, n. 5, p. 229-234, 1992.
73. MEYRIER, A. *et al.* Long-term renal tolerance of cyclosporin A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. Collaborative Group of the Societe de Nephrologie. **Kidney International**, Malden, Mass., v. 45, n. 5, p. 1446-1456, 1994.
74. WALDMAN, M.; AUSTIN, H. A. III Controversies in the treatment of idiopathic membranous nephropathy. **Nature Reviews. Nephrology**, London, v. 5, n. 8, p. 469-479, 2009.
75. SUKI, W. N.; TRIMARCHI, H.; FROMMER, J. P. Relapsing membranous nephropathy. Response to therapy of relapses compared to that of the original disease. **American Journal of Nephrology**, Basel, v. 19, n. 4, p. 474-479, 1999.
76. FELLSTROM, B. C. *et al.* Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial. **Lancet**, London, v. 389, n. 10084, p. 2117-2127, 2017.
77. COPPO, R. *et al.* IgACE: a placebo-controlled, randomized trial of angiotensin-converting enzyme inhibitors in children and Young people with IgA nephropathy and moderate proteinuria. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**, Baltimore, Md., v. 18, n. 6, p. 1880-1888, 2007.
78. LI, P. K. *et al.* Hong Kong study using valsartan in IgA nephropathy (HKVIN): a double-blind, randomized, placebo-controlled study. **American Journal of Kidney diseases**, New York, v. 47, n. 5, p. 751-760, 2006.
79. PRAGA, M. *et al.* Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors: a randomized and controlled trial. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**, Baltimore, Md., v. 14, n. 6, p. 1578-1583, 2003.
80. SARAFIDIS, P. A.; KHOSLA, N.; BAKRIS, G. L. Antihypertensive therapy in the presence of proteinuria. **American Journal of Kidney Diseases**, New York, v. 49, n. 1, p. 12-26, 2007.
81. POZZI, C. *et al.* Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial. **Lancet**, London, v. 353, n. 9156, p. 883-887, 1999.
82. MANNO, C. *et al.* Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. **Nephrology Dialysis Transplantation**, Berlin, DE, v. 24, n. 12, p. 3694-3701, 2009.
83. LV, J. *et al.* Combination therapy of prednisone and ACE inhibitor versus ACE-inhibitor therapy alone in patients with IgA nephropathy: a randomized controlled trial. **American Journal of Kidney Diseases**, New York, v. 53, n. 1, p. 26-32, 2009.
84. MANNO, C. *et al.* Prospective randomized controlled multicenter trial on steroids plus ramipril in proteinuric IgA nephropathy. **Journal of Nephrology**, Rome, v. 14, n. 4, p. 248-252, 2001.
85. KIM, S. M. *et al.* Clinicopathologic Characteristics of IgA Nephropathy with Steroid-responsive Nephrotic Syndrome. **Journal of Korean Medical Science**, Seoul, v. 24, p. S44-S49, 2009. Suppl. 1.
86. LAI, K. N. *et al.* An overlapping syndrome of IgA nephropathy and lipid nephrosis. **American Journal of Clinical Pathology**, Philadelphia, v. 86, n. 6, p. 716-723, 1986.
-

87. WALKER, R. G. *et al.* The treatment of mesangial IgA nephropathy with cyclophosphamide, dipyridamole and warfarin: a two-year prospective trial. **Clinical Nephrology**, Germany, v. 34, n. 3, p. 103-107, 1990.
 88. WOO, K. T.; LEE, G. S. The treatment of mesangial IgA nephropathy with cyclophosphamide, dipyridamole and warfarin. **Clinical Nephrology**, Germany, v. 35, n. 4, p. 184, 1991.
 89. PANKHURST, T. *et al.* Vasculitic IgA nephropathy: prognosis and outcome. **Nephron Clinical Practice**, Basel, v. 112, n. 1, p. c16-24, 2009.
 90. TANG, Z. *et al.* Idiopathic IgA nephropathy with diffuse crescent formation. **American Journal of Nephrology**, Basel, v. 22, p. 5/6, p. 480-486, 2002.
 91. TUMLIN, J. A.; LOHAVICHAN, V.; HENNIGAR, R. Crescentic, proliferative IgA nephropathy: clinical and histological response to methylprednisolone and intravenous cyclophosphamide. **Nephrology Dialysis Transplantation**, Berlin, DE, v. 18, n. 7, p. 1321-1329, 2003.
 92. YOSHIKAWA, N. *et al.* A controlled trial of combined therapy for newly diagnosed severe childhood IgA nephropathy. The Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**, Baltimore, Md., v. 10, n. 1, p. 101-109, 1999.
 93. MAES, B. D. *et al.* Mycophenolate mofetil in IgA nephropathy: results of a 3-year prospective placebo-controlled randomized study. **Kidney International**, Malden, Mass., v. 65, n. 5, p. 1842-1849, 2004.
 94. HARMANKAYA, O. *et al.* Efficacy of immunosuppressive therapy in IgA nephropathy presenting with isolated hematuria. **International Urology and Nephrology**, Budapest, v. 33, n. 1, p. 167-171, 2002.
 95. DILLON, J. J. *et al.* Rituximab therapy for Type I membranoproliferative glomerulonephritis. **Clinical Nephrology**, Germany, v. 77, n. 4, p. 290-295, 2012.
 96. JONES, G. *et al.* Treatment of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis with mycophenolate mofetil and steroids. **Nephrology Dialysis Transplantation**, Berlin, DE, v. 19, n. 12, p. 3160-3164, 2004.
 97. SANDOVAL, D. *et al.* Efficacy of mycophenolate treatment in adults with steroid-dependent/frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. **Clinical Kidney Journal**, Oxford, v. 10, n. 5, p. 632-638, 2017.
 98. JHA, V. *et al.* A randomized, controlled trial of steroids and cyclophosphamide in adults with nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**, Baltimore, Md., v. 18, n. 6, p. 1899-1904, 2007.
 99. RUGGENTI, P. *et al.* Rituximab in steroid-dependent or frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**, Baltimore, Md., v. 25, n. 4, p. 850-863, 2014.
 100. FAN, L. *et al.* Tacrolimus is an alternative therapy option for the treatment of adult steroid-resistant nephrotic syndrome: a prospective, multicenter clinical trial. **International Urology and Nephrology**, Budapest, v. 45, n. 2, p. 459-468, 2013.
 101. BARROS, R. T. *et al.* **Glomerulopatias: patogenia, clínica e tratamento**. 3. ed. São Paulo: Sarvier, 2012.
 102. BARROS, E. **Medicamentos de A a Z**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.
-



APÊNDICE

A) Metodologia

Com a presença de sete membros do Grupo Elaborador, sendo três especialistas e quatro metodologistas, e dois representantes do Comitê Gestor, uma reunião presencial para definição do escopo do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Síndrome Nefrótica em Adulto foi conduzida. Todos os componentes do Grupo Elaborador preencheram os formulários de Declaração de Conflito de Interesses, que foram enviados ao Ministério da Saúde, como parte dos resultados.

Inicialmente, a macroestrutura do PCDT foi estabelecida considerando a Portaria N° 375/SAS/MS, de 10 de novembro de 2009 (97), como roteiro para elaboração dos PCDT, e as seções do documento foram definidas.

Após essa definição, cada seção foi detalhada e discutida entre os integrantes do Grupo Elaborador, com o objetivo de discutir as condutas clínicas e identificar as tecnologias que seriam consideradas. Com o arsenal de tecnologias previamente disponíveis no SUS, as novas tecnologias puderam ser identificadas.

Os médicos especialistas do tema do presente PCDT foram, então, orientados a elencar questões de pesquisa, estruturadas de acordo com o acrônimo PICO (**Figura 1**), para cada nova tecnologia não incorporada no Sistema Único de Saúde ou em casos de quaisquer incertezas clínicas. Não houve restrição do número de questões de pesquisa a serem elencadas pelos especialistas durante a condução dessa dinâmica.

Foi estabelecido que as recomendações diagnósticas, de tratamento ou acompanhamento que utilizassem tecnologias previamente disponibilizadas no SUS não teriam questão de pesquisa definidas, por se tratar de prática clínica estabelecida, exceto em casos de incertezas atuais sobre seu uso, casos de desuso ou oportunidades de desinvestimento.

Figura 1 – Definição da questão de pesquisa estruturada de acordo com o acrônimo PICO

| | |
|----------|--|
| P | <ul style="list-style-type: none">• População ou condição clínica |
| I | <ul style="list-style-type: none">• Intervenção, no caso de estudos experimentais• Fator de exposição, em caso de estudos observacionais• Teste índice, nos casos de estudos de acurácia diagnóstica |
| C | <ul style="list-style-type: none">• Controle, de acordo com tratamento/níveis de exposição do fator/exames disponíveis no SUS |
| O | <ul style="list-style-type: none">• Desfechos: sempre que possível, definidos a priori, de acordo com sua importância |

Fonte: Autoria própria.

Ao final dessa dinâmica, 14 questões de pesquisa foram definidas para o presente PCDT (Quadro 1).

Quadro 1 – Questões de pesquisa elencadas pelo Grupo Elaborador do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

| Número | Descrição | Seção |
|--------|---|---------------------------|
| 1 | Qual o desempenho diagnóstico do exame P/C(Razão proteína/creatinina) em amostra isolada de urina em relação a proteinúria em 24h? | Diagnóstico |
| 2 | Qual a eficácia e a segurança do rituximabe (RTX) para o tratamento de Alterações Glomerulares Mínimas (AGM) com recidivas frequentes, resistência aos tratamentos anteriores ou imunossupressão dependente? (Avaliar também a indicação de uso do RTX) | Tratamento Medicamentoso |
| 3 | Qual a eficácia e a segurança do micofenolato (sódico e mofetila) (MMF) para o tratamento de Alterações Glomerulares Mínimas (AGM) com recidivas frequentes, resistência aos tratamentos anteriores ou imunossupressão dependente? | Tratamento Medicamentoso |
| 4 | Qual a eficácia e a segurança do tacrolimo (TAC) para o tratamento de Alterações Glomerulares Mínimas (AGM) com recidivas frequentes, resistência aos tratamentos anteriores ou imunossupressão dependente? | Tratamento Medicamentoso |
| 5 | Qual a eficácia e a segurança do Rituximabe (RTX) para o tratamento de Glomeruloesclerose Segmentar e Focal (GESF) com recidivas frequentes, resistência aos tratamentos anteriores ou imunossupressão dependente? (Avaliar indicação de uso do RTX) | Tratamento Medicamentoso |
| 6 | Qual a eficácia e a segurança do micofenolato (sódico e mofetila) para o tratamento de Glomeruloesclerose Segmentar e Focal (GESF) com recidivas frequentes, resistência aos tratamentos anteriores ou imunossupressão dependente? | Tratamento Medicamentoso |
| 7 | Qual a eficácia e a segurança do tacrolimo (TAC) para o tratamento de Glomeruloesclerose Segmentar e Focal (GESF) com recidivas frequentes, resistência aos tratamentos anteriores ou imunossupressão dependente? | Tratamento Medicamentoso |
| 8 | Qual a eficácia e segurança do clorambucila em relação a ciclofosfamida (ambos associados à prednisona ou metilprednisolona) para Glomerulonefrite Membranosa? | Tratamento Medicamentoso |
| 9 | Qual a eficácia e a segurança do uso de ciclofosfamida ev e oral (ambos associados à prednisona ou metilprednisolona) para Glomerulonefrite Membranosa? | Tratamento Medicamentoso |
| 10 | Qual a eficácia e a segurança do Rituximabe para o tratamento de Glomerulonefrite Membranosa com recidivas frequentes, resistência aos tratamentos anteriores ou imunossupressão dependente? | Tratamento Medicamentoso |
| 11 | Qual a eficácia e a segurança do tacrolimo em relação à ciclosporina para o tratamento de Glomerulonefrite Membranosa com recidivas frequentes, resistência aos tratamentos anteriores ou imunossupressão dependente? | Tratamento Medicamentoso |
| 12 | Qual a eficácia e a segurança das terapias imunossupressoras (tacrolimo, rituximabe, ácido micofenólico e prednisona) para o tratamento de glomerulonefrite membranoproliferativa ou mesangiocapilar (primárias ou idiopáticas) tipo I em adultos? | Tratamento Medicamentoso |
| 13 | Quais as terapias imunossupressoras para o tratamento de nefropatia por IgA(NIgA) em adultos? (Considerar TAC, prednisona e metilprednisolona, MMF, ciclofosfamida, azatioprina) | Tratamento Medicamentoso |
| 14 | Qual a utilidade da contagem de linfócitos B CD19 no monitoramento da eficácia do rituximabe para o tratamento da glomerulonefrite membranosa? | Diagnóstico/monitorização |

Fonte: Autoria própria.

Consideraram-se neste documento para análise aquelas tecnologias com indicação de uso específico para Síndrome Nefrótica em bula. De toda maneira, todas as questões, mesmo aquelas referentes a tecnologias *off-label*, foram utilizadas para dar subsídio à escrita do texto do presente PCDT.

As seções foram distribuídas entre os médicos especialistas (chamados relatores da seção), responsáveis pela redação da primeira versão da seção. A seção poderia ou não ter uma ou mais questões de pesquisa elencadas. Na ausência de questão de pesquisa (recomendações pautadas em prática clínica estabelecidas e apenas com tecnologias já disponíveis no SUS), os especialistas foram orientados a referenciar a recomendação com base nos estudos pivotais que consolidaram a prática

clínica. Quando a seção continha uma ou mais questões de pesquisa, os relatores, após atuação dos metodologistas (ver descrição a seguir), interpretavam as evidências e redigiam uma primeira versão da recomendação, para ser discutida entre o painel de especialistas na ocasião do consenso.

Coube aos metodologistas do Grupo Elaborador atuarem na elaboração das estratégias e busca nas bases de dados MEDLINE via Pubmed e Embase, para cada questão de pesquisa definida no PCDT. As bases de dados Epistemonikos e Google acadêmico também foram utilizadas para validar os achados das buscas nas bases primárias de dados.

O fluxo de seleção dos artigos foi descritivo, por questão de pesquisa. A seleção das evidências foi realizada por um metodologista e respeitou o conceito da hierarquia das evidências. Dessa forma, na etapa de triagem das referências por meio da leitura do título e resumo, os estudos que potencialmente preenchessem os critérios PICO foram mantidos, independentemente do delineamento do estudo. Havendo ensaios clínicos randomizados, preconizou-se a utilização de revisões sistemáticas com meta-análise. Havendo mais de uma revisão sistemática com meta-análise, a mais completa, atual e com menor risco de viés foi selecionada. Se a sobreposição dos estudos nas revisões sistemáticas com meta-análise era pequena, mais de uma revisão sistemática com meta-análise foi considerada. Quando a revisão sistemática não tinha meta-análise, preferiu-se considerar os estudos originais dessas revisões, por serem mais completos em relação às descrições das variáveis clínico-demográficas e desfechos de eficácia e segurança. Adicionalmente, checou-se a identificação de ensaios clínicos randomizados adicionais, para complementar o corpo das evidências, que poderiam não ter sido incluídos nas revisões sistemáticas com meta-análises selecionadas por conta de limitações na estratégia de busca da revisão ou por terem sido publicados após a data de publicação da revisão sistemática considerada. Na ausência de ensaios clínicos randomizados, priorizaram-se os estudos comparativos não randomizados, prospectivos e depois os retrospectivos, e, por fim, as séries de casos. Quando apenas séries de casos foram identificadas e estavam presentes em número significativo, definiu-se um tamanho de amostra mínimo de 10 incluídos no estudo. Mesmo quando ensaios clínicos randomizados eram identificados, mas séries de casos de amostras significantes também fossem encontradas, essas também eram incluídas, principalmente para compor o perfil de segurança da tecnologia. Quando, durante o processo de triagem, era percebida a escassez de evidências, estudos similares, que atuassem como provedores de evidência indireta para a questão de pesquisa, também foram mantidos, para posterior discussão para definir a inclusão ou não ao corpo da evidência. Os estudos excluídos tiveram suas razões de exclusão relatadas, mas não referenciadas, por conta da extensão do documento. Entretanto, suas respectivas cópias, em formato PDF correspondentes ao quantitativo descrito no fluxo de seleção, foram enviadas ao Ministério da Saúde como parte dos resultados do processo de elaboração do PCDT. O detalhamento desse processo de seleção é descrito por questão de pesquisa correspondente, ao longo deste Apêndice.

Com o corpo das evidências identificado, procedeu-se à extração dos dados quantitativos dos estudos. Essa extração foi feita por um metodologista e revisado por um segundo, em uma única planilha de Excel. As características dos participantes nos estudos foram definidas com base na importância para interpretação dos achados e com o auxílio do especialista relator da questão. As características dos estudos também foram extraídas, bem como os desfechos de importância definidos na questão de pesquisa.

O risco de viés dos estudos foi avaliado de acordo com o delineamento de pesquisa e ferramenta específica. Apenas a conclusão desta avaliação foi reportada. Se o estudo apresentasse baixo risco de viés, significaria que não havia nenhum comprometimento do domínio avaliado pela respectiva ferramenta. Se o estudo apresentasse alto risco de viés, os domínios da ferramenta que

estavam comprometidos eram explicitados. Desta forma, o risco de viés de revisões sistemáticas foi avaliado pela ferramenta *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews 2* (AMSTAR-2) (98); os ensaios clínicos randomizados, pela ferramenta de risco de viés da Cochrane (99); os estudos observacionais, pela ferramenta Newcastle-Ottawa(100); e os estudos de acurácia diagnóstica, pelo *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2* (QUADAS-2) (101). Séries de casos que respondiam à questão de pesquisa com o objetivo de se estimar eficácia foram definidas *a priori* como alto risco de viés.

Após a finalização da extração dos dados, as tabelas foram editadas de modo a auxiliar na interpretação dos achados pelos especialistas. Para a redação da primeira versão da recomendação, essas tabelas foram detalhadas por questão de pesquisa ao longo deste Apêndice.

B) Questões de Pesquisa

Questão de Pesquisa 1 - Qual o desempenho diagnóstico do exame P/C (protein/creatinine ratio) em amostra isolada de urina em relação a proteinúria em 24 h?

1) Estratégias de busca

MEDLINE via Pubmed:

```
((("Nephrotic Syndrome"[Mesh] OR nephrotic syndrome OR nephrotic proteinuria OR primary glomerulopathies)) AND (((protein-to-creatinine ratio OR protein/creatinine ratio OR protein creatinine ratio))) AND ("Proteinuria"[Mesh] OR proteinuria OR 24 hour proteinuria OR 24h proteinuria OR 24-h proteinuria OR urinary protein excretion))))
```

Resultados: 197 referências

Data de acesso:28/09/2017

Embase:

```
((('nephrotic syndrome'/exp OR 'nephrotic syndrome' OR 'primary glomerulonephritis'/exp OR 'primary glomerulonephritis' OR 'nephrotic proteinuria' OR 'primary glomerulopathies') AND [embase]/lim) AND (('protein-to-creatinine ratio' OR 'protein/creatinine ratio' OR 'protein creatinine ratio'/exp OR 'protein creatinine ratio') AND [embase]/lim) AND (('proteinuria'/exp OR 'proteinuria' OR '24 hour proteinuria' OR '24h proteinuria' OR '24-h proteinuria' OR 'urinary protein excretion') AND [embase]/lim))
```

Resultados: 174 referências

Data de acesso: 28/09/2017

2) Seleção das evidências

Por meio das estratégias de busca acima foram recuperadas 371 referências. Após a remoção de 67 duplicatas, 304 artigos foram avaliados por meio da leitura de títulos e resumos. Duzentos e noventa e quatro artigos foram excluídos nessa etapa. Sete (102-108) referências foram consideradas elegíveis.

3) Descrição dos estudos e seus resultados

A descrição sumária dos estudos encontra-se na **Tabela 1**. A **Tabela 2** apresenta os desfechos de acurácia diagnóstica reportados nos estudos.

Tabela 1 – Descrição das características dos participantes e dos estudos que compararam a relação proteína-creatinina e proteinúria na urina de 24 horas

| Autor, ano | Desenho do estudo | Objetivo | Amostra | Índice | Referência | Idade, média (DP) | n (%) sexo masculino | Variáveis basais relevantes da população, mediana (IQR) | Risco de viés |
|-------------------------------------|-------------------|--|---|-----------------------------------|------------|---|---|--|---|
| Hogan <i>et al.</i> , 2016 (102) | Transversal | Compreender a relação entre UPCR e P24h em amostras aleatórias de urina | Coorte de pacientes com doenças glomerulares; n: 226 pacientes adultos/ 666 amostras; | UPCR amostras aleatórias de urina | P24h | Adultos com ≥18 anos: 226 | 192 (64) de 302 (adultos e pediátricos) | P24h (g): 1,0 (0,3; 2,3) Cr na urina 24h (g): 0,8 (0,5; 1,1) UPCR 24h: 1.4 (0,4; 2,9) | Moderado Diferença substancial de pacientes iniciais e incluídos na análise de acurácia |
| Monteiro <i>et al.</i> , 2012 (103) | Transversal | Verificar se UPCR está correlacionado com P24h | Pacientes com diferentes graus de falência renal; n: 159 | UPCR amostras únicas de urina | P24h | 59.7 (14.7) | 93 (58.4) | P24h (mg), média (variação): 550 (33-17168) Cr sérica (mg/dl), média (DP): 1.96 (1.59) UPCR 24h, média (variação): 492.42 (36.35-11652.41) | Alto (não é possível saber se o teste índice foi realizado sem o conhecimento do resultado do teste padrão e vice-versa). |
| Sadjadi e Jaipaul, 2010 (104) | Transversal | Testar hipótese de que a força da correlação entre UPCR e a P24h varia de acordo com o nível de atividade física do paciente | Pacientes ambulatoriais, com proteinúria, clinicamente estáveis veteranos dos Estados Unidos; n: 48 | UPCR amostras aleatórias de urina | P24h | Total: 64.5 (12.1) FI: 69.8 (13.1) FSA: 65.8 (5.7) FA: 61 (11.1) | FI: 7 (90) FSA: 15 (100) FA: 25 (100) | Depuração de Cr (mg/min), média (DP): FI: 53.7 (40.3) FSA: 45 (33.1) FA: 60.9 (35.2) | Baixo |
| Antunes <i>et al.</i> , 2008 (105) | Transversal | Compreender a relação entre UPCR e P24h | Pacientes com glomerulopatias primárias sob tto com imunossupressores ou IECA; n: 41 pacientes | UPCR | P24h | 38 (17) | 25 (61) | P24h (g), mediana (mín; máx): 6.7 (0.5–28.0) Depuração de Cr (mg/min), média (DP): 77.8 (36.2) UPCR 24h, mediana (mín; máx): 5.0 (0.35–13.0) | Baixo |

Continua

Conclusão

| Autor, ano | Desenho do estudo | Objetivo | Amostra | Índice | Referência | Idade, média (DP) | n (%) sexo masculino | Variáveis basais relevantes da população, mediana (IQR) | Risco de viés |
|------------------------------------|-------------------|---|---|-----------------------------------|------------|--|--|---|--|
| Morales <i>et al.</i> , 2004 (106) | Transversal | Determinar se UPCR fornece uma quantificação precisa da excreção de P24h | Pacientes ambulatoriais com glomerulonefrite primária e diferentes níveis de função renal; n:172 | UPCR amostras únicas de urina | P24h | 42 (15) | 92 (54) | Todos P24h (g), média (DP): 3.2 (4.2) Creatinina na urina 24h (g), média (DP): 1.26 (0.31) Grupo 1, 2 e 3* respectivamente: P24h (g), média (DP): 3.0 (4.4); 3.8 (5.1); 2.9 (3.0) Cr na urina 24h (g), média (DP): 1.33 (0.30); 1.29 (0.34); 1.17 (0.26); p: 0.011 | Baixo |
| Kristal <i>et al.</i> , 1988 (107) | Transversal | Analisar a viabilidade de usar amostras de urina UPCR para analisar a quantidade de proteinúria | Pacientes com diferentes níveis de função renal e proteinúria; n: 51 | UPCR | P24h | 53.6 (min-máx.: 15-75) | 30 (59) | NR | Baixo |
| Gisberg <i>et al.</i> , 1983(108) | Caso-controle | Compreender a relação entre UPCR e P24h | Casos: Pacientes com doenças renais com função renal estável; n:46 Controle: sem evidência clínica ou histórico de doença renal; n: 30 | UPCR amostras aleatórias de urina | P24h | Casos: 43 (min-máx.: 13-76) Controles: NR (min-máx.: 26-57) | Casos: 22 (48) Controles: 10 (33) | Casos Cr sérica normal (1.5mg/dl), n: 26 Casos Cr sérica moderadamente comprometida (1.5- 4 mg/dl), n: 13 Casos Cr sérica gravemente comprometida-falência renal avançada (> 4 mg/dl), n: 7 | Alto Caso-controle; população não está descrita adequadamente; não é possível saber se a amostra foi randômica ou de pacientes consecutivos; não é possível ter certeza se houve mascaramento dos avaliadores dos resultados dos testes de referência e índice; coletas de urina em dias diferentes |

Fonte: Autoria própria.

Notas: UPCR = relação proteína-creatinina; P24H = proteinúria de 24 horas; Cr = creatinina; tto = tratamento; IECA = inibidores da enzima conversora da angiotensina; FI = fisicamente inativos; FSA = fisicamente semi-ativos;

FA = fisicamente ativos.

*Grupo 1: pacientes com função renal normal ($Ccr \geq 90$ ml/min), n: 53; grupo 2: falência renal moderada ($40 \leq Ccr < 90$ ml/min), n: 56; grupo 3: função renal moderadamente ou gravemente comprometida ($10 \leq Ccr < 40$ ml/min), n: 63.

Tabela 2 – Desfechos de acurácia diagnóstico reportados nos estudos que compararam a relação proteína-creatinina e proteinúria de 24 horas

| Autor, ano | População | Índice | Referência | Sensibilidade (%) (IC95%) | Especificidade (%) (IC95%) | VPP | VPN | Coefficiente de correlação/determinação | AUC | Acurácia geral (%) |
|----------------------------------|--|--------|------------|---|---|---|---|---|---|--|
| Hogan <i>et al.</i> , 2016 (102) | Adultos com doenças glomerulares (N:152) | UPCR | P24h | Detectar proteinúria: >0.5 g:0.98 >1.0 g: 0.91 >2.0 g: 0.91 >3.0 g: 0.59 >6.0 g: 0.35 >10.0 g: 0.50 | Detectar proteinúria: >0.5 g:0.59 >1.0 g: 0.72 >2.0 g: 0.70 >3.0 g: 0.92 >6.0 g: 0.97 >10.0 g: 0.99 | Detectar proteinúria: >0.5 g:0.91 >1.0 g: 0.88 >2.0 g: 0.76 >3.0 g: 0.78 >6.0 g: 0.67 >10.0 g: 0.83 | Detectar proteinúria: >0.5 g:0.89 >1.0 g: 0.79 >2.0 g: 0.88 >3.0 g: 0.83 >6.0 g: 0.89 >10.0 g: 0.97 | r: 0.60 | Detectar proteinúria: >0.5 g: 0,85 >1.0 g: 0,90 >2.0 g: 0,85 >3.0 g: 0.87 >6.0 g: 0.87 | Detectar proteinúria: >0.5 g: 0.91 >1.0 g: 0.86 >2.0 g: 0.81 >3.0 g: 0.82 >6.0 g: 0.88 >10.0 g: 0.96 |

Continua

Continuação

| Autor, ano | População | Índice | Referência | Sensibilidade (%) (IC95%) | Especificidade (%) (IC95%) | VPP | VPN | Coefficiente de correlação/determinação | AUC | Acurácia geral (%) |
|-------------------------------------|--|--------|------------|---------------------------|----------------------------|-----|-----|---|-----|--------------------|
| Monteiro <i>et al.</i> , 2012 (103) | Pacientes com diferentes graus de falência renal; n: 159 | UPCR | P24h | NR | NR | NR | NR | <p>Todos (n:159): r: 0.91; p<0.05 Proteinúria 24h <300 mg (n: 60): r: 0.498; p<0.001 Proteinúria 24h 300-3499 mg (n: 77): r: 0.828; p<0.001 Proteinúria 24h >3500 mg (n: 22): r: 0.181; p: 0.420</p> <p>De acordo com TFGe (ml/min/1.73 m²): TFGe ≥ 60 (n:62): r: 0.88; p< 0.001 TFGe 59-30 (n: 49): r: 0.899; p<0.001 TFGe < 30 (n: 39): r: 0.901; p<0.001</p> | NR | NR |

Continua

Continuação

| Autor, ano | População | Índice | Referência | Sensibilidade (%) (IC95%) | Especificidade (%) (IC95%) | VPP | VPN | Coefficiente de correlação/determinação | AUC | Acurácia geral (%) |
|------------------------------------|--|--------|------------|---------------------------|----------------------------|-----|-----|--|--|--------------------|
| Sadjadi e Jaipaul, 2010 (104) | Pacientes ambulatoriais clinicamente estáveis veteranos dos Estados Unidos; n:48 | UPCR | P24h | NR | NR | NR | NR | <p>Geral: r: 0.75; p<0.01 P24h mg/dia/1.73m² >3500: Todos: r: 0.45, p<0.05; FI: r:0.99, p<0.001; FSA: r: 0.44; FA: r: 0.44</p> <p>P24h mg/dia/1.73m² <3500: Todos: r: 0.63, p<0.001; FI: r:0.95, p<0.01; FSA: r: 0.54; FA: r: 0.59, p<0.05</p> | NR | NR |
| Antunes <i>et al.</i> , 2008 (105) | Pacientes com glomerulopatas primárias (n: 41) | UPCR | P24h | NR | NR | NR | NR | <p>Basal: r: 0.90 1º mês: r: 0.90 2º mês: r: 0.92 3º mês: r: 0.89 4º mês: r: 0.91 5º mês: r: 0.93 6º mês: r: 0.94 < 0.001 para todas as correlações</p> <p>Coefficientes de correlação intra-individual: UPCR: 25% P24h: 24%</p> <p>Coefficientes Kappa: Basal: 1 Aos 6 meses: 0.86</p> | <p>P24 > 0.20 g: 0.99 (IC 95%: 0.97–1.00)</p> <p>P24 > 3.5 g: 0.99 (IC 95%: 0.99–1.00)</p> | NR |

Continua

Conclusão

| Autor, ano | População | Índice | Referência | Sensibilidade (%) (IC95%) | Especificidade (%) (IC95%) | VPP | VPN | Coefficiente de correlação/determinação | AUC | Acurácia geral (%) |
|------------------------------------|--|--------|------------|---|---|-----|-----|---|-----|--------------------|
| Morales <i>et al.</i> , 2004 (106) | Pacientes ambulatoriais com glomerulonefrite primária e diferentes níveis de função renal; n:172 | UPCR | P24h | <p>P24h ≥ 0.20 (Proteinúria anormal) Valor-limite* 0.20, 0.25 e 0.30: Todos: 99, 97, 93 Grupo 1: 98, 95, 93 Grupo 2: 98, 94, 92 Grupo 3: 100, 100, 93</p> <p>P24h ≥ 3.5 (Proteinúria nefrótica) Valor-limite* 2.6, 3.0 e 3.5: Todos: 100, 89, 81 Grupo 1: 100, 86, 79 Grupo 2: 100, 84, 79 Grupo 3: 100, 95, 84</p> | <p>P24h ≥ 0.20 (Proteinúria anormal) Valor-limite* 0.20, 0.25 e 0.30: Todos: 96, 100, 100 Grupo 1: 92, 100, 100 Grupo 2: 100, 100, 100 Grupo 3: 100, 100, 100</p> <p>P24h ≥ 3.5 (Proteinúria nefrótica) Valor-limite* 2.6, 3.0 e 3.5: Todos: 93, 97, 98 Grupo 1: 92, 95, 97 Grupo 2: 95, 100, 100 Grupo 3: 91, 96, 98</p> | NR | NR | <p>Grupo 1: r:0.91, R²: 0.84; P<0.001</p> <p>Grupo 2: r:0.95, R²: 0.90; P<0.001</p> <p>Grupo 3: r:0.98, R²: 0.96; P<0.001</p> | NR | NR |
| Kristal <i>et al.</i> , 1988 (107) | Pacientes com diferentes níveis de função renal e proteinúria; n: 51 (foram excluídos 3 outliers n:48) | UPCR | P24h | NR | NR | NR | NR | <p>UPCR as 8h^t: Média (DP): 2.627 (1.994) R²:0.879</p> <p>UPCR as 12h^t: Média (DP): 2.665 (2.033) R²: 0.900</p> <p>UPCR as 16h^t: Média (DP): 2.378 (1.726) R²: 0.726</p> <p>P<0.025 UPCR as 16h vs. 08h e 12h 40 de 48 pacientes foram classificados corretamente baseado UPCR as 8h^t 39 de 48 pacientes foram classificados corretamente baseado UPCR as 12 e 16h^t</p> | NR | NR |

| Autor, ano | População | Índice | Referência | Sensibilidade (%) (IC95%) | Especificidade (%) (IC95%) | VPP | VPN | Coefficiente de correlação/determinação | AUC | Acurácia geral (%) |
|-----------------------------------|--|--------|------------|---------------------------|----------------------------|-----|-----|--|-----|--------------------|
| Gisberg <i>et al.</i> , 1983(108) | Casos: Pacientes com doenças renais com função renal estável; n:46 | UPCR | P24h | NR | NR | NR | NR | Geral: r:0.97 Grupo A†: r:0.78 Grupo B: r:0.96 Grupo C: r: 0.93 Grupo D: r: 0.94 Grupo E: r:0.83 p <0.05 grupos D e E vs. A, B e C Grupo Cr F: r: 0.82 Média Ccr/24h: 0.756 (0.20) Grupo Cr G: r: 0.90 Média Ccr/24h: 1.232 (0.16) Grupo Cr H: r: 0.97 Média Ccr/24h: 1.8532 (0.26) UPCR Controle: Média:0.033 (0.022) | NR | NR |

Fonte: Autoria própria.

Notas: UPCR = relação proteína-creatinina; P24H = proteinúria de 24 horas; Cr = creatinina; r = coeficiente de correlação; R2 = coeficiente de determinação; AUC = valor da área sob a curva; TFGe = taxa de filtração glomerular estimada; FI = fisicamente inativos; FSA = fisicamente semi-ativos; FA = fisicamente ativos; Ccr = depuração de creatinina.

*Valor limite para UPCR da manhã; grupo 1: pacientes com função renal normal (Ccr ≥90 ml/min), n: 53; grupo 2: falência renal moderada (40 ≤ Ccr <90 ml/min), n: 56; grupo 3: função renal moderadamente ou gravemente comprometida (10 ≤ Ccr <40 ml/min), n: 63. † horário em que foi coletado a amostra de urina. †Grupo A: primeiras amostras colhidas ao se levantar; grupo B: amostras colhidas após as amostras do grupo A e antes de 12h; grupo C: amostras colhidas entre 12h e 18h; grupo D: amostras colhidas entre 18h e 00h; grupo E: amostras colhidas entre 00h e amostras do grupo A; Grupo Cr F: excreção de Cr 24h < 1g, n: 16; Grupo Cr G: excreção de Cr 24h 1 – 1.5 g, n: 18; Grupo Cr H: excreção de Cr 24h >1.5 g, n: 11.

Questão de Pesquisa 2 - Qual a eficácia e a segurança do rituximabe (RTX) para o tratamento de Alterações Glomerulares Mínimas (AGM) com recidivas frequentes, resistência aos tratamentos anteriores ou imunossupressão dependente? (Avaliar também a indicação de uso do RTX)

Questão de Pesquisa 3 - Qual a eficácia e a segurança do micofenolato (sódico e mofetila) (MMF) para o tratamento de AGM com recidivas frequentes, resistência aos tratamentos anteriores ou imunossupressão dependente?

Questão de Pesquisa 4 - Qual a eficácia e a segurança do tacrolimo (TAC) para o tratamento de AGM com recidivas frequentes, resistência aos tratamentos anteriores ou imunossupressão dependente?

1) Estratégia de busca

MEDLINE via Pubmed:

```
((("Nephrotic Syndrome"[Mesh] OR ("nephrotic syndrome"[MeSH Terms] OR ("nephrotic"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "nephrotic syndrome"[All Fields] OR ("nephrotic"[All Fields] AND "syndromes"[All Fields]) OR "nephrotic syndromes"[All Fields])) OR ("Nephrosis, Lipoid"[Mesh] OR ("nephrosis, lipoid"[MeSH Terms] OR ("nephrosis"[All Fields] AND "lipoid"[All Fields]) OR "lipoid nephrosis"[All Fields] OR ("minimal"[All Fields] AND "change"[All Fields] AND "glomerulopathy"[All Fields]) OR "minimal change glomerulopathy"[All Fields]))) NOT ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields])) AND (((("Rituximab"[Mesh] OR ("rituximab"[MeSH Terms] OR "rituximab"[All Fields])) OR ("Mycophenolic Acid"[Mesh] OR ("mycophenolic acid"[MeSH Terms] OR ("mycophenolic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "mycophenolic acid"[All Fields] OR ("mycophenolate"[All Fields] AND "mofetil"[All Fields]) OR "mycophenolate mofetil"[All Fields]))) OR ("Mycophenolic Acid"[Mesh] OR ("mycophenolic acid"[MeSH Terms] OR ("mycophenolic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "mycophenolic acid"[All Fields] OR ("mycophenolate"[All Fields] AND "sodium"[All Fields]) OR "mycophenolate sodium"[All Fields]))) OR ("Tacrolimus"[Mesh] OR ("tacrolimus"[MeSH Terms] OR "tacrolimus"[All Fields]))))
```

Total de referências: 475 referências

Data de acesso: 25/09/2017

EMBASE: ('nephrotic syndrome'/exp OR 'nephrotic syndrome') AND [embase]/lim OR ('minimal change glomerulonephritis'/exp OR 'minimal change glomerulonephritis') AND [embase]/lim

AND

('rituximab'/exp OR 'rituximab') AND [embase]/lim OR ('tacrolimus'/exp OR 'tacrolimus') AND [embase]/lim OR ('mycophenolate mofetil'/exp OR 'mycophenolate mofetil') AND [embase]/lim OR ('mycophenolic acid'/exp OR 'mycophenolic acid') AND [embase]/lim OR ('immunosuppressive agent'/exp OR 'immunosuppressive agent') AND [embase]/lim

AND

[adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim OR [young adult]/lim)

Total: 799 referências

Data de acesso: 25/09/2017

2) Seleção das evidências

A busca das evidências nas bases MEDLINE (via PubMed) e Embase resultou em 1274 referências (475 no MEDLINE e 799 no Embase). Destas, 126 foram excluídas por estarem duplicadas.

Um mil cento e quarenta e oito referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais 30 tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade.

Dezoito estudos foram excluídos: uma revisão sistemática por avaliar esteróides, ciclofosfamida e ciclosporina; 2 (dois) ensaios clínicos por incluir síndrome nefrótica secundária e avaliar a ciclofosfamida; doze estudos observacionais por conter em sua população e resultados crianças e adolescentes e avaliar esteróides e outros imunossupressores; 3 estudos por não abordar desfechos de interesse.

No final, sete estudos foram considerados elegíveis para a questão de pesquisa 2 (109-115). Para a questão de pesquisa 3, foi incluído somente um estudo (116).

Foram considerados elegíveis quatro estudos (117-120) para responder a questão de pesquisa 4.

3) Descrição dos estudos e seus resultados

A seguir serão apresentadas as descrições dos estudos e seus resultados para cada questão de pesquisa, relativamente a caracterização dos pacientes, desfechos de segurança e eficácia e medicamentos, respectivamente a Alterações Glomerulares Mínimas (**tabelas 3 a 14**), Glomeruloesclerose Segmentar e Focal (**tabelas 15 a 26**) e Glomerulonefrite Membranosa (**tabelas 27 a 42**).

Questão de Pesquisa 2 - Qual a eficácia e a segurança do rituximabe (RTX) para o tratamento de Alterações Glomerulares Mínimas (AGM) com recidivas frequentes, resistência aos tratamentos anteriores ou imunossupressão dependente? (Avaliar também a indicação de uso do RTX)

Tabela 3 – Descrição dos estudos que analisaram o rituximab para o tratamento de Alterações Glomerulares Mínimas

| Autor, ano | Desenho do estudo | Objetivo | População | Intervenção | Comparador | Risco de viés |
|---|---|---|---|--|------------|---|
| Iwabuchi <i>et al.</i> , 2014; Takei <i>et al.</i> , 2012 (109,110) | Estudo observacional prospectivo, não comparativo | Avaliar a eficácia e segurança de uma única dose de RTX | Adultos com AGM ET-dependentes | Única dose de RTX (375 mg/m ²) repetida 4 vezes com intervalo de 6 meses: aos 6 meses, 12 meses e 18 meses após a primeira infusão + ETf (RTX) | NA | Alto (Não comparativo, amostra pequena) |
| Brown <i>et al.</i> , 2017 (111) | Observacional. Série de casos | Descrever o curso clínico de pacientes com AGM e ET dependentes ou resistentes tratados com RTX | Pacientes adultos (≥ 18 anos) com AGM ET-dependente (n:5) ou ET-resistentes (n:5) | 8 pacientes tomaram 2 doses de RTX(1000 mg) com intervalo de 2 a 3 semanas (esquema de 2 doses) e 2 pacientes tomaram 4 doses de RTX i.v. (375 mg/m ²) com intervalo de 1 semana (esquemas de 4 doses)+ ET* (RTX) | NA | Alto (Série de casos para avaliar eficácia) |
| King <i>et al.</i> , 2016 (112) | Observacional. Série de casos | Descrever uso de RTX em pacientes adultos com AGM | Pacientes adultos (≥ 18 anos) com SN frequentemente recidivante (taxa de recidiva média de ≥2/ano) secundário a AGM | 13 pacientes tratados com 2 × 1 g infusões de RTX com intervalos de 2 semanas; 1 paciente tratado com 4 × 500 mg infusões de RTX com intervalos semanais (RTX) | NA | Alto (Série de casos para avaliar eficácia) |
| Guitard <i>et al.</i> , 2014 (113) | Observacional. Série de casos | Analisar a prescrição, eficácia e tolerabilidade de RTX em pacientes com AGM | Pacientes adultos com AGM | 21 pacientes receberam 1g de RTX nos dias 1 e 15; 12 receberam quatro infusões semanais de RTX (375 mg/m ²); 1 recebeu 1 g de RTX uma vez; 5 receberam 2 infusões semanais de RTX (375 mg/m ²); e 2 receberam 3 infusões semanais de 375 mg/m ² + ET† (RTX) | NA | Alto (Série de casos para avaliar eficácia) |

Continua

Conclusão

| Autor, ano | Desenho do estudo | Objetivo | População | Intervenção | Comparador | Risco de viés |
|--------------------------------------|-------------------------------|--|---|---|------------|---|
| Bruchfeld <i>et al.</i> , 2014 (114) | Observacional. Série de casos | Apresentar dados a longo prazo do uso do RTX | Adultos (19- 73 anos) com AGM ET-dependentes (n :13) ou resistentes (n: 1) ou com multirelapsos (n:2) | RTX 500 mg com 2 semanas de intervalo para os nove primeiros pacientes com exceção de um paciente que recebeu 1000 mg 2 semanas de intervalo. Um paciente recebeu RTX 375 mg/m ² em três momentos, com uma dose total de 1500 mg. Três pacientes receberam uma dose de RTX de 375 mg / m ² uma vez por semana durante 4 semanas, enquanto que dois pacientes preferiram ser tratados com 1000 mg com 2 semanas de intervalo+ ET e (RTX) | NA | Alto (Série de casos para avaliar eficácia) |
| Munywali <i>et al.</i> , 2013 (115) | Observacional. Série de casos | Avaliar retrospectivamente a eficácia e segurança de uma única dose de RTX | Adultos com AGM e SN frequentemente recidivante (n: 2) ou ET-dependentes (15) | RTX foi dada depois de pelo menos dois episódios de relapsos; 15 pacientes receberam uma (n:1), duas (n:7), três (n:4) ou quatro (n:3) infusões semanais de RTX 375 mg/m ² ; 2 pacientes foram tratados com duas doses fixas de RTX 1000mg no dia 1 e 15 +ETα (RTX) | NA | Alto (Série de casos para avaliar eficácia) |

Fonte: Autoria própria.

Notas: AGM = alterações glomerulares mínimas; RTX = rituximabe; ET = corticosteroides; Pt = proteinúria; Ab = albumina; Cr = creatinina; SN = síndrome nefrótica; i.v. = intravenoso; tto = tratamento. *Pacientes pré-medicados com metilprednisolona em todas as infusões. † pacientes pré-medicados com metilprednisolona bolus (2 mg/kg), acetaminofeno (1g) e hidroxizina (50 mg) antes das infusões. £ pacientes pré-medicados com 4 mg betametasona, 20 mg glicirrizinato monoamônico e 20 mg acetaminofeno. α pacientes pré-medicados com metilprednisolona (40-100mg). ε uso concomitante com glicocorticoide (20-60mg/dia).

Tabela 4 – Características dos pacientes incluídos nos estudos que analisaram o rituximabe para o tratamento de Alterações Glomerulares Mínimas

| Autor, ano | Intervenção (n) | Controle (n) | Idade Intervenção Mediana (min-máx.) | Idade Controle Média (DP) | n (%) sexo masculino Intervenção | n (%) sexo masculino Controle | Período de seguimentomediana (mín-máx.) |
|--|-----------------|--------------|--------------------------------------|---------------------------|----------------------------------|-------------------------------|---|
| Iwabuchi et al. 2014; Takei et al., 2012(109, 110) | RTX (25) | NA | 29 (DP: 12) | NA | 21 (84) | NA | Pelo menos 36 meses |
| Brown et al., 2017 (111) | RTX (10) | NA | 54 (20-78) | NA | 8 (80) | NA | 40 meses (20-80) |
| King et al., 2016 (112) | RTX (13) | NA | 23 (19-83) | NA | 10 (80) | NA | 20 meses (6-85) |
| Guitard et al., 2014 (113) | RTX (41) | NA | 26 (15-83) | NA | 30 (73) | NA | 44 meses (6-82) |
| Bruchfeld et al., 2014 (114) | RTX (16) | NA | NR (19-73) | NA | 7 (43) | NA | 44 meses (12-70) |
| Munyentwali et al., 2013 (115) | RTX (17) | NA | 29.4 (18.5-65) | NA | 13 (76) | NA | 29.5 meses (5.1-82) |

Fonte: Autoria própria.

Notas: RXT = rituximabe; DP = desvio padrão; min-máx. = valores mínimo e máximo; NA = não se aplica.

Continuação

| Autor | Remissão/ Relapso | Valor p | Desfechos bioquímicos relevantes | Valor p | Outros desfechos | Valor p |
|----------------------------------|--|---------------------------------|--|---------|---|---------|
| Brown <i>et al.</i> , 2017 (111) | Remissão (Pt<0.3 g, Ab >3.5 g/dl e Cr normalizada) n (%): 10 (100) Tempo do uso do RTX e remissão, mediana (min-máx.): 2 meses (1–32) Relapso: 3 pacientes | NR | Creatinina sérica (mg/dl), mediana (min-máx.): Média basal de 7 pacientes: 0.94 3 pacientes insuficiência renal Após remissão: 0.88 (0.5–1.5) Albumina sérica (g/dl), mediana (min-máx.): Basal:2.5 (1.9–4) Após remissão: 4.1 (3.7–4.5) UPCR basal mediana (min-máx.): 6.5 (0.44–15.75) | NR | Tempo de suspensão de ET, mediana (min-máx.): 9 pacientes; 3.5 meses (1–6). | NR |
| King <i>et al.</i> , 2016 (112) | Número de relapsos, mediana (min-máx.): Antes de RTX:4 (2–6) Depois de RTX: 0.4 (0–0.9) Desde o início do RTX: 1 (0–5) Tempo até o primeiro relapso, mediana (min-máx.): 10 meses (1–11) Em remissão na última visita: n:13 Duração da remissão, mediana (min-máx.): 11 (1–38) Dos 6 pacientes que eram proteinúricos no momento de iniciação de RTX, 5 conseguiram remissão completa após RTX. | p≤ 0.05 antes vs. depois de RTX | NR | NR | Mediana (min-máx.) do número de doses de RTX: 1 (1–5) Tempo (mediana; min-máx.) até a suspensão de ET para pacientes dependentes de ET: 4.5 meses (2–31) Número médio de imunossupressores (incluindo ET): Antes de RTX:2 (1–4) Depois de RTX: 0 (0–1) Número pacientes ET-dependentes: Antes de RTX:10 Depois de RTX: 2 Número pacientes tratados com anti-hipertensivos: Antes de RTX:5; Depois de RTX: 2 | NR |

Continua

Continuação

| Autor | Remissão/ Relapso | Valor p | Desfechos bioquímicos relevantes | Valor p | Outros desfechos | Valor p |
|------------------------------------|---|---------|--|---------|--|---------|
| Guitard <i>et al.</i> , 2014 (113) | <p>Resposta clínica completa (RC e retirada de todos ET) Geral: 25 (61%) Grupo 1:12 (60%) Grupo 2a*:10 (56%) Grupo 2b*: 3 (100%)</p> <p>Última visita (39 meses depois da primeira infusão e 18 meses após a última infusão): 41 (100%)</p> <p>Resposta clínica Parcial (RC e retirada de pelos menos 1 ET) Geral: 7 (17%) Grupo 1:5 (25%) Grupo 2a*: 2 (11%) Grupo 2b*: 0</p> <p>Sem resposta clínica (falha do RTX) Geral: 9 (22%) Grupo 1:3 (15%) Grupo 2a*:6 (33%) Grupo 2b*: 0</p> <p>Relapso, n: 18. Desses, 12 tiveram SN e 6 proteinúria não nefrótica Desses, 16 (89%) tiveram recuperação das células B CD19+ em 2 meses (0-14)</p> <p>Tempo até relapsos (mediana; min-máx.): 18 meses (3–36)</p> | NR | <p>UPCR (g/g), mediana (mín; máx) Basalgeral: 1.3 (0–23.0) Após RTX: NR</p> <p>Albumina sérica (g/L), média (DP) Basalgeral:32 ± 9 Após RTX: NR</p> <p>Creatinina sérica (µmol/l), média (DP) Basalgeral:92 ± 26 Após RTX: NR</p> <p>eGFR (µmol/l), média (DP) Basalgeral:93 ± 25 Após RTX: NR</p> | NR | <p>Número (%) de pacientes e o tempo (mediana; min-máx.) que suspenderam a) ET; b)CNI e c)MMF: 20 pacientes (60%); a) 6 meses (1-30); b) 4 meses (0-19); c) 0.5 meses (0-36)</p> <p>Tempo para resposta clínica completa (mediana; min-máx.): Grupo 2:32 dias (15–90) Grupo 2b: 60 dias (30–75)</p> | NR |

Continua

Continuação

| Autor | Remissão/ Relapso | Valor p | Desfechos bioquímicos relevantes | Valor p | Outros desfechos | Valor p |
|--------------------------------------|---|---------|--|---------|---|----------------------------|
| Bruchfeld <i>et al.</i> , 2014 (114) | <p>RC (redução total de proteinúria e albumina normalizada): n:13 de 16</p> <p>Tempo para RC, média (variação): 1.4 meses (0.5–2)</p> <p>RP (70-50% de redução de proteinúria) n:6/14</p> <p>Não reposta n:1</p> <p>Relapsos após 9-28 meses: n:7</p> | NR | Foi fornecido os valores para cada paciente, mas não uma média ou mediana para população | NA | <p>As doses de ET após a resposta ao RTX foram significativamente menores nos 12 meses de seguimento do que quando os relapsos ocorreram no passado</p> <p>Na última visita, 66% de todos respondentes não utilizavam nenhum imunodepressor</p> | <p><0.001</p> <p>NR</p> |

Continua

Conclusão

| Autor | Remissão/ Relapso | Valor p | Desfechos bioquímicos relevantes | Valor p | Outros desfechos | Valor p |
|--|---|---------|--|---------|---|---------|
| Munyentwali <i>et al.</i> , 2013 (115) | <p>Número de relapso por ano, média (DP): Antes de RTX: 1.32 (0.85) Depois de RTX: 0.16 (0.21)</p> <p>Não relapso após seguimento de 26.7 meses (5–82) após 1º infusão n: 11</p> <p>Pelo menos 1 relapso ocorreu em 11.4 meses (4.8–16.3): n: 6 (39%)</p> <p>Tempo médio para o primeiro relapso, média (mín; máx): 6.3 meses (4.8–7.9)</p> <p>Pacientes (n) com relapsos: Aos 3 meses: 0 Aos 6 meses: 1 Aos 9 meses: 3 Aos 12 meses: 3</p> | <0.05 | Foi fornecido os valores para cada paciente, mas não uma média ou mediana para população | NA | <p>Uso de prednisona: Linha de base vs. 1 ano, média (mín; máx) 40 mg/dia (10–70) vs. 5.2 mg/dia (0–30)</p> <p>Uso de outros imunodepressores: 10 de 13 pacientes pararam o uso de outros imunodepressores</p> <p>Uso de ET e outros imunodepressores: ET e todos os agentes imunodepressores foram retirados em 9 dos 11 pacientes que não recaíram após 1 curso de RTX. Na última visita, 12 (70%) pacientes não faziam mais uso de ET e imunodepressores</p> <p>Uso de MMF: 9 dos 17 pacientes usaram antes de RTX e interrompido após o 1º curso de RTX em 7 pacientes e suspenso após 6-27 meses nos 2 pacientes restantes.</p> <p>Uso de CNI: 7 dos 17 pacientes usaram antes de RTX. No mês 12, havia 2 pacientes em uso</p> | NR |

Fonte: Autoria própria.

Notas: RXT = rituximabe; ET = esteroides; CNI = inibidores da calcineurina; MMF = micofenolato de mofetil; CA = ciclosporina; AGM = alterações glomerulares mínimas; SN = síndrome nefrótica; tto = tratamento; RC = remissão completa; RP = remissão parcial; eGFR = taxa de filtração glomerular estimada.

Grupo 1: pacientes que tiveram suspenso o ET, n: 20; grupo 2: pacientes com SN frequentemente recidivante; isto é ≥ 2 recaídas observadas nos últimos 6 meses ou ≥ 4 recaídas observadas durante qualquer período de 12 meses) ou com contra-indicação para ET de longo prazo ou uso de CNI.

*Grupo 2a: pacientes do grupo 2 que receberam RTX e imunossuppressores, n: 18; grupos 2b: pacientes do grupo 2 que receberam somente RTX, n: 3; grupo de continuação do tto: grupo pacientes que continuaram a receber as infusões de RTX de 6/6 meses após 24 meses, n: 20; grupo em que se suspendeu o tto de RTX: n: 5.

IC 95%: intervalo de confiança de 95%; DP: desvio padrão; min-max: mínimo e máximo; NR: não reportado; NS: não significativo; NA: não se aplica.

Tabela 6 – Desfechos de eficácia reportados nos estudos que analisaram o rituximabe para o tratamento de Alterações Glomerulares Mínimas

| Evento adversos | Iwabuchi <i>et al.</i> , 2014; Takei <i>et al.</i> , 2012 (109, 110) | | Brown <i>et al.</i> , 2017 (111) | | King <i>et al.</i> , 2016(112) | | Guitard <i>et al.</i> , 2014(113) | | Bruchfeld <i>et al.</i> , 2014(114) | | Munyentwali <i>et al.</i> , 2013(115) | |
|--------------------------------|--|-----|-------------------------------------|-----|--------------------------------|-----|--------------------------------------|-----|--|-----|--|-----|
| | Grupo | RTX | NA | RTX | NA | RTX | NA | RTX | NA | RTX | NA | RTX |
| Infecção do trato respiratório | NR | NA | 2 | NA | 0 | NA | 0 | NA | 0 | NA | 0 | NA |
| EA não sérios | 13 | NA | 5 | NA | 0 | NA | 4 | NA | 3 | NA | 0 | NA |
| EA sérios | 0 | NA | NR | NA | 1 | NA | 0 | NA | NR | NA | 0 | NA |
| Morte | 0 | NA | 0 | NA | 0 | NA | 0 | NA | 0 | NA | 0 | NA |

Fonte: Autoria própria.

Notas: RXT = rituximabe; EA = eventos adversos; NA = não se aplica.

Questão de Pesquisa 3 - Qual a eficácia e a segurança do micofenolato (sódico e mofetila) (MMF) para o tratamento de AGM com recidivas frequentes, resistência aos tratamentos anteriores ou imunossupressão dependente?

Tabela 7 – Descrição do estudo que analisou o micofenolato de mofetila para o tratamento de Alterações Glomerulares Mínimas

| Autor, ano | Desenho do estudo | Objetivo | População | Intervenção | Comparador | Risco de viés |
|--------------------------------------|-------------------|------------------------------------|---|--|------------|--|
| Pesavento <i>et al.</i> , 2004 (116) | Relato de casos | Descrever o uso da terapia com MMF | Adultos com AGM frequentemente redicivante que respondem aos esteroides e que a terapia com ciclofosfamida falhou | MMF (Dose inicial/ dose final), mg/d, doses divididas: Paciente 1: 1000 / 1000 Paciente 2: 1500 / 1500 Paciente 3: 1500 / 1500 Paciente 4: 1500 / 1000 | NA | Alto (Relatos de casos para avaliar eficácia) |

Fonte: Autoria própria.

Notas: MMF = micofenolato de mofetila; AGM = alterações glomerulares mínimas.

Tabela 8 – Características dos pacientes incluídos no estudo que analisou o micofenolato de mofetila para o tratamento de Alterações Glomerulares Mínimas

| Autor, ano | Intervenção (n) | Controle (n) | Idade Intervenção (anos) | Gênero | Dose (mg) de CF utilizada anterior ao tto com MMF | Período de seguimento |
|--------------------------------------|-----------------|--------------|--|---|--|-----------------------|
| Pesavento <i>et al.</i> , 2004 (116) | MMF (4) | NA | Paciente 1: 78 Paciente 2: 61 Paciente 3: 33 Paciente 4: 53 | Paciente 1: feminino Paciente 2: masculino Paciente 3: feminino Paciente 4: feminino | Paciente 1: 2100 Paciente 2: 13825 Paciente 3: 7000 Paciente 4: 16800 | 6 meses |

Fonte: Autoria própria.

Notas: MMF = micofenolato de mofetila; CF = ciclofosfamida; tto = tratamento; NA = não se aplica.

Tabela 9 – Desfechos de eficácia reportados no estudo que analisou o micofenolato de mofetila para o tratamento de Alterações Glomerulares Mínimas

| Autor | Remissão/ Relapso | Valor p | Desfechos bioquímicos relevantes | Valor p | Outros desfechos | Valor p |
|--------------------------------------|---|---------|--|---------|---|---------|
| Pesavento <i>et al.</i> , 2004 (116) | Número de relapsos: Antes de MMF vs. depois de MMF Paciente 1: 2 vs. 1 Paciente 2: 4 vs. 0 Paciente 3: 4 vs. 0 Paciente 4: 3 vs. 0 Meses em remissão: Paciente 1: 19; Paciente 2: 42 Paciente 3: 32; Paciente 4: 27 RC ou RP após MMF: Paciente 1: RP em 3 meses e RC em 6 meses Paciente 2: RP em 4 meses Paciente 3: RP em 3 meses Paciente 4: RP em 6 meses | NR | Proteinúria (g/24h) Antes de MMF vs. depois de MMF Paciente 1: 7.2 vs. 0.16 Paciente 2: 6.0 vs. 0.06 Paciente 3: 5.0 vs. 0 Paciente 4: 14.8 vs. 0 Creatinina sérica (mg/dl) Depois de MMF Paciente 1: 0.9; Paciente 2: 0.8 Paciente 3: 0.6; Paciente 4: 1.1 | NR | Dose de prednisona (mg/d): Antes de MMF vs. depois de MMF Paciente 1: 30 vs. 10 Paciente 2: 0 vs. 0 Paciente 3: 30 vs. 5 Paciente 4: 60 vs. 10 | NR |

Fonte: Autoria própria.

Notas: MMF = micofenolato de mofetila; RC = remissão completa; RP = remissão parcial.

Tabela 10 – Desfechos de segurança reportados no estudo que analisou o micofenolato de mofetila para o tratamento de Alterações Glomerulares Mínimas

| Evento adversos | Pesavento <i>et al.</i> , 2004 (116) |
|--------------------------------|--------------------------------------|
| Grupo | MMF |
| Infecção do trato respiratório | 0 |
| EA não sérios | 0 |
| EA sérios | 0 |
| Morte | 0 |

Fonte: Autoria própria.

Notas: EA = eventos adversos; MMF = micofenolato de mofetila.

Questão de Pesquisa 4 - Qual a eficácia e a segurança do tacrolimo (TAC) para o tratamento de AGM com recidivas frequentes, resistência aos tratamentos anteriores ou imunossupressão dependente?

Tabela 11 – Descrição dos estudos que analisaram o tacrolimo para o tratamento de Alterações Glomerulares Mínimas

| Autor, ano | Desenho do estudo | Objetivo | População | Intervenção | Comparador | Risco de viés |
|--------------------------------|----------------------------------|---|--|---|---|--|
| Li <i>et al.</i> , 2012 (117) | Estudo observacional prospectivo | Avaliar a eficácia e segurança do TAC vs. CF IV. | Adultos com AGM ET-resistentes | TAC oral inicial de 0,05 mg/kg /d, dividido em 2 doses ao longo de intervalos de 12 horas, e a dose foi ajustada para manter um alvo no nível sanguíneo de 5 para 10 ng / mL durante 12 meses + ET ¹ (TAC) | CF IV pulso 1 g /1,73 m ² de superfície corporal mensalmente por 6 meses e depois a cada 2 meses por um adicional de 6 meses, com uma dose total de 10 g /1,73 m ² . + ET ¹ (CF) | Alto (Não controla confundidores, não apresenta cálculo amostral) |
| Li <i>et al.</i> , 2008 (118) | Estudo observacional prospectivo | Avaliar a eficácia e segurança do TAC vs. CPA IV | Adultos com AGM ET-resistentes | TAC oral inicial de 0,05 mg/kg /d, dividido em 2 doses ao longo de intervalos de 12 horas; a dose foi ajustada para manter um alvo no nível sanguíneo de 4-8ng/mL por 24 semanas + ET ¹ (TAC) | CPA 750 mg/m ² de superfície corporal a cada 4 semanas por 24 semanas+ ET ¹ (CPA) | Alto (Não controla confundidores, não apresenta cálculo amostral) |
| Kim <i>et al.</i> , 2012 (119) | Observacional, serie de casos | Avaliar a eficácia e segurança do TAC | Adultos com AGM e intervalo de proteinúria nefrótico | TAC (Prograf [®]) 0.05mg/kg duas vezes ao dia e ET ¹ (TAC) | NA | Alto (Série de casos para avaliar eficácia) |
| Xu <i>et al.</i> , 2017 (120) | Observacional, serie de casos | Avaliar a eficácia e segurança do TAC em pacientes com AGM CPA-dependentes ou resistentes | Adultos com AGM CPA-dependentes (n:4) ou resistentes (n:7) | O TAC 0,05-0,1 mg/kg /dia em duas doses divididas em intervalos de 12 horas por 6 meses. A dose foi ajustada para atingir um nível alvo de 5-10ng/mL. + ET ¹ (TAC) | NA | Alto (Série de casos para avaliar eficácia) |

Fonte: Autoria própria.

Notas: TAC = tacrolimo; CF = ciclofosfamida; CPA = ciclosporina; ET = esteroides; AGM = alterações glomerulares mínimas; IV = intravenoso; ET1 = prednisolona oral 0.05 mg/kg/dia (dose máxima de 40 mg); NA = não se aplica.

Tabela 12 – Características dos pacientes incluídos nos estudos que analisaram o tacrolimo para o tratamento de Alterações Glomerulares Mínimas

| Autor, ano | Intervenção (n) | Controle (n) | Idade, anos Intervenção Média (DP) | Idade, anos Controle Média (DP) | n (%) sexo masculino Intervenção | n (%) sexo masculino Controle | Período de seguimento |
|--------------------------------|-----------------|--------------|------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|---|
| Li <i>et al.</i> , 2012 (117) | TAC (19) | CF (14) | 29.6 (11.0) | 35.9 (12.7) | 12 (63) | 8 (57) | 12 meses |
| Li <i>et al.</i> , 2008 (118) | TAC (12) | CPA (14) | 25.0 (10.5) | 33.8 (12.1) | 8 (67) | 9 (64) | Tto: 24 semanas Após tto: TAC:23.7 (DP: 10.7) CPA:22.2 (DP: 9.9) |
| Kim <i>et al.</i> , 2012 (119) | TAC (14) | NA | 33.8 (20–72) | NA | 10 (71) | NA | 16 semanas |
| Xu <i>et al.</i> , 2017 (120) | TAC (11) | NA | 30.18 (14.35) | NA | 7 (64) | NA | Tto: 6 meses Após tto: 25.82 meses (DP: 19.26) |

Fonte: Autoria própria.

Notas: TAC = tacrolimo; CF = ciclofosfamida; CPA = ciclosporina; DP = desvio padrão; tto = tratamento; NA = não se aplica.

Tabela 13 – Desfechos de eficácia reportados nos estudos que analisaram o tacrolimo para o tratamento de Alterações Glomerulares Mínimas

| Autor | Remissão/ Relapso | Valor p | Desfechos bioquímicos relevantes | Valor p | Outros desfechos | Valor p |
|--|--|--|--|---------|---|---------|
| Li <i>et al.</i> , 2012 (117) | Taxa de remissão (TAC vs. CF): Aos 2 meses:57.9% vs. 14.3% Aos 4 meses:73.7% vs. 42.9% Aos 6 meses: 78.9% vs. 50.0% | < 0.05 <0.001 TAC vs. CF durante a tto e o seguimento | Não foram encontradas diferenças de creatinina sérica ou eGFR entre os grupos TAC e CF em qualquer momento do seguimento | NS | Dose média de TAC: 2.61 mg/d (IC 95%: 2.18–3.03) | NR |
| | Tempo necessário até a remissão, média (DP), (TAC vs. CF): 48.7 dias (36.0) vs. 85.3 dias (40.6) | <0.05 | | | | |
| | Relapso, n/N (TAC vs. CF): | NS | | | | |
| | A) Durante o tto: 1/15 vs. 0/7 | NS | | | | |
| | B) Imediato (<1 mês) após tto: 1/15 vs. 0/7 | NS | | | | |
| C) Durante o primeiro ano de seguimento:5/15 vs.1/7 | NS | | | | | |
| D) Total ocorrido durante tto e seguimento:6/15 vs.1/7 | NS | | | | | |

Continua

Continuação

| Autor | Remissão/ Relapso | Valor p | Desfechos bioquímicos relevantes | Valor p | Outros desfechos | Valor p | |
|--|--|---|--|---|---|--|----|
| Li <i>et al.</i> , 2008 (118) | RC TAC:90.9% de 11 CPA:76.9% de 13 | 0.031 | Albumina sérica NR valores TAC apresentou níveis significativamente menores do que CPA em 2,4 e 12 semanas | 0.012, 0.002,0.005 | Dose média (DP) de TAC: 3.1 mg/d (1.1) | NS | |
| | Tempo necessário até a remissão, média (DP), (TAC vs. CPA): 31.5 dias (25.8)vs. 59.9 (28.3) | | | | | | |
| | 1 paciente do grupo TAC e 1 paciente do grupo CPA permaneceram em RP por 24 semanas de tto, que foi estendido por mais 12 semanas, mas esses pacientes não atingiram RC | Sem resposta TAC:0; CPA: 2 (15.4%) | 0.034, 0.026 | Proteinúria NR valores TAC apresentou níveis significativamente menores do que CPA em 2 e 8 semanas | NS | Dose média (DP) de prednisolona: TAC:50.6 (25.0) CPA:66.3 (23.1) | NS |
| | % de pacientes que permaneceram em remissão a) no fim da tto; b) em 24 semanas de seguimento; c) em 48 semanas de seguimento; d) seguimento final pós tto (23.0 ± 10.1 meses (TAC vs. CPA): a) 80% vs. 80%; b) 60% vs. 70% c) 50% vs. 60% d) 50% vs. 60% | | | | | | |
| Ocorrência de pelo menos 1 relapsonos pacientes(TAC vs. CPA): 50% vs. 40% | NS | Creatinina sérica e depuração de creatinina NR valores; não foram encontradas diferenças significativa entre os grupos | Retirada de ET por mais de 2 semanas (status de dependência de ET à remissão sustentada) TAC: 8 de 11 (72.7%); CPA:8 de 13 (61.5%) | NS | | | |

Continua

Continuação

| Autor | Remissão/ Relapso | Valor p | Desfechos bioquímicos relevantes | Valor p | Outros desfechos | Valor p |
|-----------------------------------|---|---------|---|---------|--|---------|
| Kim <i>et al.</i> , 2012 (119) | RC (16 semanas de tto) 13/14 (92.9%) 1 paciente atingiu RC após 20 semanas de tto Tempo necessário até RC, média (DP): 4.64 semanas (5.11) Taxa de RC cumulativa: Em 1 semana:7.7%(1/14) Em 2 semanas: 64.2%(9/14) Em 4 semanas:71.3%(10/14) Em 8 semanas:92.9%(13/14) Em 20 semanas:100% | NR | Albumina sérica (g/dl) Os níveis aumentaram comparado a linha de base Níveis basais:2.2 (0.5) NR valores | <0.05 | Dose média (DP) de TAC: 0.096 mg/kg/dia (0.02) Dose média (DP) de prednisolona: 31.5 mg/dia (6.5) Taxa de aderência de TAC e prednisolona: 96.5% (4.4%); 99.9% (0.5%) | NR |
| | | | Colesterol total Os níveis diminuíram nas semanas 4,8,12 e 16 comparado a linha de base Níveis basais:360 (104) NR valores | <0.05 | | |
| | | | Excreção de proteína na urina Os níveis diminuíram comparado a linha de base NR valores | <0.05 | | |
| | | | eGFR (ml/min/1.73m ²) Basal: 109.2 (30.4) Em 16 semanas: 106.5 (8.1) | NS | | |

Continua

Conclusão

| Autor | Remissão/ Relapso | Valor p | Desfechos bioquímicos relevantes | Valor p | Outros desfechos | Valor p |
|-------------------------------|--|---------|--|-------------------------------|---|---------|
| Xu <i>et al.</i> , 2017 (120) | <p>Remissão de proteinúria 10 de 11 RC: 8 RP: 2 Sem resposta: 1</p> <p>Tempo necessário até RC: 1-2 meses</p> <p>Relapsos n:5 pacientes Média (DP):1.1 (1.66)</p> <p>7 pacientes permaneceram em remissão somente com o tto de TAC; 3 pacientes permaneceram em remissão com a combinação TAC + prednisolona</p> <p>Pacientes CPA- dependentes (n:4) atingiram remissão em menos de 2 meses com TAC</p> <p>4 pacientes CPA- resistentes (n:7) atingiram remissão em menos de 2 meses com TAC; 1 paciente CPA- resistentes atingiram remissão em 5-6 meses; 1 paciente CPA- resistentes demonstrou resistência ao TAC</p> | NR | <p>Excreção de proteína na urina (g/dia), média (DP) Linha de base vs. 6 meses 5.65 (0.83) vs. 1.73 (1.25)</p> <p>Albumina sérica (g/dl), média (DP) Linha de base vs. 6 meses 17.55 (1.32) vs. 38.18 (3.12)</p> | <p>0.018</p> <p><0.001</p> | <p>Dose de manutenção de TAC, média (DP) 1.05 mg/dia (0.44)</p> | NR |

Fonte: Autoria própria.

Notas: TAC = tacrolimo; CF = ciclofosfamida; CPA = ciclosporina; tto = tratamento; eGFR = taxa de filtração glomerular estimada; RC = remissão completa; RP = remissão parcial; NS = valor de p não significante; NA = não se aplica; NR = não reportado; DP = desvio padrão.

Tabela 14 – Desfechos de segurança reportados nos estudos que analisaram o tacrolimo para o tratamento de Alterações Glomerulares Mínimas

| Evento adversos | Li <i>et al.</i> , 2012 (117) | | Li <i>et al.</i> , 2008 (118) | | Kim <i>et al.</i> , 2012 (119) | | Xu <i>et al.</i> , 2017 (120) | |
|----------------------------|-------------------------------|----|-------------------------------|-----------|--------------------------------|----|-------------------------------|----|
| | TAC | CF | TAC | CPA | TAC | NA | TAC | NA |
| Leucopenia | NR | NR | 0 | 2 (14.3%) | 0 | NA | NR | NA |
| Infecções | NA | NA | 3 (25.0%) | 4 (28.6%) | 0 | NA | 1 | NA |
| Injúrias renais agudas | 2 | 1 | NR | NR | NA | NA | NR | NA |
| Infecção pulmonar | 3 | 3 | NR | NR | NA | NA | NR | NA |
| Náusea | 2 | 3 | NA | NA | NR | NA | NR | NA |
| Vômito | 0 | 2 | NA | NA | NR | NA | NR | NA |
| Diarreia | 0 | 1 | NA | NA | 1 | NA | 3 | NA |
| Intolerância à glicose | 1 | 0 | NA | NA | NR | NA | NR | NA |
| Sintomas gastrointestinais | NA | NA | 2 (16.7%) | 2 (14.3%) | NR | NA | NR | NA |
| Hipertensão | NR | NR | 1 (8.3%) | 0 | 0 | NA | 1 | NA |
| Suspensão/ interrupção | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | NA | 0 | NA |
| Hepatotoxicidade | 1 | 0 | 1 (8.3%) | 4 (28.6%) | 0 | NA | 0 | NA |

Fonte: Autoria própria.

Notas: EA = eventos adversos; TAC = tacrolimo; CF = ciclofosfamida; CPA = ciclosporina; NA = não se aplica; NR = não reportado.

Questão de Pesquisa 5 - Qual a eficácia e a segurança do Rituximabe (RTX) para o tratamento de Glomeruloesclerose Segmentar e Focal (GESF) com recidivas frequentes, resistência aos tratamentos anteriores ou imunossupressão dependente? (Avaliar indicação de uso do RTX)

Questão de Pesquisa 6 - Qual a eficácia e a segurança do micofenolato (sódico e mofetila) para o tratamento de Glomeruloesclerose Segmentar e Focal (GESF) com recidivas frequentes, resistência aos tratamentos anteriores ou imunossupressão dependente?

Questão de Pesquisa 7 - Qual a eficácia e a segurança do tacrolimo (TAC) para o tratamento de Glomeruloesclerose Segmentar e Focal (GESF) com recidivas frequentes, resistência aos tratamentos anteriores ou imunossupressão dependente?

1) Estratégia de busca

MEDLINE via Pubmed:

((("Glomerulosclerosis, Focal Segmental"[Mesh] OR Focal SegmentarGlomerulosclerosis)) AND (((("Tacrolimus"[Mesh] OR tacrolimus)) OR ("Mycophenolic Acid"[Mesh] OR Mycophenolate Mofetil OR Sodium Mycophenolate)) OR ("Rituximab"[Mesh] OR rituximab))

Resultados: 343 referências

Data de acesso: 02/10/2017

EMBASE:

('focal glomerulosclerosis'/exp OR 'focal glomerulosclerosis' OR 'focal segmentarglomerulosclerosis'/exp OR 'focal segmentarglomerulosclerosis') AND (((('rituximab'/exp OR 'rituximab') AND [embase]/lim) OR (('mycophenolate mofetil'/exp OR 'mycophenolate mofetil' OR 'sodium mycophenolate'/exp OR 'sodium mycophenolate') AND [embase]/lim) OR (('tacrolimus'/exp OR 'tacrolimus') AND [embase]/lim))

Resultado: 1197 referências

Data de acesso: 02/10/2017

2) Seleção das evidências

Foram obtidas 1.540 referências pelas estratégias de buscas bases MEDLINE (via PubMed) e Embase. Foram excluídas 269 duplicatas. Dessa forma, 1271 referências foram triadas por título e resumo. Após essa etapa, 1260 referências foram excluídas.

Para a questão de pesquisa 5, cinco estudos foram considerados elegíveis (121-125). Dois estudos (126,127) foram considerados elegíveis para responder à questão de pesquisa 6. Por fim, para responder à questão de pesquisa 7, foram considerados quatro estudos (128-131).

3) Descrição dos estudos e seus resultados

A seguir serão apresentadas as descrições dos estudos e seus resultados para cada questão de pesquisa.

Questão de Pesquisa 5 - Qual a eficácia e a segurança do Rituximabe (RTX) para o tratamento de Glomeruloesclerose Segmentar e Focal (GESF) com recidivas frequentes, resistência aos tratamentos anteriores ou imunossupressão dependente? (Avaliar indicação de uso do RTX)

Tabela 15 – Descrição dos estudos que analisaram o rituximabe para o tratamento de Glomeruloesclerose Segmentar e Focal

| Autor, ano | Desenho do estudo | Objetivo | População | Intervenção | Comparador | Risco de viés |
|---|-----------------------------|---|--|--|------------|---|
| El-Reshaid <i>et al.</i> , 2012 (121) | Série de casos prospectiva | Avaliar o papel do RTX no tratamento de pacientes resistentes à ET e inibidores de calcineurina ou \pm cellcept SN idiopática | Pacientes adultos e pediátricos com SN idiopática resistente com lesões histopatológicas do tipo DLM, GESF e GM; SN resistente a pelo menos 4 meses de tto com ET (1 mg/kg/dia) e refratária (relapso ou dependente) ou resistente aos iCALmonoterapia ou combinado com cellcept; todos os pacientes receberam três doses mensais de citoxano IV (0,75 g / m ²) sem benefício. | RTX (1mg/ml) infusões semanais por 4 semanas (RTX) Subgrupos: RTX DLM, RTX GESF e RTX GM; | NA | Alto (Estudo não randomizado, não comparativo para avaliar eficácia) |
| Rao <i>et al.</i> , 2016 (122) | Série de casos prospectiva | Avaliar a eficácia e segurança do RTX | Pacientes com SN DLM ou GESF e ET-dependentes ou ET- resistentes | RTX 375 mg/m ² semanalmente (máximo de 4 doses; níveis de CD19 < 5/ μ l) (RTX) | NA | Alto (Resumo de congresso, não contém todas as informações para julgamento; estudo não randomizado, não comparativo para avaliar eficácia) |
| Fernandez-Fresnedo <i>et al.</i> , 2009 (123) | Série de casos prospectivos | Reportar o uso de RTX em adultos | Pacientes com GESF primário e SN ET- resistentes e à outros imunodepressores | Pacientes 1 a 5 receberam RTX 375 mg/m ² infusões semanais por 4 semanas; pacientes 6 e 7 receberam 4 infusões consecutivas semanais (375 mg/m ²) na linha de base, seguido de mais 4 infusões aos 12 meses (paciente 6) e mais duas infusões aos 6 meses (paciente 7); paciente 8 recebeu oito infusões consecutivas semanais de 375mg/m ² na linha de base. (RTX) | NA | Alto (Série de casos para avaliar eficácia) |
| Rizzo <i>et al.</i> , 2016 (124) | Série de casos prospectivos | Avaliar a eficácia do RTX | Pacientes com GESF e SN ET- resistentes e iCAL- resistentes | RTX 1g, duas vezes em duas semanas (RTX) | NA | Alto (Série de casos para avaliar eficácia) |
| Ochi <i>et al.</i> , 2012 (125) | Relato de casos | Descrever o tto com RTX em 4 pacientes | Pacientes com GESF que falharam ou demonstraram intolerância com terapia de imunossuppressores padrões | Paciente 1: única infusão de RTX 375 mg/m ² : 500 mg Paciente 2: única infusão de RTX 375 mg/m ² : 500 mg; administrado 4 vezes após relapsos Paciente 3: RTX 375 mg/m ² : 500 mg Paciente 4: única infusão de RTX 375 mg/m ² : 500 mg; administrado 3 vezes após relapsos (RTX) | NA | Alto (Relato de casos para avaliar eficácia) |

Fonte: Autoria própria.

Notas: SN = síndrome nefrótica; GESF = glomeruloesclerose segmentar focal; DLM = doença de lesão mínima; GM = glomerulopatia membranosa; RTX = rituximabe; iCAL = inibidores de calcineurina; ET = esteroides; NA = não se aplica.

Tabela 16 – Características dos pacientes incluídos nos estudos que analisaram o rituximabe para o tratamento de Glomeruloesclerose Segmentar e Focal

| Autor, ano | Intervenção (n) | Controle (n) | Idade, anos Intervenção Média (DP) | Idade, anos Controle Média (DP) | n (%) sexo masculino Intervenção | n (%) sexo masculino Controle | Período de seguimento |
|---|--|--------------|--|---------------------------------------|---|----------------------------------|---|
| El-Reshaid <i>et al.</i> , 2012 (121) | RTX DLM (23 adultos + 9 pediátricos) | NA | Adultos: 22 (4) Pediátricos: 7 (4) | NA | Adultos: 14 (57) Pediátricos: 6 (67) | NA | 12 meses |
| | RTX GESF (16 adultos + 2 pediátricos) | | Adultos: 29 (10) Pediátricos: 4 (1) | | Adultos: 11 (69) Pediátricos: 1 (50) | | |
| | RTX GM (28) | | Adultos: 36 (9) | | Adultos: 16 (61) | | |
| Rao <i>et al.</i> , 2016 (122) | RTX (22) | NA | 22.77 (7.45) | NA | NR | NA | 6 meses |
| Fernandez-Fresnedo <i>et al.</i> , 2009 (123) | RTX (8) | NA | 31 (14) | NA | 7 (88) | NA | 1,6 e 12 meses Após tto: 16.4 meses (DP: 5.1) |
| Rizzo <i>et al.</i> , 2016 (124) | RTX (5) | NA | Idade no diagnóstico: 26.2 (min.- max.: 2- 38) | NA | 5 (100) | NA | Após tto: 18.8 meses (9-29) |
| Ochi <i>et al.</i> , 2012 (125) | RTX (4) | NA | Paciente 1: 25 Paciente 2: 27 Paciente 3: 21 Paciente 4: 26 | NA | 1 (25) | NA | NR |

Fonte: Autoria própria.

Notas: RTX = rituximabe; GESF = glomeruloesclerose segmentar focal; DLM = doença de lesão mínima; GM = glomerulopatia membranosa; RTX = rituximabe; tto = tratamento; DP = desvio padrão; min.-max. = valores mínimos e máximos; NA = não se aplica; NR = não reportado.

Tabela 17 – Desfechos de eficácia reportados nos estudos que analisaram o rituximabe para o tratamento de Glomeruloesclerose Segmentar e Focal

| Autor | Remissão/ Relapso | Valor p | Desfechos bioquímicos relevantes | Valor p | Outros desfechos | Valor p |
|---------------------------------------|--|---------|----------------------------------|---------|---|---------|
| El-Reshaid <i>et al.</i> , 2012 (121) | <p>RC (n) em a) antes do tto com RTX; b) 8 meses após RTX;) 12 meses após RTX RTX DLM: a)24; b) 32; c) 29; RTX GESF: a) 0; b) 0; c) 0; RTX GM: a) 6; b) 24; c) 12</p> <p>RP (n) em a) antes do tto com RTX; b) 8 meses após RTX;) 12 meses após RTX RTX DLM: a)6; b) 0; c) 2; RTX GESF: a)10; b) 17; c) 17; RTX GM: a)10; b) 2; c) 14;</p> <p>Sem resposta (n) em a) antes do tto com RTX; b) 8 meses após RTX;) 12 meses após RTX RTX DLM: a)2; b) 0; c) 1; RTX GESF: a)8; b) 1; c) 1; RTX GM: a)12; b) 2; c) 2;</p> | NR | NR | NR | <p>Tempo de resposta ao RTX RTX DLM: 1° mês RTX GESF: 3° mês (gradualmente) RTX GM: 3° mês (gradualmente)</p> | NR |
| Rao <i>et al.</i> , 2016 (122) | <p>RC e RP: 16 (84.2%) de 19 pacientes</p> <p>RC: 10 (52.6%) de 19 pacientes</p> <p>RP: 6 (31.6%) de 19 pacientes</p> <p>Sem resposta: 3(15.8%) de 19 pacientes</p> <p>Relapso: 1</p> <p>RP e RC em pacientes com SN ET-dependentes versus SN ET-resistente: 100% vs. 62.5%</p> | 0.06 | NR | NR | <p>Doses de RTX: Média acumulada:900 (600-2400) mg</p> <p>Pacientes n(%) que precisaram de dose adicional: 1052.6%</p> <p>Tempo para reconstituição de CD19: 4.7 meses</p> <p>Uso de imunossupressores Basal:16 Aos 6 meses: 1</p> | NR |

Continua

Conclusão

| Autor | Remissão/ Relapso | Valor p | Desfechos bioquímicos relevantes | Valor p | Outros desfechos | Valor p |
|---|--|---------|---|---------|---|---------|
| Fernandez-Fresnedo <i>et al.</i> , 2009 (123) | 2 pacientes de 8 demonstraram uma melhora sustentada após o uso do RTX | NR | <p>Creatinina sérica (mg/dl), basal vs. última visita do seguimento:</p> <p>Paciente 1:1.2 vs.1.4 Paciente 2: 0.9 vs. 1.1 Paciente 3:1.4 vs.1.2 Paciente 4: 0.9 vs.6.5 Paciente 5:0.9 vs.1.9 Paciente 6: 2.3 vs.3.2 Paciente 7: 1.7 vs.1.4 Paciente 8: 1.9 vs.1.0 Todos: 1.4 (DP: 0.5) vs. 2.2 (DP: 1.8)</p> <p>Proteinúria (g/24h), basal vs. última visita do seguimento:</p> <p>Paciente 1:16vs.15.0 Paciente 2: 16.5vs. 15.8 Paciente 3:9.4vs.9.8 Paciente 4: 12.0vs.14.0 Paciente 5:9.8vs.13.3 Paciente 6: 12.7vs.9.0 Paciente 7: 12.9vs.3.2 Paciente 8: 23.0vs.3.9 Todos: 14.0 (DP: 4.4) vs.10.5 (DP:4.9)</p> | NR | <p>Todos os pacientes utilizavam imunossuppressores na linha de base e mantiveram após o uso do RTX</p> <p>Tempo para recuperar células CD20+: 9.7 (2.1)</p> | NR |
| Rizzo <i>et al.</i> , 2016 (124) | RC (excreção de proteína na urina <0.3 g/dia): 1 paciente | NR | <p>Proteinúria (g/24h), basal vs. última visita do seguimento:</p> <p>Paciente 1:3.9 vs.0.15 Paciente 2: 6.2 vs. 12.7 Paciente 3:11 vs.8 Paciente 4: 11 vs.10 Paciente 5:9.4 vs.6.5</p> | NR | NR | NR |
| Ochi <i>et al.</i> , 2012 (125) | <p>Remissão:</p> <p>Paciente 1:Não Paciente 2: Sim Paciente 3:Não Paciente 4: Sim</p> <p>Relapso</p> <p>Antes de RTX vs. depois de RTX</p> <p>Paciente 1:0 vs.0 Paciente 2: 6 vs. 1.5 Paciente 3:0 vs.0 Paciente 4: 3 vs.0.5</p> | NR | NR | NR | <p>Uso de prednisolona (mg/dia)</p> <p>Paciente 1:5 vs.0.1 Paciente 2: 20 vs. 9 Paciente 3: 20 vs. 30 Paciente 4: 29 vs.19</p> | NR |

Fonte: Autoria própria.

Notas: RTX = rituximabe; RC = remissão completa; RP = remissão parcial; GESF = glomeruloesclerose segmentar focal; DLM = doença de lesão mínima; GM = glomerulopatia membranosa; eGFR = taxa de filtração glomerular estimada; DP = desvio padrão; NA = não se aplica; NR = não reportado.

Tabela 18 – Desfechos de segurança reportados nos estudos que analisaram o rituximabe para o tratamento de Glomeruloesclerose Segmentar e Focal

| Evento adversos | El-Reshaid <i>et al.</i> , 2012 (121) | | Rao <i>et al.</i> , 2016 (122) | | Fernandez-Fresnedo <i>et al.</i> , 2009 (123) | | Rizzo <i>et al.</i> , 2016 (124) | | Ochi <i>et al.</i> , 2012 (125) | | |
|-------------------------------------|---------------------------------------|-----|--------------------------------|-----|---|-----|----------------------------------|-----|---------------------------------|-----|----|
| | Grupo | RTX | NA | RTX | NA | RTX | NA | RTX | NA | RTX | NA |
| Infecções Respiratória | | NR | NA | 1 | NA | NR | NA | 0 | NA | NR | NA |
| Reações às infusões | | 5 | NA | 3 | NA | NR | NA | 0 | NA | NR | NA |
| EA não sérios | | 3 | NA | NR | NA | NR | NA | 0 | NA | NR | NA |
| Interrupção/suspensão do tratamento | | 5 | NA | 1 | NA | NR | NA | 0 | NA | NR | NA |

Fonte: Autoria própria.

Notas: RXT = rituximabe; EA = eventos adversos; NA = não se aplica; NR = não reportado.

Questão de Pesquisa 6 - Qual a eficácia e a segurança do micofenolato (sódico e mofetila) para o tratamento de Glomeruloesclerose Segmentar e Focal (GESF) com recidivas frequentes, resistência aos tratamentos anteriores ou imunossupressão dependente?

Tabela 19 – Descrição do estudo que analisaram o micofenolato de mofetila para o tratamento de Glomeruloesclerose Segmentar e Focal

| Autor, ano | Desenho do estudo | Objetivo | População | Intervenção | Comparador | Risco de viés |
|-------------------------------------|------------------------------|---|--|---|------------|--|
| Dimkovic <i>et al.</i> , 2009 (126) | Série de casos prospectiva | Determinar a eficácia e segurança do MMF como terapia de resgate | GESF, GM, GNMP,GNMSP e DLM; pacientes que não atingiram remissão com imunossupressores, ET- dependentes ou ET-resistentes; todos pacientes haviam recebido ET e CF no passado | 500 mg de MMF 2 vezes por dia nas primeiras 2 semanas, no total 1500 mg MMF nas próximas duas semanas e então 1000 mg 2x ao dia; pacientes com falência renal crônica dose máxima de 1500 mg + ET de baixa dose (MMF) | NA | Alto (Estudo não randomizado, não comparativo para avaliar eficácia) |
| Choi <i>et al.</i> , 2002 (127) | Série de casos retrospectiva | Avaliamos o uso de MMF para tto empírico de glomerulopatias primárias | GESF, DML, GNMP, NIgA, GN;pacientes que não atingiram remissão com imunossupressores, ET- dependentes ou ET-resistentes; que receberam MMF por pelo menos 3 meses como tto primária ou adjuvante | A maioria dos pacientes receberam MMF inicial de 0.5-0.75g BID e avançou conforme apropriado ou como tolerado para 0.5g TID ou 1.0g BID, 1 paciente recebeu 1.5g BID + ET (MMF) | NA | Alto (Série de casos para avaliar eficácia) |

Fonte: Autoria própria.

Notas: MMF = micofenolato de mofetila; ET = esteroides; CF = ciclofosfamida; GESF = glomeruloesclerose segmentar focal; GM = glomerulopatia membranosa; GNMP = glomerulonefrite membranoproliferativa; GNMSP = glomerulonefrite mesangioproliferativa; NIgA = nefropatia por IgA; DLM = doença de lesão mínima; tto = tratamento; NA = não se aplica.

Tabela 20 – Características dos pacientes incluídos nos estudos que analisaram o micofenolato de mofetila para o tratamento de Glomeruloesclerose Segmentar e Focal

| Autor, ano | Intervenção (n) | Controle (n) | Causas da SN | Idade Intervenção (anos), média (DP) | n (%) sexo masculino Intervenção | Medicamentos utilizados anteriormente ou concomitante ao MMF (n pacientes) | Período de seguimento |
|-------------------------------------|-----------------|--------------|--|--------------------------------------|----------------------------------|--|-----------------------|
| Dimkovic <i>et al.</i> , 2009 (126) | MMF (51) | NA | GM (n = 12), GNMP(n = 15), GNMSP (n = 10), GESF (n = 13) e DLM (n =1); | 41.2(13.6) | 30 (59) | Medicamentos utilizados anteriormente * ET:51; CF: 17 AZA: 5; CPA: 6 | 12 meses |
| Choi <i>et al.</i> , 2002 (127) | MMF (46) | NA | GESF (n:18; 39.1%); DML (n:7; 15.2%);GNMP (n:17; 37%);NlgA (n: 3) / GN (n:1): 4 (8.7%) | 45.5 (16.4) | 28 (61) | Medicamentos concomitante ET:31; CF: 1 AZA: 1; CPA: 5 | 6 meses |

Fonte: Autoria própria.

Notas: MMF = micofenolato de mofetila; GM = glomerulopatia membranosa; GNMP = glomerulonefrite membranoproliferativa; GNMSP = glomerulonefrite mesangioproliferativa GESF = glomeruloesclerose segmentar focal;

NlgA = nefropatia por IgA; DLM = doença de lesão mínima; tto = tratamento; DP = desvio padrão.

*Suspensão antes do início do tto com MMF.

Tabela 21 – Desfechos de eficácia reportados nos estudos que analisaram o micofenolato de mofetil para o tratamento de Glomeruloesclerose Segmentar e Focal

| Autor | Remissão/ Relapso | Valor p | Desfechos bioquímicos relevantes | Valor p | Outros desfechos | Valor p |
|---|---|---------|---|--------------------------------------|--|--------------------------------|
| Dimkovic <i>et al.</i> , 2009 (126) | 33 (47%) daqueles que completaram o estudo responderam a terapia: RC: 14 RP: 20 | | UPCR _{basal} vs. 12 meses nos subgrupos, mediana (IQ): Geral: 3.72 (2.13–6.48) vs. 0.84 (0.42–2.01) GM: 3.52 (2.61–5.08) vs. 1.52 (0.06–1.78) GNMP: 4.31 (1.59–6.53) vs. 1.03 (0.45–3.54) | <0.001 | Dose de ET (mg/d), mediana (IQ): Antes de MMF vs. depois de MMF 20 mg (120–25) vs. 15 mg (10–20) | < 0.001 |
| | RC nos subgrupos: GESF: 3 de 13 GM: 4 de 11 GNMP: 3 de 13 GNMSP: 3 de 9 | | GNMSP: 4.97 (1.14–10.28) vs. 0.51 (0.34–0.94) GESF: 3.26 (1.52–7.92) vs. 0.86 (0.45–2.07) | | Dose de MMF durante o estudo, mediana (IQ): Baseline: 1,000 mg (1,000–1,500) Aos 12 meses: 2,000 mg (1,500–2,000) | < 0.001 |
| | RP nos subgrupos: GESF: 5 de 13 GM: 5 de 11 GNMP: 5 de 13 GNMSP: 4 de 9 DML:1 | | Proteinúria (g/24h), mediana (IQ): Baseline:4.9 (2.9–8.4) Aos 3 meses:3.0 (1.69–4.8) Aos 6 meses:1.8 (0.49–3.62) Aos 9 meses:1.07 (0.4–3.22) Aos 12 meses:1.28 (0.5–2.9) | 0.000 basal vs. 12 meses | Taxa de sedimentação de eritrócitos, mediana (IQ): Baseline:39 (16.0–58.3) Aos 3 meses:32 (10.0–53.5) Aos 6 meses: 27 (15.7–51.2) Aos 9 meses:20 (10.0–37.3) Aos 12 meses:17 (8.0–40.5) | 0.000 basal vs. 12 meses |
| | Não atingiu remissão nos subgrupos: GESF: 2 de 13 GM: 2 de 11 GNMP: 1 de 13 GNMSP: 1 de 9 | | Proteinúria nos subgrupos basal vs. 12 meses: GESF: 5.1 (2.7–8.9) vs. 1.9 (0.56–3.05) GM: 4.7 (3.12–6.57) vs. 1.4 (0.11–2.7) GNMP: 5.3 (3.19–8.6) vs. 1.92 (0.5–4.2) GNMSP: 7.03 (1.6–12.23) vs. 0.76 (0.45–1.34) | <0.001 <0.001 <0.001 <0.001 | Pressão Arterial Sistólica, média (DP): Baseline:135.3 (17.8) Aos 3 meses:130.5 (14.4) Aos 6 meses: 132.1 (15.5) Aos 9 meses:131.2 (14.5) Aos 12 meses:129.5 (14.4) | 0.018 basal vs. 12 meses |
| | Preditores de RC: Idade RR: 0.94 (IC 95%: 0.88–0.99) | 0.036 | ProteinúriaAUC, entre basal e 3 meses vs. AUC entre 9 e 12 meses, média (DP): Geral: 4.99 (3.46) vs. 2.16 (2.46) GESF: 4.44 (2.73) vs. 2.51 (3.05) | <0.001 <0.001 | | |
| | Preditores de RP: Idade RR: 0.95 (IC 95%: 0.91–0.99) | 0.047 | GM:3.79 (1.25) vs. 1.67 (1.61) GNMP: 5.38 (4.3) vs. 2.76 (2.47) GNMSP: 4.40 (3.25) vs. 1.52 (2.57) | 0.000 basal vs. 12 meses | | |

Continua

Continuação

| Autor | Remissão/ Relapso | Valor p | Desfechos bioquímicos relevantes | Valor p | Outros desfechos | Valor p |
|-------|-------------------|---------|---|--------------------------------|------------------|---------|
| | | | Proteínas totais (g/l), média (DP): Baseline:54.1 (9.10) Aos 3 meses:58.4 (9.4) Aos 6 meses:59.2 (8.9) Aos 9 meses:61.2 (7.2) Aos 12 meses:62.3 (9.4) | | | |
| | | | Albumina (g/l), média (DP): Baseline:30.8 (7.8) Aos 3 meses:33.8 (7.6) Aos 6 meses:36.3 (8.1) Aos 9 meses:37.5 (8.0) Aos 12 meses:37.8 (8.2) | 0.000 basal vs. 12 meses | | |
| | | | Colesterol (g/l), média (DP): Baseline:9.2 (3.0) Aos 3 meses:8.4 (2.8) Aos 6 meses:7.6 (2.4) Aos 9 meses:6.9 (1.9) Aos 12 meses:7.1 (2.3) | 0.000 basal vs. 12 meses | | |
| | | | eGFR (ml/min) basal e 12 meses nos subgrupos, média (DP): Geral: 62.1 (31.8) vs. 65.3 (31.8) GESF: 56.2 (33.2) vs. 70.7 (39.6) GM: 55.5 (21.1) vs. 62.2 (19.6) GNMP: 64.7 (40.5) vs. 59.9 (34.4) GNMSP: 71.6 (26.3) vs. 69.1 (32.2) | NS | | |

Continua

Conclusão

| Autor | Remissão/ Relapso | Valor p | Desfechos bioquímicos relevantes | Valor p | Outros desfechos | Valor p |
|---------------------------------|--|---------|--|--|---|---------|
| Choi <i>et al.</i> , 2002 (127) | <p>RC: Geral: 7 (15.6%) de 46; média de redução de proteína de 98%</p> <p>DLM: 3 de 5 pacientes inicialmente nefróticos, sendo que 1 paciente sofreu 2 relapsos GESF: 2 GM: 2</p> <p>RP: 17 (37.8%) de 46; média de redução de proteína de 74% GESF: 6 GM: 8</p> <p>NIgA: 1 (sofreu relapso depois) GNMP: 1</p> <p>Não atingiu remissão (aumento de proteinúria): Geral: 5 (11%) GESF: 2 (11.1%) GM: 2</p> | | <p>UPCR pré vs. pós MMF, mediana (min.-máx.): Geral: 4.7 (<0.1, 20.3) vs. 1.1 (<0.1, 14.3) GESF: 2.7 (0.1, 20.3) vs. 0.8 (0.1, 8.2) DLM: 4.6 (0.1, 6.0) vs. 0.1 (0.1, 5.8) GM: 7.3 (0.1, 18.5) vs. 1.5 (0.1, 14.3)</p> <p>Albumina sérica (g/l), pré vs. pós MMF, mediana (min.-máx.): Geral (n:39): 3.4 (1.4, 4.6) vs. 4.1 (1.7, 4.8) GESF: 3.7 (1.4, 4.6) vs. 4.2 (2.7, 4.8) DLM: 3.5 (1.4, 4.6) vs. 4.2 (1.7, 4.6) GM: 2.95 (2.10, 4.50) vs. 3.6 (2.2, 4.6)</p> <p>Creatinina sérica mg/dL, pré vs. pós MMF, média (DP): Geral: 1.8 (1.2) vs. 1.8 (1.4) GESF: 2.3 (1.5) vs. 2.5 (1.9) DLM: 1.07 (0.35) vs. 1.0 (0.3) GM: 1.5 (0.8) vs. 1.3 (0.7)</p> <p>Colesterol sérico (mg/dl), mediana (min.-máx.): Geral (n:29): 275 (168, 795) vs. 218 (140,309)</p> <p>GFRml/min/1.73 m² Geral: 59.4 (11.4, 191.0) vs. 67.3 (10.3, 191.0)</p> | <p><0.001 0.001 0.05 0.001</p> <p><0.001</p> <p>0.01 NS 0.006</p> <p>NS NS NS 0.03</p> <p><0.001</p> <p>0.032</p> | <p>Dose de MMF (g/d), mediana (min.-máx.): 2 (0.75, 3.00)</p> <p>Duração da tto com MMF mediana (min.-máx.): 8 meses (3, 26)</p> <p>Uso de</p> <p>Mudança mediana (min.-máx.) na pressão arterial: - 5.3 (-32, 19.3) mm Hg</p> <p>GERAL: 16 dos 31 (51,6%) pacientes inicialmente nefróticos melhoraram a o limite de proteinúria para não nefrótico no final do estudo</p> <p>4 dos 23 (17,4%) pacientes inicialmente com insuficiência renal foram resolvidas</p> <p>7 de 46 (15,2%) tiveram suspenso o IECA/BRAS, sendo que 28 (60,9%) continuaram a mesma dose e 11 (23,9%) aumentaram a dose</p> <p>GESF: 12 pacientes com insuficiência renal inicial: 1 foi resolvido; 2 experienciaram uma melhora da função renal; em 3 a função renal continuou deteriorada; outros 7 pacientes a função renal estabilizaram em 4-12 meses; De 17 pacientes recebendo IECA/BRAS, 4 aumentaram a dose; 7 continuaram a mesma dose e 6 diminuíram a dose De 12 pacientes recebendo ET, em 8 foram retirados o ET sem relapso; 1 paciente teve relapso e os ET foram retomados; 3 continuaram com baixa dose 3 pacientes CF-dependentes e 1 paciente AZA-dependente não necessitou utilizá-los mais.</p> | 0.008 |

Fonte: Autoria própria.

Notas: MMF = micofenolato de mofetila; ET = esteroides; CF = ciclofosfamida; AZA = azatioprina; IECA = inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRAS = bloqueadores dos receptores da angiotensina II; RC = remissão completa; RP = remissão parcial; UPCR = relação proteína/ creatinina; AUC = área sob a curva; eGFR = taxa de filtração glomerular estimada; GM = glomerulopatia membranosa; GNMP = glomerulonefrite membranoproliferativa;

GNMSP = glomerulonefrite mesangioproliferativa; GESF = glomeruloesclerose segmentar focal; DLM = doença de lesão mínima; tto = tratamento; RR = risco relativo; IQ = intervalo interquartil; DP = desvio padrão; min.-máx. = valores mínimo e máximo; IC95% = intervalo de confiança de 95%; NS = estatisticamente não significante; NR = não reportado.

Tabela 22– Desfechos de segurança reportados nos estudos que analisaram o micofenolato de mofetila para o tratamento de Glomeruloesclerose Segmentar e Focal

| Evento adversos | Dimkovic <i>et al.</i> , 2009 (126) | Choi <i>et al.</i> , 2002 (127) |
|----------------------|-------------------------------------|---------------------------------|
| Grupo | MMF | MMF |
| Leucopenia | NR | 2 |
| EA gastrointestinais | Frequente, mas valores NR | Frequente, mas valores NR |
| EA sérios | NR | 1 (linfoma) |
| Suspensão do tto | 3 | 5 |
| Morte | 1 | NR |

Fonte: Autoria própria.

Notas: EA = eventos adversos; MMF = micofenolato de mofetila; NR = não reportado.

Questão de Pesquisa 7 - Qual a eficácia e a segurança do tacrolimo (TAC) para o tratamento de Glomeruloesclerose Segmentar e Focal (GESF) com recidivas frequentes, resistência aos tratamentos anteriores ou imunossupressão dependente?

Tabela 23 – Descrição dos estudos que analisaram o tacrolimo para o tratamento de Glomeruloesclerose Segmentar e Focal

| Autor, ano | Desenho do estudo | Objetivo | População | Intervenção | Comparador | Risco de viés |
|---|----------------------------|---|--|---|--|---|
| Ren <i>et al.</i> , 2013 (128) | ECR, aberto | Comparar a eficácia do TAC e CF | GESF; adultos (>18-75 anos) ET- resistentes (não atingiu remissão após 12 semanas de 1,0 mg/kg /dia de ET ¹) ou ET-dependentes (relapso com dose máxima) | TAC (0.01 mg/kg/d) + ET ¹ 0.5 mg/kg/dia; dose foi ajustada atingir níveis entre 5 e 10 ng / ml. Após 8 semanas de tto, diminuiu-se 5 mg de ET ¹ a cada 2 semanas até atingir 15 mg/dia e mantida durante 8 semanas para retirada gradual (TAC) | CF (0.5-0.75 g/m ²) + ET ¹ 0.8 mg/kg/dia (CF) | Alto Métodos de randomização e sigilo de alocação não reportados, não foi utilizado método de correção das perdas de seguimento. |
| Fan <i>et al.</i> , 2013 (129) | Série de casos prospectiva | Analisar a eficácia e segurança do TAC | GESF; DLM; GNMSP; NlgA;GNMP; adultos (>18-65 anos) ET- resistentes (falha de resposta após 8 semanas de 1,0 mg/kg /dia de ET ¹ durante 16 semanas | TAC (0.05-0.1 mg/kg/d) dividido em duas doses de 12/12h e a dose foi titulada para atingir concentrações sanguíneas de 5-10 ng / ml durante os primeiros 6 meses e, em seguida, reduzida para atingir níveis de 4-6 ng / ml nos subsequentes 6 meses. + ET ¹ (TAC) | NA | Alto (Série de casos para avaliar eficácia) |
| Ramachandran <i>et al.</i> , 2014 (130) | Série de casos prospectiva | Analisar a eficácia e segurança do TAC | GESF; adultos (>18-60 anos) ET- resistentes | TAC (0.01 mg/kg/d) até atingir níveis entre 5 e 10 ng/ml + ET reduzidos para 0.05 mg/kg/d ao longo de 4- 6 semanas (TAC) | NA | Alto (Série de casos para avaliar eficácia) |
| Li <i>et al.</i> , 2009 (131) | Série de casos prospectiva | Reportar o uso de TAC em pacientes que não responderam à CF | GESF; DLM; GNMSP; pacientes (>16 anos) ET-resistentes (não atingiu remissão após 3 meses de 1,0 mg/kg /dia de ET ¹) que não responderam à CF com uma dose total de pelo menos 6g | TAC (0.05-0.1 mg/kg/d) dividido em duas doses de 12/12h; dose foi ajustada até atingir concentrações sanguíneas de 5-10 ng / ml + ET ¹ inicial a 0,5 mg/kg/d e mantida durante 8 a 12 semanas de acordo com a resposta. Após, a dose de ET ¹ foi reduzida em 5 mg a cada 2 semanas a 20 mg em dias alternados e mantidos por 8 semanas, seguido de redução de 8 a 16 semanas até a retirada completa. (TAC) | NA | Alto (Estudo não comparativo, amostra pequena para avaliar eficácia) |

Fonte: Autoria própria.

Notas: TAC = tacrolimo; CF = ciclofosfamida; ET = esteroides; ET1 = prednisona; GM = glomerulopatia membranosa; GNMP = glomerulonefrite membranoproliferativa; GNMSP = glomerulonefrite mesangioproliferativa; GESF = glomeruloesclerose segmentar focal; NlgA = nefropatia por IgA; DLM = doença de lesão mínima; ECR = ensaio clínico randomizado; tto = tratamento; NA = não se aplica.

Tabela 24 – Características dos pacientes incluídos nos estudos que analisaram o tacrolimo para o tratamento de Glomeruloesclerose Segmentar e Focal

| Autor, ano | Intervenção (n) | Controle (n) | Causas da SN | Idade Intervenção Média (DP) | Idade Controle Média (DP) | n (%) sexo masculino Intervenção | n (%) sexo masculino Controle | Período de estudo |
|---|-----------------|--------------|---|------------------------------|---------------------------|----------------------------------|-------------------------------|--|
| Ren <i>et al.</i> , 2013 (128) | TAC (15) | CF (18) | GESF (100%) | 32 (83) | 31 (83) | 11 (73) | 13 (72) | 12 meses |
| Fan <i>et al.</i> , 2013 (129) | TAC (24) | NA | GESF: 7 (29.2%) DLM: 8 (33.3%) GNMSP: 6 (25.0%) NlgA: 2 (8.3%) GNMP: 1 (4.2%) | 28.2 (12.4) | NA | 16 (67) | NA | Tto: 6 meses Após tto: 6 meses |
| Ramachandran <i>et al.</i> , 2014 (130) | TAC (44) | NA | GESF (100%); Variações de GESF: NOS: 33 (75%); CEL: 8 (18,1%); TIP: 3 (6,8%) | 25.1 (8.2) | NA | 33 (75) | NA | 76.64 semanas (16.86) Tto: 48 semanas Após tto: 12 semanas |
| Li <i>et al.</i> , 2009 (131) | TAC (19) | NA | GESF: 8 DLM: 6 GNMSP: 5 | 27.1 (9.4) | NA | 13 (68) | NA | Tto: pelo menos 24 semanas Total: 37.6 meses (13.4) |

Fonte: Autoria própria.

Notas: TAC = tacrolimo; CF = ciclofosfamida; GM = glomerulopatia membranosa; GNMP = glomerulonefrite membranoproliferativa; GNMSP = glomerulonefrite mesangioproliferativa; GESF = glomeruloesclerose segmentar focal; NlgA = nefropatia por IgA; DLM = doença de lesão mínima; tto = tratamento; NOS = variações sem especificação; TIP = forma com lesão no polo urinário; CEL = variante celular; DP = desvio padrão; min-max = mínimo e máximo; NA = não se aplica.

Tabela 25 – Desfechos de eficácia reportados nos estudos que analisaram o tacrolimopara o tratamento de Glomeruloesclerose Segmentar e Focal

| Autor | Grupos de comparação | Remissão/ relapso | Valor p | Desfechos bioquímicos relevantes | Valor p | Outros desfechos | Valor p |
|--------------------------------|----------------------|--|---------|--|---|--|---------|
| Ren <i>et al.</i> , 2013 (128) | TAC vs. CF | <p>RC+ RP, n (%), TAC vs. CF: Aos 6 meses:10 (66.7) vs.10 (55.6) Aos 12 meses:11 (73.3) vs. 12 (66.7)</p> <p>RC, n (%), TAC vs. CF: Aos 6 meses: 7 (46.7) vs. 7 (38.9) Aos 12 meses:6 (40.0) vs.9 (50.0)</p> <p>RP, n (%), TAC vs. CF: Aos 6 meses:3 (20.0) vs. 3 (16.7) Aos 12 meses:5 (33.3) vs. 3 (16.7)</p> <p>Sem resposta, TAC vs. CF: Aos 6 meses:5 (33.3) vs. 8 (44.4) Aos 12 meses:4 (26.7) vs. 6 (33.3)</p> <p>Relapso, n (%), TAC vs. CF: 26.7% vs. 27.8%</p> | NS | <p>Creatinina sérica ($\mu\text{mol/l}$), média (DP), basal vs. 6 meses vs. 12 meses TAC: 86 (7) vs.89.7 (7.8) ¥ vs. 94.4 (11.8) ¥ CF:114 (13) vs. 101.5 (12.1) vs.103.7 (10.9)</p> <p>Proteinúria (g/dia), mediana (min-máx) ou média (DP) Basal vs. 6 meses vs. 12 meses TAC: 4.1 (0.5) vs. 0.72 (0.08–3.06) *, ¥ vs. 0.11 (0.06–1.28) *, ¥ CF:3.7 (0.5) vs. 0.79 (0–3.48) * vs. 0.16 (0.05–4.45) *</p> <p>Albumina sérica (g/l, mediana (min-máx) ou média (DP), Basal vs. 6 meses vs. 12 meses TAC: 25 (2) vs. 39.7 (0.9) *¥ vs. 38 (9–45) *¥ CF:24 (2) vs. 37.5 (1.8) * vs.38 (9–45) *</p> | <p>¥ NS TAC vs. CS * <0.05 vs. basal</p> | Dose inicial e concentração de TAC após 2 semanas, média (DP): 0.089 (0.004) mg/kg/dia; 8.7 (0.5) ng/ml | NR |

Continua

Continuação

| Autor | Grupos de comparação | Remissão/ relapso | Valor p | Desfechos bioquímicos relevantes | Valor p | Outros desfechos | Valor p |
|--|-----------------------|---|---------|----------------------------------|---------|--|---------|
| Fan <i>et al.</i> , 2013(129) | TAC (Não comparativo) | RC Geral, n (%): Aos 6 meses: 14 (58.3%) Aos 12 meses: 11 (45.8%) | | | | | |
| | | RP Geral, n (%): Aos 6 meses: 4 (16.7) Tempo para atingir RC, média (DP): 80.0 dias (46.4) Aos 12 meses: 5 (20.8) | | | NS | | |
| | | RC+ RP Geral, n (%): Aos 6 meses: 18 (75.0) Aos 12 meses: 16 (66.7) | | | NS | | |
| | | Relapso Geral, n (%): Aos 12 meses: 2 (8.3) | | | <0.001 | Nível efetivo de TAC (ng / ml, média ± DP): Aos 6 meses: 7.1 ± 3.4 Aos 12 meses: 5.6 ± 1.8 | |
| | | RC + RP por subgrupo, n: GESF: 6; DLM: 6; GNMSP: 4; NigA: 2; GNMP: 0 | NS | | <0.001 | Dose eficaz de TAC (mg / dia, média ± DP) Aos 6 meses: 5.0 ± 1.3 Aos 12 meses: 3.5 ± 1.4 | |
| | | RC por subgrupo, n: GESF: 3; DLM: 6; GNMSP: 3; NigA: 2; GNMP: 0 | NS | | <0.001 | | |
| RP por subgrupo, n: GESF: 3; DLM: 0; GNMSP: 1; NigA: 0 GNMP: 0 | NS | | | | | | |
| Relapso por subgrupo, n: GESF: 1; DLM: 0; GNMSP: 1; NigA: 0 GNMP: 0 | NS | | | | | | |

Continua

Continuação

| Autor | Grupos de comparação | Remissão/ relapso | Valor p | Desfechos bioquímicos relevantes | Valor p | Outros desfechos | Valor p |
|---|-----------------------|---|---------|---|--------------------|------------------|---------|
| Ramachandran <i>et al.</i> , 2014 (130) | TAC (Não comparativo) | <p>RC + RPGeral, n (%): 23 (52.2%)</p> <p>RCGeral, n (%): 17 (38.6%)</p> <p>RP Geral, n (%): 6 (13.6%)</p> <p>Tempo para remissão, média (DP): 15.28 (6)</p> <p>Relapsos, n (%): Durante a redução: 5 (21.7%) Após tto: 7 (30.4%)</p> <p>Variações de GESF, TAC sensitivo vs. TAC resistente: GESF NOS: 18 (54.5%) vs. 15 (45.4%) GESF CEL: 3 (37.5%) vs. 5 (62.5%) GESF TIP: 2 (66.7%) vs. 1 (33%)</p> | NR | <p>Creatinina sérica (mg/l), média (DP), basal vs. 24 semanas vs. 48 semanas Geral: 0.89 (0.15) vs. 1.18 (0.60) * vs. 0.95 (0.17) *</p> <p>TAC sensitivo: 0.90 (0.17) vs. 0.94 (0.19) * vs. 0.95 (0.17) *</p> <p>TAC resistente: 0.87 (0.13) vs. 1.43 (0.78) *</p> <p>eGFR (ml/min/ 1.73 m²), média (DP), basal vs. 24 semanas vs. 48 semanas Geral: 101.6 (24.40) vs. 84.22 (29.43) * vs. 91.87 (21.63) *</p> <p>TAC sensitivo: 98.42 ± 22.37 vs. 94.33 (22.27) vs. 91.87 (21.63)</p> <p>TAC resistente: 105.1 (21.56) vs. 73.15 (32.71) *</p> <p>Albumina sérica (g/l), média (DP), basal vs. 24 semanas vs. 48 semanas Geral: 2.25 (0.83) vs. 3.01 (1.04) * vs. 4.04 (0.34) *</p> <p>TAC sensitivo: 2.28 (0.81) vs. 3.88 (0.43) * vs. 4.04 (0.34) *</p> <p>TAC resistente: 2.21 (0.86) vs. 2.04 (0.53)</p> <p>Proteinúria (g/dia), média (DP), basal vs. 24 semanas vs. 48 semanas Geral: 4.57 (3.60) vs. 2.67 (3.11) * vs. 0.52 (0.50) *</p> <p>TAC sensitivo: 4.57 (4.16) vs. 1.05 (1) * vs. 0.52 (0.50) *</p> <p>TAC resistente: 4.57 (2.98) vs. 4.43 (3.66)</p> | * < 0.05 vs. basal | NR | NR |

Continua

Conclusão

| Autor | Grupos de comparação | Remissão/ relapso | Valor p | Desfechos bioquímicos relevantes | Valor p | Outros desfechos | Valor p |
|------------------------------|-----------------------|---|----------------------------|--|-------------------|--|---------|
| Li <i>et al.</i> , 2009(131) | TAC (Não comparativo) | <p>RC, n (%): Geral:11 (64.7) GESF: 3 (42.9) DLM: 5 (100) GNMSP: 3 (60)</p> <p>RP, n (%): Geral:3 (17.6) GESF: 1 (14.3) DLM: 0 (0) GNMSP: 2 (40)</p> <p>Sem resposta, n (%): Geral:3 (17.6) GESF: 3 (42.9) DLM: 0 (0) GNMSP: 0 (0)</p> <p>Tempo para remissão, semanas, média (DP): Geral: RC:5.6 (1.4); RP:8.0 (5.1) GESF: 5.8 (1.3) DLM: 4.4 (0.9) GNMSP: 5.2 (2.3)</p> <p>Relapsos, n: Geral:5 GESF: 1 DLM: 2 GNMSP: 2</p> <p>Tempo médio (DP) para relapso: 37.6 meses (13.4)</p> | 0.05 GESF vs. DLM | <p>Proteinúria (g/dia), mediana (IQ) basal vs. 24 semanas vs. 48 semanas Geral:6.7 (4.5-12.9) vs. 0.2 (0.1-6.3) * vs.0.2 (0.1-6.7) *</p> <p>GESF: 7.0 (4.5-8.5) vs. 0.9 (0.1-6.3) vs. 1.4 (0.1-6.7)</p> <p>DLM: 6.4 (5.4-6.8) vs. 0.1 (0.1-0.2) vs. 0.1 (0.1-0.2)</p> <p>GNMSP: 7.5 (5.3-12.9) vs.0.2 (0.1-1.8) vs. 0.1 (0.1-2.3)</p> <p>Albumina sérica (g/l), mediana (IQ) basal vs. 24 semanas vs. 48 semanas Geral:17.5 (7.4, 26.3) vs. 42.4 (8.7, 48.1) * vs. 42.4 (15.4, 45.6) *</p> | *<0.001 vs. basal | <p>Dose média (DP) de TAC (mg/kg/d): Nas primeiras 24 semanas: 0,06 (0,01) Nas 24 seguintes: 0,04 (0,01)</p> | NR |

Fonte: Autoria própria.

Notas: TAC = tacrolimo; CF = ciclofosfamida; GM = glomerulopatia membranosa; GNMP = glomerulonefrite membranoproliferativa; GNMSP = glomerulonefrite mesangioproliferativa; GESF = glomeruloesclerose segmentar e focal; NlgA = nefropatia por IgA; DLM = doença de lesão mínima; tto = tratamento; NOS = variações sem especificação; TIP = forma com lesão no polo urinário; CEL = variante celular; IQ = intervalo interquartil; IC 95% = intervalo de confiança de 95%; DP = desvio padrão; min.-máx. = valores mínimo e máximo; NS = estatisticamente não significativo; NR = não reportado; NA = não se aplica.

Tabela 26 – Desfechos de segurança reportados nos estudos que analisaram o tacrolimo para o tratamento de Glomeruloesclerose Segmentar e Focal

| Evento adversos | Fan <i>et al.</i> , 2013 (129) | | Ren <i>et al.</i> , 2013 (128) | | Ramachandran <i>et al.</i> , 2014 (130) | | Li <i>et al.</i> , 2009 (131) | | |
|---|--------------------------------|------------|--------------------------------|------------|---|------------|-------------------------------|--|----|
| | Grupo | TAC, n (%) | NA | TAC, n (%) | CF, n (%) | TAC, n (%) | NA | TAC, n | NA |
| Tremor nas mãos | | 2 (8.3) | NA | NR | NR | 5 (11.3%) | NA | NR | NA |
| Nefrototoxicidade reversível aguda | | 3 (12.5) | NA | NR | NR | 9 (20.4%) | NA | 1 | NA |
| 1 ou + EA | | NR | NA | NR | NR | 29 (65.9%) | NA | Geral:9 (47.4) GESF: 5 (62.5) DLM: 2 (33.3) GNMSP: 2 (40.0) | NA |
| Nefrototoxicidade persistente | | 1 (4.2) | NA | NR | NR | 2 (04.5%) | NA | NR | NA |
| Hepatotoxicidade | | NR | NA | NR | NR | NR | NA | 2 | NA |
| Diarreia | | 3 (12.5) | NA | NR | NR | 10 (22.7%) | NA | 1 | NA |
| Náusea/vômito | | NR | NA | 0 | 2 (11.1%) | 1 (2.2%) | NA | 1 | NA |
| Palpitação | | 1 (4.2) | NA | NR | NR | NR | NA | NR | NA |
| Infecção | | NR | NA | 2 (13.3%)* | 9 (50.0%) | 19 (43.1%) | NA | 4 | NA |
| Pneumonia | | 1 (4.2) | NA | NR | NR | NR | NA | 2 | NA |
| Infecção respiratória superior | | 2 (8.3) | NA | 0 | 2 | NR | NA | NR | NA |
| Infecção trato urinário | | 1 (4.2) | NA | 0 | 4 | NR | NA | 2 | NA |
| Sepse | | NR | NA | 1 | 0 | NR | NA | NR | NA |
| Pulmão | | NR | NA | 1 | 2 | NR | NA | NR | NA |
| Herpes Zoster | | NR | NA | 0 | 1 | NR | NA | NR | NA |
| Glicose elevada | | NR | NA | 4 (26.7%)* | 0 | 2 (04.5%) | NA | NR | NA |
| Diabetes Mellitus | | NR | NA | NR | NA | 8 (18.0%) | NA | 1 | NA |
| Perfil lipídico com deficiência | | NR | NA | NR | NA | 4 (09%) | NA | NR | NA |
| Novo início / piora de hipertensão preexistente | | NR | NA | NR | NA | 9 (20.4%) | NA | 5 | NA |
| Suspensão do tto | | 4 (14.8) | NA | 1 | 0 | 0 | NA | 1 | NA |

Fonte: Autoria própria.

Notas: TAC = tacrolimo; CF = ciclofosfamida; EA = eventos adversos; NA = não se aplica; NR = não reportado.

*p<0.05 TAC vs. CF.

Questão de Pesquisa 8 - Qual a eficácia e segurança do clorambucila em relação a ciclofosfamida (ambos associados à prednisona ou metilprednisolona) para Glomerulonefrite Membranosa?

Questão de Pesquisa 9 - Qual a eficácia e a segurança do uso de ciclofosfamida ev e oral (ambos associados à prednisona ou metilprednisolona) para Glomerulonefrite Membranosa?

Questão de Pesquisa 10 - Qual a eficácia e a segurança do Rituximabe para o tratamento de Glomerulonefrite Membranosa com recidivas frequentes, resistência aos tratamentos anteriores ou imunossupressão dependente?

Questão de Pesquisa 11 - Qual a eficácia e a segurança do tacrolimo em relação à ciclosporina para o tratamento de Glomerulonefrite Membranosa com recidivas frequentes, resistência aos tratamentos anteriores ou imunossupressão dependente?

1) Estratégia de busca

MEDLINE via Pubmed:

```
((("Rituximab"[Mesh] OR ("rituximab"[MeSH Terms] OR "rituximab"[All Fields])) OR ("Tacrolimus"[Mesh] OR ("tacrolimus"[MeSH Terms] OR "tacrolimus"[All Fields]))) OR ((("Chlorambucil"[Mesh] OR ("chlorambucil"[MeSH Terms] OR "chlorambucil"[All Fields])) OR ("Cyclophosphamide"[Mesh] OR ("cyclophosphamide"[MeSH Terms] OR "cyclophosphamide"[All Fields]))) AND ((("Glomerulonephritis, Membranous"[Mesh] OR ("glomerulonephritis, membranous"[MeSH Terms] OR ("glomerulonephritis"[All Fields] AND "membranous"[All Fields]) OR "membranous glomerulonephritis"[All Fields] OR ("membranous"[All Fields] AND "glomerulonephritis"[All Fields]))) OR ("Nephrotic Syndrome"[Mesh] OR ("nephrotic syndrome"[MeSH Terms] OR ("nephrotic"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "nephrotic syndrome"[All Fields]))) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR "drug therapy"[Subheading] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab] NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms]))
```

Total: 1698 referências

Data de acesso: 09/10/2017

EMBASE:

```
('nephrotic syndrome'/exp OR 'nephrotic syndrome' OR 'membranous glomerulonephritis'/exp OR 'membranous glomerulonephritis') AND [embase]/lim
```

AND

```
('cyclophosphamide' OR 'cyclophosphamide'/exp OR cyclophosphamide OR 'chlorambucil' OR 'chlorambucil'/exp OR chlorambucil) AND [embase]/lim OR ('rituximab' OR 'rituximab'/exp OR rituximab OR 'tacrolimus' OR 'tacrolimus'/exp OR tacrolimus) AND [embase]/lim
```

AND

```
('crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti) AND [embase]/lim
```

Total: 490 referências

Data de acesso: 09/10/2017

2) Seleção das evidências

A busca das evidências nas bases MEDLINE (via PubMed) e Embase resultou em 2188 referências (1698 no MEDLINE e 490 no Embase). Destas, 243 foram excluídas por estarem duplicadas.

Um mil novecentos e quarenta e cinco referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais 51 tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade.

No total, 33 estudos foram excluídos: duas revisões sistemáticas – 1) por avaliar esteroides, ciclofosfamida e ciclosporina e 2) por incluir pacientes portadores de nefropatia secundária em sua população de estudo; oito estudos (seis ensaios e dois observacionais) por analisar o Tacrolimo ou conjugado com outro imunossupressor, exceto a ciclosporina; três estudos (um ensaio clínico e dois observacionais) por conter criança em sua população e não estratificar os resultados por idade; quatro ensaios clínicos por analisar a eficácia do clorambucila com os esteroides; duas cartas ao editor/ comentários; dois estudos por analisar eficácia da ciclofosfamida; um ensaio clínico por analisar a ciclosporina vs. esteroides e dois estudos séries de casos; nove por não abordar desfechos de interesse.

Foram incluídos três estudos para a questão de pesquisa 8 (49,56,132), sendo um por busca manual (132).

Foram incluídos cinco estudos de seis referências (55,92,133-135) para a questão de pesquisa 9, sendo três por busca manual (92,133-135).

Foram incluídos sete estudos para a questão de pesquisa 10 (121,136-141), sendo quatro por busca manual (136,139-141).

Foram incluídos dois estudos para a questão de pesquisa 11 (63,64).

3) Descrição dos estudos e seus resultados

A seguir serão apresentadas as descrições dos estudos e seus resultados para cada questão de pesquisa.

Questão de Pesquisa 8 - Qual a eficácia e segurança de clorambucila em relação a ciclofosfamida (ambos associados à prednisona ou metilprednisolona) para Glomerulonefrite Membranosa?

Tabela 27 – Descrição dos estudos que compararam clorambucila e ciclofosfamida para o tratamento de Glomerulonefrite Membranosa

| Autor, ano | Desenho do estudo | Objetivo | População | Intervenção | Comparador | Risco de viés |
|--------------------------------------|----------------------------------|--|--|---|---|--|
| Ponticelli <i>et al.</i> , 1998 (49) | ECR, aberto | Avaliar se os agentes alquilantes tem efeitos similares quando alternados com corticoides | Adultos (>18 anos) com nefropatia membranosa idiopática | CA 0.2 mg/kg por dia / ciclo de 1 mês durante 6 meses + corticosteroides** (CA) | CF oral 2,5 mg/kg diário durante 6 meses + corticosteroides** (CF) | Moderado Análise não foi por intenção de tratar (perdas não computadas na análise final) |
| Reichert <i>et al.</i> , 1994 (132) | ECR | Comparar clorambucila oral com ciclofosfamida intravenosa | Adultos (>18 anos) com nefropatia membranosa idiopática e função renal deteriorada | CA 0.15 mg/kg por dia; ciclo de 1 mês durante 6 meses + corticosteroides* (CA) | CF intravenoso 750 mg/m ² em intervalos mensais durante 6 meses + corticosteroides*** (CF) | Alto Método de randomização, sigilo de alocação e cegamento não reportados, análise não foi por intenção de tratar |
| Branten <i>et al.</i> , 1998 (56) | Estudo observacional prospectivo | Comparar o uso de ciclofosfamida com corticosteroides versus clorambucila com corticosteroides | Pacientes entre 14-65 anos com nefropatia membranosa idiopática | CA 0.15 mg/kg por dia; ciclo de 1 mês durante 6 meses + corticosteroides* (CA) | CF oral 1,5-2 mg/kg diário durante 1 ano + corticosteroides* (CF) | Alto Não possível garantir que os grupos vieram da mesma população localidade; Não houve o controle de confundidores; amostra pequena |

Fonte: Autoria própria.

Notas: CA = clorambucila; CF = ciclofosfamida; ECR = ensaio clínico randomizado.

*3 ciclos de 3 dias de 1 g metilprednisolona seguido de 0,5mg/kg de prednisona por 27 dias.

**3 ciclos de 3 dias de 1g metilprednisolona seguido de 0,4 mg/kg de metilprednisolona por 27 dias.

***3 ciclos de 3 dias de 1 g metilprednisolona a cada dois meses.

Tabela 28 – Características dos pacientes incluídos nos estudos que compararam clorambucila e ciclofosfamida para o tratamento de Glomerulonefrite Membranosa

| Autor, ano | Intervenção (n) | Controle (n) | Idade Intervenção Média | Idade Controle Média | n (%) sexo masculino Intervenção | n (%) sexo masculino Controle | Período de estudo |
|--------------------------------------|-----------------|--------------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|--|
| Ponticelli <i>et al.</i> , 1998 (49) | CA (50) | CF (45) | Mediana (min-máx.): 50 (18-65) | Mediana (min-máx.): 48 (17-55) | 37 (74) | 29 (64) | Mediana (mín, máx): Todos por pelo menos 1 ano (12-78) CA: 36 meses (12-78); CF: 42 meses (12-72) |
| Reichert <i>et al.</i> , 1994 (132) | CA (9) | CF (9) | 45 (min-máx.: 31-65) | 49 (min-máx.: 24-65) | 9 (100) | 8 (88) | 6-12 meses |
| Branten <i>et al.</i> , 1998 (56) | CA (15) | CF (17) | 51 (DP: 12) | 53 (DP: 14) | 15 (100) | 15 (88) | CA: 26 meses (5-16); CF: 38 meses (8-71) |

Fonte: Autoria própria.

Notas: CA = clorambucila; CF = ciclofosfamida; DP = desvio padrão; min-max = mínimo e máximo.

Tabela 29 – Desfechos de eficácia reportados nos estudos que compararam clorambucila e ciclofosfamida para o tratamento de Glomerulonefrite Membranosa

| Autor | Grupos de comparação | Creatinina Sérica | Valor p | Albumina Sérica (g/l) | Valor p | Proteinúria (g/10 mmol creatinina) | Valor p |
|--------------------------------------|----------------------|---|--|--|-------------------------------------|---|------------------|
| Ponticelli <i>et al.</i> , 1998 (49) | | <p>Δ basal e 6, 12 meses: NR</p> <p>Média mg/dl (DP): A) basal CA: 1.06 (0.27), n:50 CF: 1.04 (0.27), n:45 B) na última visita CA:1.25 (1.37), n:44 CF:1.32 (1.72), n: 43</p> | <0.0055 | NR | NR | <p>Remissão completa ou parcial CA: 36 (82%; IC 95%: 67.3, 91.8%) CF:40 (93%; IC 95%: 80.9, 98.5%) Remissão Completa (n) CA: 12 CF: 16 Remissão Parcial (n) CA: 12 CF: 24 Relapso: CA: 11 CF: 10</p> | CA vs. CF: 0.116 |
| | | | | | | <p>Δ basal e 12, 24 e 36 meses: NR</p> <p>Média g/d (DP): A) basal CA: 7.96 (5.19), n:50 CF: 6.85 (3.51), n:45 B) última visita CA:2.11 (2.89), n:44 CF:1.69 (2.36), n: 43</p> | 0.0001 |
| Reichert <i>et al.</i> , 1994 (132) | | <p>Δ basal e 6 meses (μmol/l), média (IC 95%): CA: -74 (-19, -175), n:9 CF:+79 (-67, 204), n:7</p> <p>Δ basal e 12 meses (μmol/l), média (IC 95%): CA: -38 (-19, -175), n:9 CF: +322 (44, 600)</p> <p>ERSD: CA: 1; CF:4</p> | <p>0.003 0.02 CA vs. CF: <0.001 0.05</p> | <p>Δ basal e 6 meses, média (IC 95%): CA: 9.4 (4.1, 14.8) CF:6.3 (-1.1, 13.7)</p> <p>Δ basal e 12 meses. média (IC 95%): CA: 10.8 (5.1,16.5) CF:9.0 (-6.3, 24.3)</p> | <p><0.005 <0.005</p> | <p>Δ basal e 6 meses, média (IC 95%): CA: -2.6 (-5.7, 0.6) CF:-3.1 (-6.3, 0.0)</p> <p>Δ basal e 12 meses, média (IC 95%): CA: -2.8 (-6.8, 1.2) CF:-2.9 (-9.9, 4.1)</p> <p>Remissão Completa (n) CA: 1 CF: 2 Remissão Parcial (n) CA: 3; CF: 1</p> | 0.05 |

Continua

Conclusão

| Autor | Grupos de comparação | Creatinina Sérica | Valor p | Albumina Sérica (g/l) | Valor p | Proteinúria (g/10 mmol creatinina) | Valor p |
|-----------------------------------|----------------------|--|---|--|--|--|--|
| Branten <i>et al.</i> , 1998 (56) | CA vs. CF | Média (µmol/l) (DP), aos a) 0 meses, b) 3 meses, c) 6 meses e d) 12 meses: CA: a) 219 (73); b) 165 (56) *; c) 166 (54) *; d) 216 (99) * CF: a) 274 (126); b) 171 (82) **; c) 165 (80) **; d) 174 (78) ** Δ 0 e 12 meses: CA: -6.3 (IC 95%: -65, 52) CF: -121 (IC 95%: -166, -76) | *0.01 vs. 0 meses **0.001 vs. 0 meses Δ 0 e 12 meses CA vs. CF: <0.01 | Média (DP), aos a) 0 meses, b) 3 meses, c) 6 meses e d) 12 meses: CA: a) 22 (5.6); b) 26 (6.0) *; c) 31 (6.2) **; d) 32 (6.8) ** CF: a) 22 (6.0); b) 29 (5.1) **; c) 34 (5.2) **; d) 40 (4.7) ** | *0.01 vs. 0 meses **0.001 vs. 0 meses | Média (DP), aos a) 0 meses, b) 3 meses, c) 6 meses e d) 12 meses: CA: a) 9.1 (2.6); b) 8.3 (5.9); c) 6.5 (3.9) ***; d) 6.8 (4.4) CF: a) 11.2 (5.3); b) 4.9 (2.3) **; c) 3.0 (2.3) **; d) 2.0 (3.0) * | *0.01 vs. 0 meses **0.001 vs. 0 meses *** 0.05 vs. 0 meses |
| | | 1. Creatinina Sérica/1000: CA 6 meses antes do tratamento: -0,38 (IC 95%: -0.48, -0.29) 6 meses após o tratamento: 0.29 (IC 95%: 0.13, 0.44) Δ 6 e 12 meses: -0.16 (IC 95%: -0.24, 0.08) 2. CF 6 meses antes do tratamento: -0,53 (IC 95%: -0.75, -0.30) 6 meses após o tratamento: 0.40 (IC 95%: 0.21, 0.58) Δ 6 e 12 meses: 0.00 (IC 95%: -0.11, 0.11) ERSD (n) CA: 4; CF: 1 | Δ 6 e 12 meses CA vs. CF: <0.01 | | | A) Remissão de proteinúria, n (%) Parcial CA: 5 (33%) CF: 15 (91%) B) Total CA: 0 (0%) CF: 6 (35%) Intervalo de tempo entre o início do tratamento e o desenvolvimento de remissão parcial CA: 6 meses (1-24) CF: 12 meses (1-24) | <0.01 <0.01 |

Fonte: Autoria própria.

Notas: CA = clorambucila; CF = ciclofosfamida; ERSD = doença renal em estágio final; IC 95% = intervalo de confiança de 95%; DP = desvio padrão; min-max = mínimo e máximo; Δ = diferença; NR = não reportado.

Tabela 30 – Desfechos de segurança reportados nos estudos que compararam clorambucila e ciclofosfamida para o tratamento de Glomerulonefrite Membranosa

| Evento adversos | Ponticelli <i>et al.</i> , 1998 (49) | | Reichert <i>et al.</i> , 1994 (132) | | Branten <i>et al.</i> , 1998 (56) | |
|--|--------------------------------------|--------|-------------------------------------|--------|-----------------------------------|--------|
| | CA (n) | CF (n) | CA (n) | CF (n) | CA (n) | CF (n) |
| Leucopenia | 2 | 0 | 3 | NR | 9 | 3 |
| Infecção do trato respiratório | 2 | 0 | 4 | NR | 4 | 5 |
| Trombocitopenia | 1 | 0 | NR | NR | 3 | 0 |
| Náusea | 1 | 1 | 3 | 7 | 1 | 2 |
| Herpes zoster | 4 | 0 | NR | NR | 1 | 0 |
| Nenhum EA | NA | NA | NR | NR | 1 | 9* |
| Tratamento reduzido, temporariamente interrompido ou parado prematuramente | 6 | 2 | NR | NR | 11 | 6** |

Fonte: Autoria própria.

Notas: CA = Clorambucila; CF = Ciclofosfamida; EA = eventos adversos; NA = não se aplica; NR = não reportado.

* $p < 0.01$.

** $p < 0.05$.

Questão de Pesquisa 9 - Qual a eficácia e a segurança do uso de ciclofosfamida ev e oral (ambos associados à prednisona ou metilprednisolona) para Glomerulonefrite Membranosa?

Tabela 31 – Descrição dos estudos que analisaram ciclofosfamida para o tratamento de Glomerulonefrite Membranosa

| Autor, ano | Desenho do estudo | Objetivo | População | Intervenção | Comparador | Risco de viés |
|--|--------------------------------|---|---|--|---|--|
| Hofstra <i>et al.</i> , 2010 (55) | ECR, aberto | Analisar se o início precoce da terapia é mais eficaz e / ou menos tóxico do que o início tardio | Adultos (>18-75 anos) com nefropatia membranosa idiopática, com função renal normal e com risco de ERSD) | CF1.5 mg/kg por dia oral / durante 12 meses + corticosteroides* início imediato após a randomização †: (CF início) | CF1.5 mg/kg por dia oral / durante 12 meses + corticosteroides* iniciada após detecção de função renal deteriorada †: (CF tardio) | Alto Estudo aberto, métodos de randomização e sigilo de alocação não reportados, análise não foi por intenção de tratar |
| Jha <i>et al.</i> 2007; Wetzels <i>et al.</i> , 2007 (92,133) | ECR, aberto | Comparar o efeito de uso de CF alternados com prednisolona em 6 meses de tratamento com tratamento de suporte | Adultos (≥16 anos) com nefropatia membranosa idiopática de pelo menos 6 meses de duração | CF2 mg/kg via oral no segundo, quarto e sexto mês + corticosteroides** (CF) | Terapia de suporte (restrição dietética de sódio, diuréticos e agentes anti-hipertensivos) (TS) | Alto Estudo aberto, análise não foi por intenção de tratar, sem cálculo amostral e não foi descrito método de sigilo de alocação. |
| Eriguchi <i>et al.</i> , 2009 (134) | Série de casos | Analisar os resultados a longo prazo de baixa dose de CF e prednisolona em pacientes japoneses | Japoneses com nefropatia membranosa idiopática | CF50 mg/dia via oral por 3 meses e 25 ou 50 mg/dia de dois em dois dias por 3 meses + corticoides*** (CF) | NA | Alto Série de casos para avaliar eficácia |
| West <i>et al.</i> , 1987 (135) | Estudo de coorte retrospectiva | Determinar potenciais benefícios da terapia com CF | Pacientes com nefropatia membranosa | Pacientes com nefropatia membranosa, proteinúria nefrótica e terapia CF 2 mg/kg/dia (CF) | Pacientes com nefropatia membranosa sem uso de CF (Controle) | Alto (Sem determinação amostral, sem ajuste de variáveis relevantes) |

Fonte: Autoria própria.

Notas: CF = ciclofosfamida; TS = terapia de suporte; ECR = ensaio clínico randomizado; NA = não se aplica.

*1 g metilprednisolona nos dias 1, 2, 3, 60, 61, 62, 120, 121 e 122 seguido de 0,5mg/kg de prednisona por 6 meses e subsequentemente diminuindo a dose em 5 mg/ semana.

† foi utilizado famotidina 1 dd 20 mg para prevenir sintomas gástricos e trimetoprim- sulfametoxazol 480 mg/dia nos primeiros 4–6 meses para prevenir pneumonia.

**3 ciclos de 3 dias de 1 g metilprednisolona seguido de 0,5mg/kg de prednisona por 27 dias no primeiro, terceiro e quinto mês.

***Prednisolona oral 30mg/dia na primeira semana e foi reduzido para 20 mg/dias próximas 2 semanas, 15 mg/dia por 1 mês, 10 mg/dia por 6 meses, 5 mg/dia por 6–12 meses e 2.5 mg/dia for 6–12 meses.

Tabela 32 – Características dos pacientes incluídos nos estudos que analisaram ciclofosfamida para o tratamento de Glomerulonefrite Membranosa

| Autor, ano | Intervenção (n) | Controle (n) | Idade Intervenção Média | Idade Controle Média | n (%) sexo masculino Intervenção | n (%) sexo masculino Controle | Período de estudo |
|---|--|---|-------------------------|----------------------|----------------------------------|-------------------------------|--|
| Hofstra <i>et al.</i> , 2010 (55) | CF início Randomizados: 15 Analisado: 14 | CF tardio Randomizados: 14 Analisado: 12; desses 8 receberam o tratamento (FRD) | 48 (DP: 13) | 49 (DP: 10) | 13 (88) | 11 (88) | CF início: 73 meses (DP: 20) CF tardio: 71 meses (DP: 26) |
| Jha <i>et al.</i> , 2007; Wetzels <i>et al.</i> , 2007 (92, 133) | CF (46) | TS (47) | 37.2 (DP: 12.4) | 38.0 (DP: 13.6) | 27 (59) | 30 (64) | 11 anos (min-máx.:10.5-12) |
| Eriguchiet al. 2009(134) | CF (103) | NA | 59.0 (DP: 13.6) | NA | 53 (51) | NA | 8.5 anos (min-máx.: 0.2–20.3) |
| West <i>et al.</i> , 1987 (135) | CF (9) | Controle (17) | 48 (DP: 5) | 52 (DP: 3) | 7 (78) | 15 (87) | Observação pós-biopsia: CF: 49 meses (DP: 10) Controle: 50 meses (DP: 6) Observação pós-início da terapia CF: 33 meses (DP: 5) Controle: 36 meses (DP: 4) |

Fonte: Autoria própria.

Notas: CF = ciclofosfamida; TS = terapia de suporte; DP = desvio padrão; min-max = mínimo e máximo; NA = não se aplica.

Tabela 33 – Desfechos de eficácia reportados nos estudos que analisaram ciclofosfamida para o tratamento de Glomerulonefrite Membranosa

| Autor | Grupos de comparação | Remissão da SN | Valor p | Creatinina Sérica | Valor p | Outros parâmetros relevantes | Valor p |
|-----------------------------------|-------------------------|--|---------|---|---------|---|--------------|
| Hofstra <i>et al.</i> , 2010 (55) | CF início vs. CF tardio | Índice de proteína-creatinina (gramas por 10 mmol de creatinina) Remissão no primeiro ano CF início: 71% CF tardio: 8% | < 0.001 | | | | |
| | | Remissão parcial ou completa CF início: 12 (86%); incidência cumulada: 93% CF tardio: 8 (67%); incidência cumulada: 92% Remissão parcial CF início: 4 (29%) CF tardio: dos 8 que tiveram FRD e foram tratados tardiamente, 3 (37.5%) tiveram remissão parcial Remissão completa CF início: 6 (43%) CF tardio: 7 (58); 4 (33%) sofreram remissão espontânea; dos 8 que tiveram FRD e foram tratados tardiamente, 4 (50%) tiveram remissão total | 0.003 | Aumento (temporário) de 25% durante o seguimento: CF início: 21% CF tardio: 75% | 0.005 | Albumina Sérica (g/l) Média (DP): Basal vs. último seguimento CF início: 22.6 (4.8) vs. 37.9 (5.4) CF tardio: 22.3 (3.8) vs. 40.5 (6.9) Proteinúria (g/10 mmol Creatinina) Mediana (min-máx.): Basal vs. último seguimento CF início: 9.6 (5.9–14.4) vs. 0.77 (0.08–5.41) CF tardio: 12.0 (5.6–17.2) vs. 0.18 (0–7.12) | NR NS |
| | | Relapso para SN CF início: 3 (23%); 36 meses após tratamento (25–106) CF tardio: 3 (27%); 38 meses após tratamento (13–76) | | Mediana (min-máx.): Basal vs. no último seguimento: CF início: 94 (68–122) vs. 93 (64–487); CF tardio: 101 (75–126) vs. 105 (79–264) | | Taxa de filtração glomerular estimada Média (DP): Basal vs. último seguimento CF início: 81 (17) vs. 76 (25) CF tardio: 76 (13) vs. 68 (18) | NS |
| | | ESRD CF início: 1 (7%) CF tardio: 0 | | | | | |
| | | Duração da SN no período de tempo entre o início do estudo e a ocorrência da remissão primária CF início: 6 meses (1–25) CF tardio: 15 meses (2–46) | 0.009 | | | | |

Continua

Continuação

| Autor | Grupos de comparação | Remissão da SN | Valor p | Creatinina Sérica | Valor p | Outros parâmetros relevantes | Valor p |
|--|----------------------|---|--------------------------|-------------------|---------|---|--|
| Jha <i>et al.</i> , 2007; Wetzels <i>et al.</i> , 2007 (92, 133) | CF vs. TS | <p>Remissão Completa (proteinúria <200 mg) TS: 5 CF: 15</p> <p>Remissão Parcial (proteinúria >200 mg/d, mas <2 g/d ou <50% da linha de base) TS: 11 CF: 19</p> <p>Remissão dentro de 1 ano: TS: 5 CF: 15</p> <p>Relapsos depois de 5.4 meses: TS: 4 CF: 8</p> | CF vs. TF: <0.0001 | NR | NR | <p>Sobrevivência livre de diálise em 10 anos CF: 89% TS: 65%</p> <p>Probabilidade de sobrevivência sem atingir desfechos principais CF: 79% TS: 44%</p> <p>Hipertensão Basal; 1, 2, 5 e 10 anos: TS: 7; 13, 19, 26, 35 CF: 5; 6, 8*, 11*, 16**</p> <p>Edema Basal; 1, 2, 5 e 10 anos: TS: 44; 30,28,24,22 CF: 43;19 **,10**,7**, 8**</p> <p>Hipoalbuminemia Basal; 1, 2, 5 e 10 anos: TS: 46; 33,26,24,180 CF: 46;20 **,10**,8**, 7**</p> <p>Hipercolesterolemia e / ou Terapia de estatinas Basal; 1, 2, 5 e 10 anos: TS: 44; 36,31,34,33 CF: 42;24*,18**,17**, 20**</p> <p>Uso de IECA ouBRA Basal; 1, 2, 5 e 10 anos: TS: 0; 0,17,28,32 CF: 0;0,6**,9**, 13**</p> <p>Qualidade de vida- escala visual analógica, média (DP) Basal; 1, 2, 5 e 10 anos: TS: 4.41 (1.19); 5.69 (1.32),6.18 (1.04),6.43 (1.12),6.61 (1.08) SF: 4.76 (1.07);6.95 (1.4) **,7.12 (1.09) **,7.26 (0.82) **, 7.31 (0.76) **</p> | <p>0.016</p> <p>0.0006</p> <p>* CF vs. TF: <0.05 ** CF vs. TF: <0.01</p> |

Continua

Conclusão

| Autor | Grupos de comparação | Remissão da SN | Valor p | Creatinina Sérica | Valor p | Outros parâmetros relevantes | Valor p |
|------------------------------------|----------------------|---|------------------------------------|--|-----------------------|---|--|
| Eriguchi <i>et al.</i> , 2009(134) | CF | <p>1. <u>Durante o período de observação</u> Remissão completa ou incompleta (proteinúria <1g/g): 90 (87.4%)</p> <p>Remissão completa (proteinúria <0.2 g/g): 78 (75.7%)</p> <p>Incidência acumulada de remissão completa em 2, 5 e 8 anos: 60.8, 76.1 e 82.5%</p> <p>Incidência acumulada de remissão completa ou incompleta em 2, 5 e 8 anos: 80.5, 89.5 e 93.5%</p> <p>% de pacientes com remissão completa ou incompleta (proteinúria <1g/g) em 1 e 2 anos: 67% e 78% (desses 74–88% permaneceu em remissão)</p> <p>2. <u>Na última observação</u> Remissão completa ou incompleta (proteinúria <1g/g): 88 (83.5%); remissão completa: 64 e remissão incompleta: 22</p> <p>Relapsos: 40 em 30 pacientes</p> | | NR | NR | <p>Função renal Normal: 91 (88.3%) Insuficiência: 8 (7.8%) Falência: 2 (1.9%) Morte: 2 (1.9%)</p> <p>Fatores de risco para prognóstico renal Taxa de não remissão >80% RR: 12.3 (IC 95%: 2.35–63.9)</p> <p>Fatores relacionados a não remissão Proteinúria: β: 0.210 Lesão segmentar: β: 0.390</p> <p>Fatores relacionados à taxa de progressão da disfunção renal Taxa de filtração glomerular estimada basal: β: 0.2589 Fibrose intersticial: β: -0.256 Taxa de não remissão: β: -0.296</p> | 0.003 0.03 <0.001 0.02 0.03 0.008 |
| West <i>et al.</i> , 1987(135) | CF vs. Controle | <p>Escala Nefrótica CF: 0 Controle: 11 (65%)</p> <p>Remissão Parcial CF: 5 (56%) Controle: 6 (35%)</p> <p>Remissão Total CF: 4 (45%) Controle: 0</p> | <0.001 <0.001 <0.001 | <p>Média, DP Início do tratamento vs. Observação final: CF: 222(31) vs. 173 (24) Controle: 216 (19) vs. 433 (72)</p> | CF vs. controle: 0.02 | <p>Excreção de proteína de urina 24 horas g / dia Início do tratamento vs. Observação final: CF: 11.0 (2.6) vs. 0.9 (0.3) Controle: 10.9 (2.6) vs. 6.9 (1.2)</p> <p>Albumina sérica Início do tratamento vs. Observação final: CF: 28(3) vs. 40 (2) Controle: 28 (2) vs. 33 (2)</p> | CF início vs. final: <0.01 CF vs. controle: <0.01 CF início vs. final: <0.02 CF vs. controle: <0.05 |

Fonte: Autoria própria.

Notas: CF = ciclofosfamida; TS = terapia de suporte; SN = síndrome nefrótica; IECA = inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA = bloqueador dos receptores da angiotensina II; ERSD = doença renal em estágio final; IC 95% = intervalo de confiança de 95%; RR = risco relativo; DP = desvio padrão; min-max = mínimo e máximo; NR = não reportado; NA = não se aplica.

Tabela 34 – Desfechos de segurança reportados nos estudos que analisaram ciclofosfamida para o tratamento de Glomerulonefrite Membranosa

| Evento adversos | Hofstra <i>et al.</i> , 2010 (55) | | Jha <i>et al.</i> , 2007; Wetzels <i>et al.</i> , 2007 (92, 133) | | West <i>et al.</i> , 1987 (135) | | Eriguchi <i>et al.</i> , 2009 (134) | | |
|---|-----------------------------------|------------------|--|---------|---------------------------------|----|-------------------------------------|---------|----|
| | Grupo | CF início, n (%) | CF tardio, n (%) | CF oral | TS | CF | Controle | CF oral | NA |
| Relacionados ao tratamento | | | | | | | | | |
| Leucocitopenia | | 2 (14) | 1 (8) | 3 | NR | 0 | NR | 1 | NA |
| Anemia | | 3 (21) | 0 (0) | NR | NR | 3 | NR | NR | NA |
| Infecções Respiratória | | 1 (7) | 1 (8) | 3 | 5 | 1 | NR | 5 | NA |
| Outras infecções | | 4 (29) | 5 (42) | 7 | 9 | 2 | NR | 11 | NA |
| Mal-estar / artralgia | | 3 (21) | 0 (0) | NR | NR | NR | NR | NR | NA |
| Anormalidades do teste do fígado / hepatite | | 0 (0) | 2 (17) | NR | NR | NR | NR | NR | NA |
| Diabetes induzida por esteroides | | 1 (7) | 0 (0) | NR | NR | NR | NR | NR | NA |
| Outras | | 1 (7) | 0 (0) | NR | NR | NR | NR | 3 | NA |
| Relacionados à SN | | | | | | | | | |
| Trombose da veia renal | | 1 (7) | 1 (8) | NR | NR | NR | NR | NR | NA |
| Outro tromboembolismo venoso | | 1 (7) | 0 (0) | 3 | 4 | NR | NR | 2 | NA |
| Infarto do miocárdio | | 0 (0) | 1 (8) | NR | NR | 1 | NR | 4 | NA |
| Total | | | | | | | | | |
| Com um ou mais EA | | 9 (64) | 6 (50) | NR | NR | NR | NR | NR | NA |
| Necessitaram de diminuição da dose | | 4 (29) | 6 (50) | NR | NR | NR | NR | NR | NA |
| Hospitalizações | | 2 (14) | 6 (50) | 2 | NR | NR | NR | NR | NA |
| Morte | | 0 | 0 | 1 | 3 | 1 | 2 | 2 | NA |
| Interrupção/suspensão do tratamento | | NR | NR | 5 | 0 | 7 | NR | 3 | NA |

Fonte: Autoria própria.

Notas: CF = ciclofosfamida; TS = terapia de suporte; SN = síndrome nefrótica; EA = eventos adversos; NA = não se aplica; NR = não reportado.

Questão de Pesquisa 10 - Qual a eficácia e a segurança do Rituximabe para o tratamento de Glomerulonefrite Membranosa com recidivas frequentes, resistência aos tratamentos anteriores ou imunossupressão dependente?

Tabela 35 – Descrição dos estudos que analisaram o rituximabe para o tratamento de Glomerulonefrite Membranosa

| Autor, ano | Desenho do estudo | Objetivo | População | Intervenção | Comparador | Risco de viés |
|--|--|--|---|---|--|---|
| Cravedi <i>et al.</i> , 2011 (136) | Coorte prospectiva | Avaliar se o RTX é igualmente eficaz em pacientes que não responderam ao tratamento imunossupressor prévio | Pacientes com nefropatia membranosa idiopática com uma proteinúria de 24 h persistente >3,5 g apesar de ter utilizado pelo menos 6 meses de tto com inibidores IECA ou BRA e depuração de creatinina >20 ml/min/1,73 m ² . | RTX(375 mg/m ²) de resgate para SN persistente ou redicivante após tratamento prévio com CT administrados isoladamente ou em combinação com agentes alquilantes, ciclosporina ou imunoglobulina G (RTX tto prévio) | RTX (375 mg/m ²) como primeira linha (RTX 1° linha) | Baixo (Amostra pequena) |
| van den Brand <i>et al.</i> , 2017 (137) | Coorte retrospectiva (análise conjunta de 2 coortes) | Comparar terapia de CF + corticosteroides versus RTX. | Pacientes com nefropatia membranosa idiopática e SN persistente | RTX | CF + CT | Moderado (Dados retrospectivos, coortes independentes) |
| Roccatello <i>et al.</i> , 2016 (138) | Série de casos prospectiva | Avaliar se, em pacientes com nefropatia membranosa idiopática e alterações iniciais no perfil de linfócitos e nível de IL-35, poderia prever a resposta do RTX | Pacientes com nefropatia membranosa idiopática; depuração da creatinina ≥ 30 mL / min / 1,73 m ² ; proteinúria persistente >3,5 g/24 h apesar do uso máximo tolerado de IECA por pelo menos 4 meses | RTX, 375 mg/m ² (intravenoso) no dia 1, 8, 15 e 22. (RTX) | NA | Alto (Série de casos para avaliar eficácia) |
| Busch <i>et al.</i> , 2013 (139) | Série de casos prospectiva | Analisar se o RTX é uma potencial opção como segunda ou terceira linha de tto para nefropatia membranosa idiopática | Pacientes com nefropatia membranosa idiopática com SN recorrente ou terapia refratária e tratados com RXT | RTX, 375 mg/m a cada 4 semanas no dia 1, 30, 60 e 90. (RTX) | NA | Alto (Série de casos para avaliar eficácia) |

Continua

Conclusão

| Autor, ano | Desenho do estudo | Objetivo | População | Intervenção | Comparador | Risco de viés |
|---------------------------------------|----------------------------|---|---|---|------------|--|
| El-Reshaid <i>et al.</i> , 2012 (121) | Série de casos prospectiva | Avaliar o papel do RTX no tratamento de pacientes resistentes à CT e inibidores de calcineurina ou ± cellcept SN idiopática | Pacientes adultos e pediátricos com SN idiopática resistente com lesões histopatológicas do tipo DLM, GESF e GM; SN resistente a pelo menos 4 meses de tto com CT (1 mg/kg/dia) e refratária (relapso ou dependente) ou resistente aos inibidores de calcineurina monoterapia ou combinado com cellcept; todos os pacientes receberam três doses mensais de citoxano IV (0,75 g / m ²) sem benefício. | RTX (1mg/ml) infusões semanais por 4 semanas (RTX) Subgrupos: RTX DLM, RTX GESF e RTX GM; | NA | Alto (Série de casos para avaliar eficácia) |
| Ruggenti <i>et al.</i> , 2012 (141) | Série de casos prospectiva | Descrever os desfechos de 100 pacientes monitorados prospectivamente por mais de 10 anos depois do uso do RTX | Pacientes com nefropatia membranosa idiopática; utilizaram RTX como primeira ou segunda linha de tto | (RTX) | NA | Alto (Série de casos para avaliar eficácia) |
| Ruggenti <i>et al.</i> , 2003 (140) | Série de casos prospectiva | Analisar o efeito do RTX em um ano de seguimento | Pacientes com nefropatia membranosa idiopática, depuração de creatinina >20 ml/min por 1,73 m ² e taxa de excreção de proteína urinária persistente >3,5 g/24 h durante pelo menos 6 meses, uso de IECA de dose completa (Ramipril, 5 a 10 mg / d), e quem não teve remissão da doença | RTX, 375 mg / m ² infusões semanais por 4 semanas + terapia conservadora (RTX) | NA | Alto (Série de casos para avaliar eficácia) |

Fonte: Autoria própria.

Notas: RXT = rituximabe; CF = ciclofosfamida; CT = corticosteroides; SN = síndrome nefrítica; tto = tratamento; IECA = inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA = bloqueador dos receptores da angiotensina II; DLM = doença de lesão mínima; GESF = glomeruloesclerose segmentar e focal; GM = glomerulopatia membranosa.

Tabela 36 – Características dos pacientes incluídos nos estudos que analisaram o rituximabe para o tratamento de Glomerulonefrite Membranosa

| Autor, ano | Intervenção (n) | Controle (n) | Idade Intervenção Média (DP) | Idade Controle Média (DP) | n (%) sexo masculino Intervenção | n (%) sexo masculino Controle | Período de estudo |
|---|---------------------------------------|-------------------|--|---------------------------|---|-------------------------------|---------------------------|
| Cravedi <i>et al.</i> , 2011 (136) | RTX tto prévio (11) | RTX 1ª linha (11) | 48.68 (13.9) | 50.18 (12.3) | 10 (88) | 10 (88) | 2 anos |
| van den Brand <i>et al.</i> , 2017(137) | RTX (100) | CF+CT (103) | 51.5 (15.9) | 55.3 (12.7) | 72% | 76% | Mediana: 40 meses (18–60) |
| Roccatello <i>et al.</i> , 2016 (138) | RTX (17) | NA | 67 (min-máx.: 29–86) | NA | 11 (64) | NA | 24 meses |
| Busch <i>et al.</i> , 2013 (139) | RTX (14) | NA | 47 (14) | NA | 10 (71%) | NA | Mediana: 3 anos (1 – 6) |
| El-Reshaid <i>et al.</i> , 2012 (121) | RTX DLM (23 adultos + 9 pediátricos) | NA | Adultos: 22 (4) Pediátricos: 7 (4) | NA | Adultos: 14 (57) Pediátricos: 6 (67) | NA | 12 meses |
| | RTX GESF (16 adultos + 2 pediátricos) | | Adultos: 29 (10) Pediátricos: 4 (1) | | Adultos: 11 (69) Pediátricos: 1 (50) | | |
| | RTX GM (28) adultos | | Adultos: 36 (9) | | Adultos: 16 (61) | | |
| Ruggenenti <i>et al.</i> , 2012 (141) | RTX (100) | NA | 51.5 (5.9) | NA | 72 (72) | NA | Mediana: 29 meses (6-121) |
| Ruggenenti <i>et al.</i> , 2003 (140) | RTX (8) | NA | 52.8 (19.6) | NA | 3 (37.5) | NA | 12 meses |

Fonte: Autoria própria.

Notas: RXT = rituximabe; CF = ciclofosfamida; CT = corticosteroides; tto = tratamento; DLM = doença de lesão mínima; GESF = glomeruloesclerose segmentar e focal; GM = glomerulopatia membranosa; DP = desvio padrão; min-max = mínimo e máximo; NA = não se aplica.

Tabela 37 – Desfechos de eficácia reportados nos estudos que analisaram o rituximabe para o tratamento de Glomerulonefrite Membranosa

| Autor | Grupos de comparação | Remissão | Valor p | Desfechos relevantes | Valor p | Outros desfechos | Valor p |
|------------------------------------|---------------------------------|--|---------|---|--|--|--|
| Cravedi <i>et al.</i> , 2011 (136) | RTX tto prévio vs. RTX 1° linha | Remissão Parcial (n) em a)0; b) 3; c) 6; d)12 e e) 24 meses RTX tto prévio: a)0; b) 0; c) 0; d)5; e)5 RTX 1° linha: a)0; b) 0; c) 0; d)5; e)5 | NS | Creatinina sérica (mg/dl), média (DP) em a)0; b) 3; c) 6; d)12 e e) 24 meses RTX tto prévio: a)1.38 (0.5); b) 1.28 (0.6); c) 1.18 (0.7); d)1.48 (0.7); e)1.58 (0.7) RTX 1° linha: a)1.18 (0.4); b) 1.18 (0.3); c) 1.18 (0.2); d)1.28 (0.4); e)1.28 (0.4) | * p < 0.05 vs. mês 0; ** p < 0.01 vs. mês 0; *** p < 0.05 vs. RTX 1° linha, no mesmo tempo | Colesterol sérico (mg/dl), média (DP) em a)0; b) 3; c) 6; d)12 e e) 24 meses RTX tto prévio: a)289.78 (65.9); b) 283.28 (73.0); c) 246.28 (39.9); d)216.08 (33.7) **; e)217.58 (31.0) **, *** RTX 1° linha: a)269.78 (62.0); b) 240.98 (48.0) *; c) 211.78 (41.9) **; d)190.88 (39.7) **; e)182.78 (30.9) ** | * p < 0.05 vs. mês 0; ** p < 0.01 vs. mês 0; *** p < 0.05 vs. RTX 1° linha, no mesmo tempo |
| | | Remissão completa (n) em a)0; b) 3; c) 6; d)12 e e) 24 meses RTX tto prévio: a)0; b) 0; c) 0; d)2; e)2 RTX 1° linha: a)0; b) 0; c) 0; d)2; e)3 | | Proteinúria 24h (g/24h), média (IQR) em a)0; b) 3; c) 6; d)12 e e) 24 meses RTX tto prévio: a)10.9 (6.6–18.6); b) 10.4 (3.3–18.1) **; c) 4.9 (2.7–9.4) **; d)4.9 (3.8–7.7) **; e)3.5 (2.1–4.0) ** RTX 1° linha: a)10.3 (5.8–13.8); b) 7.5 (3.1–11.4) **; c) 5.6 (2.7–10.2) **; d)5.1 (1.7–8.8) **; e)3.5 (2.0–6.6) ** | | Pressão Arterial Sistólica (mmHg), média (DP) em a)0; b) 3; c) 6; d)12 e e) 24 meses RTX tto prévio: a)129.88 (11.4); b) 123.38 (10.7) *; c) 123.18 (13.9); d)128.78 (10.2); e)125.78 (10.4) RTX 1° linha: a)131.7 (87.0); b) 123.58 (14.5); c) 121.78 (12.7) *; d)125.08 (11.6); e)124.08 (10.1) * | |
| | | | | Albumina sérica (g/dl), média (DP) em a)0; b) 3; c) 6; d)12 e e) 24 meses RTX tto prévio: a)2.28 (0.8); b) 2.78 (0.7) **; c) 2.88 (0.9) **; d)3.18 (0.6) **; e)3.18 (0.6) ** RTX 1° linha: a)2.18 (0.6); b) 2.48 (0.7) **; c) 2.88 (0.7) **; d) 3.28 (0.7) **; e)3.18 (0.8) ** | | Pressão Arterial Diastólica (mmHg), média (DP) em a)0; b) 3; c) 6; d)12 e e) 24 meses RTX tto prévio: a)82.38 (8.7); b) 77.18 (9.2); c) 72.48 (8.8) **; d)78.88 (8.7); e)76.58 (6.9) RTX 1° linha: a)81.78 (8.8); b) 73.78 (9.1) *; c) 73.98 (12.1); d)76.38 (8.4); e)76.38 (5.8) | |

Continua

Continuação

| Autor | Grupos de comparação | Remissão | Valor p | Desfechos relevantes | Valor p | Outros desfechos | Valor p |
|--|----------------------|--|---|--|----------------|---|--|
| van den Brand <i>et al.</i> , 2017 (137) | RTX vs. CF-CT | <p>Remissão Parcial RTX: n: 64; 70.6% (IC 95%: 60.1, 80.4%) CF-CT: 89; 94.8% (IC 95%: 88.4, 98.3%) HR: 0.63 (IC 95%: 0.45-0.89)</p> <p>Remissão Completa RTX: n: 26; 40.3% (IC 95%: 28.7, 54.5%) CF-CT: n: 34; 41.5% (IC 95%: 31.4, 53.3%) HR: 0.88 (IC 95%: 0.50-1.54)</p> <p>Falência renal RTX: n: 11 CF-CT: n: 17 HR: 0.94 (IC 95%: 0.42-2.09)</p> | <p>RTX vs. CF-CT: 0.01</p> <p>RTX vs. CF-CT: 0.95</p> | NR | NR | Taxas de incidência cumulada de desfechos finais †: RTX: 17.9%; (IC 95%: 10.0, 30.8%) CF-CT: 21.8%; (IC 95%: 13.7, 33.4%) | NR |
| Roccatello <i>et al.</i> , 2016 (138) | RTX | <p>Remissão completa (n) a) aos 6 meses; b) 24 meses a) 7; b) 14</p> <p>Remissão parcial (n) a) aos 6 meses; b) 24 meses a) 4; b) 1</p> <p>Sem resposta (n) a) aos 6 meses; b) 24 meses a) 6; b) 2</p> | | <p>Proteinúriag/24, média (min-máx.) Basal: 5.6 (3.5-8) Aos 6 meses: 2.4 (0.06-13) Aos 12 meses: 1.3 (0.06-8)</p> <p>Proteinúriamg/dl, média (min-máx.) Basal: 1 (0.5-2.4) Aos 12 meses: 1 (0.7-1.6) Aos 24 meses: 1.1 (0.7-1.7)</p> | <0.05 <0.01 | <p>Necessidade de outras doses de RTX n: 4</p> <p>Aumento de Treg (CD4+ CD25+ FOXP3 +), média (DP) Basal: 1,2 (0,6%) Aos 12 meses: 5,8 (0,7%) Respondentes (remissão completa e parcial): 5.5 (0.6%) Não respondentes: 1.1 (0.6%)</p> <p>Níveis de HLA-DR+CD8+, média (DP) Basal: 6 (1.1%) Aos 6 meses: 4.7 (1.7%) Aos 12 meses: 1.5 (1.4%)</p> <p>Níveis de IL35, pg/ml Basal: 162.37 (99.2-247.1) Aos 6 meses: 74.63 (49.96-111.96)</p> | <p>0,02 basal vs. 12 meses</p> <p>Respondentes vs. não respondentes: 0.04</p> <p>0.043 0.05, basal vs. 6 e 12 meses respectivamente</p> <p>0.04, 6 meses vs. basal</p> |

Continua

Continuação

| Autor | Grupos de comparação | Remissão | Valor p | Desfechos relevantes | Valor p | Outros desfechos | Valor p |
|----------------------------------|----------------------|--|---------|---|---------------------|---|---------|
| Busch <i>et al.</i> , 2013 (139) | RTX | Remissão completa, n (%) em a) basal (n:14); b) 3 meses (n:14); c) 6 meses (n:14); d) 1 ano (n:14); e) 2 anos (n:10); f) 3 anos (n:8); g) 4 anos (n:4); h) 5 anos (n:3); i) 6 anos (n:1): a)0; b) 2 (14.3%); c) 3 (21.4%); d) 3 (21.4%); e) 3 (30.0%); f) 2 (25.0%); g) 2 (50.0%); h) 1 (33.3%); i) 1 | | Proteinúria (mg/24h), média (DP), em a) basal (n:14); b) 3 meses (n:14); c) 6 meses (n:14); d) 1 ano (n:14); e) 2 anos (n:10); f) 3 anos (n:8); g) 4 anos (n:4); h) 5 anos (n:3); i) 6 anos (n:1): a)6,025 (3,007); b) 2,939 (3,151) *; c) 2,440 (2,526) *; d) 2,489 (3,033) *; e) 2,200 (2,547) *; f) 2,059 (2,664) *; g)1,105 (1,165); h) 1,933 (1,299); i) 290 | *≤ 0.017 vs. basal | Dose acumulada de RTX: 3 mg (2.640-3.460) | |
| | | Remissão Parcial, n (%) em a) basal (n:14); b) 3 meses (n:14); c) 6 meses (n:14); d) 1 ano (n:14); e) 2 anos (n:10); f) 3 anos (n:8); g) 4 anos (n:4); h) 5 anos (n:3); i) 6 anos (n:1): a)0; b) 7 (50.0%); c) 6 (42.9%); d) 7 (50.0%); e) 5 (50.0%); f) 5 (62.5%); g)2 (50.0%); h) 2 (66.6%); i) 0; | | Depuração de creatinina (ml/min), média (DP), em a) basal (n:14); b) 3 meses (n:14); c) 6 meses (n:14); d) 1 ano (n:14); e) 2 anos (n:10); f) 3 anos (n:8); g) 4 anos (n:4); h) 5 anos (n:3); i) 6 anos (n:1): a)74 (46); b) 71 (42); c) 84 (39); d) 73 (39); e) 62 (32); f) 61 (33); g)48 (13); h) 65 (12); i) 65 | | Leucócitos (Gpt/l), média (DP), em a) basal (n:14); b) 3 meses (n:14); c) 6 meses (n:14); d) 1 ano (n:14); e) 2 anos (n:10); f) 3 anos (n:8); g) 4 anos (n:4); h) 5 anos (n:3); i) 6 anos (n:1): a)7.6 (1.8); b) 6.5 (1.8); c) 6.5 (2.0); d) 6.9 (2.0); e) 7.3 (2.0); f) 7.5 (2.0); g)7.7 (2.0); h) 9.3 (2.1); i) 6.5 | |
| | | Sem resposta, n (%) em a) basal (n:14); b) 3 meses (n:14); c) 6 meses (n:14); d) 1 ano (n:14); e) 2 anos (n:10); f) 3 anos (n:8); g) 4 anos (n:4); h) 5 anos (n:3); i) 6 anos (n:1): a)0; b) 5 (35.7%); c) 5 (35.7%); d) 3 (21.4%); e) 2 (20.0%); f) 1 (12.5%); g)0 (0.0%); h) 0 (0.0%); i) 0 (0.0%). | | Albumina sérica (g/l), média (DP), em a) basal (n:14); b) 3 meses (n:14); c) 6 meses (n:14); d) 1 ano (n:14); e) 2 anos (n:10); f) 3 anos (n:8); g) 4 anos (n:4); h) 5 anos (n:3); i) 6 anos (n:1): a)28 (6); b) 36 (6) **; c) 39 (5) **; d) 38 (7) **; e) 37 (6) **; f) 34 (8); g)36 (7); h) 65 (12); i) 41 | **≤ 0.012 vs. basal | | |
| | | Relapso No primeiro ano: 1 Entre 3-4 anos: 1 | | | | | |

Continua

Continuação

| Autor | Grupos de comparação | Remissão | Valor p | Desfechos relevantes | Valor p | Outros desfechos | Valor p |
|---------------------------------------|----------------------|---|---------|----------------------|---------|--|---------|
| El-Reshaid <i>et al.</i> , 2012 (121) | RTX | <p>Remissão completa (n) em a) antes do tto com RTX; b) 8 meses após RTX;) 12 meses após RTX RTX DLM: a)24; b) 32; c) 29; RTX GESF: a) 0; b) 0; c) 0; RTX GM: a) 6; b) 24; c) 12</p> <p>Remissão Parcial (n) em a) antes do tto com RTX; b) 8 meses após RTX;) 12 meses após RTX RTX DLM: a)6; b) 0; c) 2; RTX GESF: a)10; b) 17; c) 17; RTX GM: a)10; b) 2; c) 14;</p> <p>Sem resposta (n) em a) antes do tto com RTX; b) 8 meses após RTX;) 12 meses após RTX RTX DLM: a)2; b) 0; c) 1; RTX GESF: a)8; b) 1; c) 1; RTX GM: a)12; b) 2; c) 2;</p> | NR | NR | NR | <p>Tempo de resposta ao RTX RTX DLM: 1° mês RTX GESF: 3° mês (gradualmente) RTX GM: 3° mês (gradualmente)</p> | NR |

Continua

Continuação

| Autor | Grupos de comparação | Remissão | Valor p | Desfechos relevantes | Valor p | Outros desfechos | Valor p |
|-------------------------------------|----------------------|---|---------|--|---------|--|---------------------------|
| Ruggenti <i>et al.</i> , 2012 (141) | RTX | Remissão completa ou parcial (n) em 29 meses (6-121): 65 Tempo para remissão: 7.1 meses (IQ: 3.2-12) | | Em 20 de 35 pacientes sem resposta, observou-se uma redução de 50% da excreção de proteína urinária em relação à linha de base | | Taxa de filtração glomerular ml/min por 1.73 m ² : Média, DP: 6.46 (20.7) Remissão completa: 13.26 (19.6) Remissão parcial: 3.86 (11.1) | 0.021 |
| | | Remissão completa ou parcial daqueles que tomaram RTX como: 1ª linha: 47 de 68 2ª linha: 18 de 32 | | Diminuição da Proteinúria NR (figuras) | <0.0001 | Variáveis preditoras para remissão completa Gênero: HR: 1.591 (IC 95%: 0.913-2.772) Creatinina sérica: HR: 0.42 (IC 95%: 0.196-0.897) | 0.03 0.09 |
| | | Relapso: 18 pacientes. Desses, 4 tiveram remissão completa e 7 parcial. Progressão para ESRD: 4 | | Aumento da albumina sérica NR (figuras) | <0.0001 | Proteinúria: HR: 0.365 (IC 95%: 0.147-0.908) | 0.03 |
| | | | | Aumento da creatinina sérica >50%: 13 >100%: 5 | | Variáveis preditoras para remissão completa ou parcial Gênero: HR: 2.496 (IC 95%: 1.095-5.690) Creatinina sérica: HR: 0.275 (IC 95%: 0.062-1.221) Proteinúria: HR: 0.19 (IC 95%: 0.107-0.338) | 0.101 0.025 <0.0001 |

Continua

Conclusão

| Autor | Grupos de comparação | Remissão | Valor p | Desfechos relevantes | Valor p | Outros desfechos | Valor p |
|-------------------------------------|----------------------|---|---------|---|---------|--|------------------------------------|
| Ruggenti <i>et al.</i> , 2003 (140) | | Remissão completa: 2 Remissão parcial: 4 | NR | <p>Redução de proteinúria aos 12 meses em relação à linha de base: 66%</p> <p>Redução de depuração de albumina fracionada aos 12 meses em relação à linha de base: 76%</p> <p>Aumento de albumina sérica aos 12 meses em relação à linha de base: 41%</p> <p>Creatinina sérica, média (DP) em a) basal; b) 1 mês; c) 2 meses; d) 3 meses; e) 6 meses; f) 9 meses; g) 12 meses: a) 1.5 (0.9); b)1.5 (0.8); c) 1.4 (0.7); d)1.4 (0.8); e) 1.4 (0.8); f)1.3 (0.7); g)1.4 (0.7)</p> <p>Excreção de proteína na urina, média (DP) em a) basal; b) 1 mês; c) 2 meses; d) 3 meses; e) 6 meses; f) 9 meses; g) 12 meses: a) 8.6 (4.2); b)3.7 (2.4) *; c) 4.1 (2.5) *; d) 4.3 (3.3) *; e)4.1 (3.1) *; f) 3.6 (2.7) *; g)3.0 (2.5) *</p> <p>Albumina sérica, média (DP) em a) basal; b) 1 mês; c) 2 meses; d) 3 meses; e) 6 meses; f) 9 meses; g) 12 meses: b) 2.7 (0.5); b)3.0 (0.4) *; c) 3.1 (0.3) **; d) 3.1 (0.3) **; e)3.3 (0.3) *; f) 3.4 (0.3) **; g) 3.5(0.4) **</p> | <0.05 | <p>Função renal estabilizou em todos os pacientes, média (DP): Δ1/creatinina: +0.002 (0.007)</p> <p>Células CD20(8 to 16%), média (DP) em a) basal; b) 1 mês; c) 2 meses; d) 3 meses; e) 6 meses; f) 12 meses: a) 9.3 (2.8); b)0.0 (0.0) *; c) 0.4 (1.1) **; d) 1.5 (2.1) **; e)3.6 (2.8) **; f) 6.3 (3.8)</p> | <0.01 vs. mês 0 <0.05 vs. mês 0 |

Fonte: Autoria própria.

Notas: RXT = rituximabe; CF = ciclofosfamida; CT = corticosteroides; ERSD = doença renal em estágio final; DLM = doença de lesão mínima; GESF = glomeruloesclerose segmentar e focal; GM = glomerulopatia membranosa; IC 95% = intervalo de confiança de 95%; IQ = intervalo interquartil; DP = desvio padrão; min-max = mínimo e máximo; HR = hazard ratio; NR = não reportado; NS = não significativo. †Definido como duplicação da creatinina sérica; ESRD, a necessidade de terapia de substituição renal crônica ou morte por qualquer causa.

Tabela 38 – Desfechos de segurança reportados nos estudos que analisaram o rituximabe para o tratamento de Glomerulonefrite Membranosa

| Evento adversos | Cravedi <i>et al.</i> , 2011 (136) | | van den Brand <i>et al.</i> , 2017 (137) | | Roccatello <i>et al.</i> , 2016 (138) | | El-Reshaid <i>et al.</i> , 2012 (121) | | Busch <i>et al.</i> , 2013 (139) | | Ruggenenti <i>et al.</i> , 2012 (141) | | Ruggenenti <i>et al.</i> , 2003 (140) | |
|----------------------------------|------------------------------------|----------------|--|-------------------------------|---------------------------------------|-----|---------------------------------------|-----|----------------------------------|-----|---------------------------------------|-----|---------------------------------------|-----|
| | Grupo | RTX tto prévio | RTX 1º linha | RTX | CF-CT | RTX | NA | RTX | NA | RTX | NA | RTX | NA | RTX |
| Mielotoxicidade | NR | NR | Sério: 0 | Sério: 6 ** | NR | NA | NR | NA | NR | NA | 0 | NA | NR | NA |
| Leucocitopenia | NR | NR | Sérios: 0 Não sérios: 0 | Sérios: 6 * Não sérios: 35 | NR | NA | NR | NA | NR | NA | 0 | NA | NR | NA |
| Anemia | NR | NR | Sérios: 0 Não sérios: 0 | Sérios: 1 Não sérios: 11 | NR | NA | NR | NA | NR | NA | NR | NA | NR | NA |
| Infecções Respiratória | 0 | 0 | Sérios: 0 Não sérios: 4 | Sérios: 3 Não sérios: 15 | 2 | NA | NR | NA | 1 | NA | 0 | NA | NR | NA |
| Outras infecções | 0 | 0 | Sérios: 0 Não sérios: 3 | Sérios: 5 Não sérios: 22 | 1 | NA | NR | NA | 2 | NA | 0 | NA | NR | NA |
| Doenças malignas | NR | NR | Sérios: 2 | Sérios: 6 | 1 | NA | NR | NA | NR | NA | 3 | NA | NR | NA |
| Eventos cardiovasculares maiores | NR | NR | Sérios: 5 | Sérios: 4 | 2 | NA | NR | NA | NR | NA | 8 | NA | NR | NA |
| Eventos tromboembólicos | NR | NR | Sérios: 0 | Sérios: 7* | nr | NA | NR | NA | NR | NA | NR | NA | NR | NA |
| Outros eventos | NR | NR | Sérios: 0 | Sérios: 6 | 27 | NA | 3 | NA | NR | NA | Alergia:8 | NA | 3 | NA |
| Total | | | | | | | | | | | | | | |
| EA sérios | NR | NR | Tempo para o primeiro EA | | NR | NA | NR | NA | 0 | NA | 11 | NA | 0 | NA |
| | | | 35% (IC 95%: 24.3, 49.7%) | 69.0% (IC 95%: 59.1, 78.3%)* | | | | | | | | | | |
| | | | HR: 0.27 (IC 95%: 0.16 – 0.44) | | | | | | | | | | | |
| | | | EA observados durante todo o seguimento | | | | | | | | | | | |
| | | | n eventos sérios: 11 | n eventos sérios: 46 | | | | | | | | | | |

Continua

Conclusão

| Evento adversos | Cravedi <i>et al.</i> , 2011 (136) | | van den Brand <i>et al.</i> , 2017 (137) | | Roccatello <i>et al.</i> , 2016 (138) | | El-Reshaid <i>et al.</i> , 2012 (121) | | Busch <i>et al.</i> , 2013 (139) | | Ruggenenti <i>et al.</i> , 2012 (141) | | Ruggenenti <i>et al.</i> , 2003 (140) | |
|-------------------------------------|------------------------------------|--------------|---|---|---------------------------------------|----|---------------------------------------|----|----------------------------------|----|---------------------------------------|----|---------------------------------------|----|
| Grupo | RTX tto prévio | RTX 1° linha | RTX | CF-CT | RTX | NA | RTX | NA | RTX | NA | RTX | NA | RTX | NA |
| EA sérios fatal e não fatal | NR | NR | Tempo para o primeiro EA | | NR | NA | NR | NA | NR | NA | Fatal: 4 Não fatal: 7 | NA | Fatal:0 Não fatal: 3 | NA |
| | | | 16.4% (IC 95%: 8.4, 30.4%) | 30.2% (IC 95%: 21.1, 41.9%)** | | | | | | | | | | |
| | | | HR: 0.32 (IC 95%: 0.15 – 0.68) | | | | | | | | | | | |
| | | | EA observados durante todo o seguimento | | | | | | | | | | | |
| | | | n eventos: Fatal: 4 Fatal relacionado ao tratamento: 0 | n eventos: Fatal: 9 Fatal relacionado ao tratamento: 5 | | | | | | | | | | |
| n eventos: Não fatal: 7 | n eventos: Não fatal: 37*** | | | | | | | | | | | | | |
| EA não sérios | NR | NR | Tempo para o primeiro EA | | NR | NA | 3 | NA | NR | NA | 27 | NA | 3 | NA |
| | | | 23.6% (IC 95%: 14.9, 36.1%) | 60.8% (IC 95%: 50.8, 70.9%)** | | | | | | | | | | |
| | | | HR: 0.23 (IC 95%: 0.13 – 0.41) | | | | | | | | | | | |
| | | | EA observados durante todo o seguimento | | | | | | | | | | | |
| n eventos: 52 | n eventos: 127 | | | | | | | | | | | | | |
| Interrupção/suspensão do tratamento | NR | NR | NR | NR | NR | NA | 5 | NA | NR | NA | NR | NA | NR | NA |

Fonte: Autoria própria.

Notas: RXT = rituximabe; CF = ciclofosfamida; CT = corticosteroides; EA = eventos adversos; NA = não se aplica; NR = não reportado.

*p<0.001.

**p <0.01.

***p<0.05.

Questão de Pesquisa 11 - Qual a eficácia e a segurança do tacrolimo em relação à ciclosporina para o tratamento de Glomerulonefrite Membranosa com recidivas frequentes, resistência aos tratamentos anteriores ou imunossupressão dependente?

Tabela 39 – Descrição dos estudos que analisaram o tacrolimo versus ciclosporina para o tratamento de Glomerulonefrite Membranosa

| Autor, ano | Desenho do estudo | Objetivo | População | Intervenção | Comparador | Risco de viés |
|----------------------------------|-------------------|---|--|---|--|--|
| Li <i>et al.</i> , 2017 (63) | ECR | Analisar se o TAC + TC é mais efetivo e seguro que o CsA combinado com CT | Adultos (>18-60 anos) com nefropatia membranosa idiopática (estágio I-IV), Pt persistente >8g/d; Cr <133 umol/L. | TAC (0.05-0.1 mg/kg/d) dividido em duas doses de 12/12h + CT* (TAC) | CsA (3-5 mg/kg/d) dividido em duas doses de 12/12h + CT* (CsA) | Alto Amostra pequena, método de sigilo de alocação não reportados, não está claro se houve mascaramento dos participantes e avaliadores dos desfechos |
| Omrani <i>et al.</i> , 2017 (64) | ECR, aberto | Comparar a eficácia do TAC e CsA | Pacientes(15-70 anos) com nefropatia membranosa idiopática | TAC (0.05 mg/kg/d) + CT** (TAC) | CsA (3-6 mg/kg/d) + CT** (CsA) | Alto Amostra pequena, método de randomização e sigilo de alocação não reportados, viés de relato seletivo |

Fonte: Autoria própria.

Notas: TAC = tacrolimo; CsA = ciclosporina; CT = corticosteroides; Cr = creatinina sérica; Pt = proteína.

*Prednisolona dose de 0.5 mg/kg/dia.

**Baixa dose de prednisolona.

Tabela 40 – Características dos pacientes incluídos nos estudos que analisaram tacrolimo versus ciclosporina para o tratamento de Glomerulonefrite Membranosa

| Autor, ano | Intervenção (n) | Controle (n) | Idade Intervenção Média (DP) | Idade Controle Média (DP) | n (%) sexo masculino Intervenção | n (%) sexo masculino Controle | Período de estudo |
|----------------------------------|-----------------|--------------|------------------------------|---------------------------|----------------------------------|-------------------------------|-------------------|
| Li <i>et al.</i> , 2017 (63) | TAC (16) | CsA (15) | 39.4 (8.8) | 42.8 (8.1) | 12 (75) | 13 (87) | 6 meses |
| Omrani <i>et al.</i> , 2017 (64) | TAC (34) | CsA (34) | 39.4 (13.5) | 36.2 (14.3) | 13 (38.2) | 16 (47) | 6 meses |

Fonte: Autoria própria.

Notas: TAC = tacrolimo; CsA = ciclosporina; DP = desvio padrão; min-max = mínimo e máximo; NA = não se aplica.

Tabela 41 – Desfechos de eficácia reportados nos estudos que analisaram o tacrolimo versus ciclosporina para o tratamento de Glomerulonefrite Membranosa

| Autor | Grupos de comparação | Remissão | Valor p | Desfechos urinários | Valor p | Desfechos laboratoriais relevantes | Valor p |
|------------------------------|----------------------|---|---------|---------------------|---------|------------------------------------|---------|
| | | (TAC vs. CsA) | | | | | |
| | | % Remissão completa ou parcial: | | | | | |
| | | 1° mês: 31.3% vs. 6.7% | 0.083 | | | | |
| | | 2° mês: 50.0% vs. 20.0% | 0.081 | | | | |
| | | 3° mês: 75.0% vs. 33.4% | 0.020 | | | | |
| | | 4° mês: 81.3% vs. 53.3% | 0.097 | | | | |
| | | 5° mês: 87.5% vs. 66.7% | 0.166 | | | | |
| | | 6° mês: 87.5% vs. 73.3% | 0.318 | | | | |
| | | Probabilidade de remissão completa ou parcial | 0.116 | | | | |
| Li <i>et al.</i> , 2017 (63) | TAC vs. CsA | % Remissão Completa: | | NR | NR | NR | |
| | | 1° mês: 6.3% vs. 0.0% | 0.325 | | | | |
| | | 2° mês: 12.5% vs. 6.7% | 0.583 | | | | |
| | | 3° mês: 25.0% vs. 6.7% | 0.165 | | | | |
| | | 4° mês: 37.5% vs. 13.3% | 0.124 | | | | |
| | | 5° mês: 31.3% vs. 20.0% | 0.474 | | | | |
| | | 6° mês: 43.8% vs. 33.3% | 0.552 | | | | |
| | | Probabilidade de remissão completa | 0.438 | | | | |
| | | Sem resposta | | | | | |
| | | 2 vs. 4 | | | | | |
| | | Tempo para remissão parcial: | | | | | |
| | | 2.4 meses (1.3) vs. 3.5 meses (1.6) | 0.045 | | | | |

Continua

Conclusão

| Autor | Grupos de comparação | Remissão | Valor p | Desfechos urinários | Valor p | Desfechos laboratoriais relevantes | Valor p |
|---|----------------------------------|---|---|---|------------------------------------|---|---|
| Omrani <i>et al.</i> , 2017 (64) | TAC vs. CsA | NR | NR | Proteína na urina 24h Basal TAC: 3899.3 (1102.0); Basal CsA: 3917.8 (1499.2) | | Cholesterol Basal TAC: 251.1 (42.0); Basal CsA: 282.5 (123.2) | 0.002 vs. basal; 0.001 vs. basal |
| | | | | Aos 3 meses TAC: 1968.0; aos 3 meses CsA:2406.3 | <0.001 vs. basal; <0.001 vs. basal | Aos 3 meses TAC: 225.3; aos 3 meses CsA:227.6 | 0.001 vs. basal; 0.001 vs. basal |
| | | | | Aos 6 meses TAC:1433.4; aos 6 meses CsA:1783.3 | <0.001 vs. basal; <0.001 vs. basal | Aos 6 meses TAC:208.4; aos 6 meses CsA:196.5 | 3 vs. 6° mês TAC:0.001; 3 vs. 6° mês CsA:<0.001 |
| | | | | Depuração de creatinina Basal TAC: 77.2 (21.8); Basal CsA: 73.2 (33.3) | | Triglicerídeos Basal TAC: 240.9 (88.9); Basal CsA: 251.0 (114.9) | 0.028 vs. basal; 0.210 vs. basal |
| | | | | Aos 3 meses TAC: 79.2; aos 3 meses CsA:80.2 | 0.420 vs. basal; 0.670 vs. basal | Aos 3 meses TAC: 210.2; aos 3 meses CsA:245.3 | 0.035 vs. basal; 0.004 vs. basal |
| | | | | Aos 6 meses TAC:93.6; aos 6 meses CsA:93 | 0.002vs. basal; 0.080vs. basal | Aos 6 meses TAC:211.6; aos 6 meses CsA:208.0 | 3 vs. 6° mês TAC:0.530 3 vs. 6° mês CsA:0.010 |
| | | | | Ácido úrico Basal TAC: 77.2 (21.8); Basal CsA: 73.2 (33.3) | | Glicose de jejum Basal TAC: 94.9 (14.5); Basal CsA: 91.9 (13.6) | 0.001 vs. basal; 0.002 vs. basal |
| Aos 3 meses TAC: 6.6; aos 3 meses CsA:6.7 | 0.009 vs. basal; 0.310 vs. basal | Aos 3 meses TAC: 104.4; aos 3 meses CsA:100.5 | <0.001 vs. basal; 0.001 vs. basal | | | | |
| Aos 6 meses TAC:6.9; aos 6 meses CsA:6.4 | 0.005vs. basal; 0.900vs. basal | Aos 6 meses TAC:111.3; aos 6 meses CsA:100.6 | 3 vs. 6° mês TAC:0.020 3 vs. 6° mês CsA:0.930 | | | | |

Fonte: Autoria própria.

Notas: TAC = tacrolimo; CsA = ciclosporina; IC 95% = intervalo de confiança de 95%; DP = desvio padrão; NR = não reportado; NA = não se aplica.

Tabela 42 – Desfechos de segurança reportados nos estudos que analisaram o tacrolimo versus ciclosporina para o tratamento de Glomerulonefrite Membranosa

| Evento adversos | Li et al., 2017 (63) | | | Omrani et al., 2017 (64) | | | |
|----------------------------|----------------------|------------|------------|--------------------------|---|--|----------------|
| | Grupo | TAC, n (%) | CsA, n (%) | Valor p | TAC, n (%) | CsA, n (%) | Valor p |
| Pneumonia | | 1 (6.3%) | 1 (6.7%) | 0.962 | NR | NR | NR |
| Hepatotoxicidade | | 3 (18.8%) | 3 (20.0%) | 0.930 | NR | NR | NR |
| Diarreia | | 2 (12.5%) | 1 (6.7%) | 0.583 | NR | NR | NR |
| Hiperglicemia | | 3 (18.8%) | 2 (13.3%) | 0.682 | NR | NR | NR |
| Piora da hipertensão | | 1 (6.3%) | 2 (13.3%) | 0.505 | NR | NR | NR |
| Tremor nas mãos | | 4 (25.0%) | 1 (6.7%) | 0.165 | NR | NR | NR |
| Hipertricosis | | 0 (0.0%) | 12 (80.0%) | <0.001 | NR | NR | NR |
| Hiperplasia gengival | | 1 (6.3%) | 8 (53.3%) | 0.004 | NR | NR | NR |
| Nefrotoxicidade reversível | | 1 (6.3%) | 1 (6.7%) | 0.962 | NR | NR | NR |
| Hiperuricemia | | 8 (50.0%) | 5 (33.3%) | 0.347 | NR | NR | NR |
| EA totais | | NR | NR | NR | Aos 3 meses: 9 (26.5) Aos 6 meses: 21 (61.7) | Aos 3 meses: 11 (32.3) Aos 6 meses: 16 (47.3) | 0.590 0.220 |

Fonte: Autoria própria.

Notas: TAC = tacrolimo; CsA = ciclosporina; EA = eventos adversos; NA = não se aplica; NR = não reportado.

Questão de Pesquisa 12 - Qual a eficácia e a segurança das terapias imunossupressoras (tacrolimo, rituximabe, ácido micofenólico e prednisona) para o tratamento de glomerulonefrite membranoproliferativa ou mesangiocapilar (primárias ou idiopáticas) tipo I em adultos?

1) Estratégias de busca

MEDLINE via Pubmed:

(((((("Mycophenolic Acid"[Mesh] OR Mycophenolate Sodium OR Mycophenolate Mofetil)) OR ("Prednisone"[Mesh]) OR prednisone OR methylprednisolone OR "methylprednisolone acetate" [Supplementary Concept] OR corticosteroid)) OR ("Tacrolimus"[Mesh] OR tacrolimus))) AND ("Glomerulonephritis, Membranoproliferative"[Mesh] OR Membranoproliferative Glomerulonephritis OR MPGN OR Mesangiocapillary Glomerulonephritis)

Data de acesso: 25/10/2017

Total: 489 referências

EMBASE:

((('mesangiocapillary glomerulonephritis'/exp OR 'mesangiocapillary glomerulonephritis' OR 'membranoproliferative glomerulonephritis'/exp OR 'membranoproliferative glomerulonephritis' OR 'mpgn') AND [embase]/lim) AND (('tacrolimus'/exp OR 'tacrolimus' OR 'prednisone'/exp OR 'prednisone' OR 'methylprednisolone acetate'/exp OR 'methylprednisolone acetate' OR 'methylprednisolone'/exp OR 'methylprednisolone' OR 'mycophenolic acid'/exp OR 'mycophenolic acid' OR 'mycophenolate mofetil'/exp OR 'mycophenolate mofetil' OR 'mycophenolate sodium'/exp OR 'mycophenolate sodium') AND [embase]/lim)

Data de acesso: 25/10/2017

Total: 939 referências

2) Seleção das evidências

Apenas foram selecionados estudos que apresentassem resultados para a população adulta e com GNMP. Estudos que analisaram várias glomerulonefrites de forma conjunta só foram incluídos caso apresentassem resultados estratificados para GNMP.

Foram recuperadas 1.428 referências pelas estratégias de busca (489 MEDLINE e 939 EMBASE). Foram retiradas 179 duplicatas, restando 1.249 referências a serem analisadas por título e resumo. Após essa etapa, 15 referências tiveram os textos completos lidos e dessas, seis foram excluídas, sendo uma por se tratar de população pediátrica e 5 por não descrever resultados clínicos apenas para GNMP.

Foram recuperadas 1.428 referências pelas estratégias de busca (489 MEDLINE e 939 EMBASE). Foram retiradas 179 duplicatas, restando 1.249 referências a serem analisadas por título e resumo. Após essa etapa, 15 referências tiveram os textos completos lidos e dessas, nove foram excluídas, sendo uma por se tratar de população pediátrica e 8 por não descrever resultados clínicos apenas para GNMP. Dessa forma, 6 referências foram selecionadas (89,90,126,131,142,143).

3) Descrição dos estudos e seus resultados

A descrição sumária dos estudos encontra-se na **Tabela 43**. A **Tabela 44** apresenta as características dos participantes. A **Tabela 45** apresenta os desfechos de eficácia reportados nos estudos e a **Tabela 46** apresenta os desfechos de segurança.

Tabela 43 – Descrição dos estudos que analisaram terapias imunossupressoras para o tratamento de glomerulonefrite membranoproliferativa ou mesangiocapilar (primárias ou idiopáticas) tipo I

| Autor, ano | Desenho do estudo | Objetivo | População | Intervenção | Comparador | Risco de viés |
|-------------------------------------|------------------------------|---|---|---|------------|--|
| Micofenolato de mofetila | | | | | | |
| Dimkovic <i>et al.</i> , 2009 (126) | Série de casos prospectivas | Determinar a eficácia e segurança do MMF como terapia de resgate | GESF, GM, GNMP, GNMSP e DLM; pacientes que não atingiram remissão com imunossupressores, ET- dependentes ou ET-resistentes; todos pacientes haviam recebido ET e CF no passado | 500 mg de MMF 2 vezes por dia nas primeiras 2 semanas, no total 1500 mg MMF nas próximas duas semanas e então 1000 mg 2x ao dia; pacientes com falência renal crônica dose máxima de 1500 mg + ET de baixa dose (MMF) | NA | Alto (Série de casos para avaliar eficácia) |
| Yuan <i>et al.</i> , 2010 (142) | Série de casos prospectivas | Avaliar a eficácia do MMF em pacientes com GNMP ET-resistentes | GNMP ET ¹ - resistentes 1.0 mg/kg/d por pelo menos 8 semanas) | 1) Monoterapia de ET ¹ 1.0 mg/kg/d por 8 semanas ou mais, depois gradualmente diminuindo para 30 mg/d (Monoterapia de ET ¹) 2) Resistência à ET ¹ , então MMF (1.5 g/d) foi iniciada e a dose de ET ¹ foi gradualmente reduzida até chegar nos níveis 5 – 10 mg/d (MMF) | NA | Alto (Série de casos para avaliar eficácia) |
| Sahin <i>et al.</i> , 2007(143) | Série de casos retrospectiva | Reportar o uso de MMF em pacientes com glomerulopatias resistentes a terapias convencionais | Glomerulopatias primárias refratárias; GM, GNMP, NlgA, GESF, NLES, GNPI; pacientes (>16 anos) ET-resistentes ou não responderam a um agente citotóxico e / ou um tratamento com inibidor de calcineurina. | O MMF foi iniciado em 0,5-0,75 g BID e avançado como tolerado para 0,5 g TID ou 1 g BID + ET ² 4-12 mg (MMF) | NA | Alto (Série de casos retrospectiva para avaliar eficácia) |

Continua

Conclusão

| Autor, ano | Desenho do estudo | Objetivo | População | Intervenção | Comparador | Risco de viés |
|----------------------------------|--------------------------------------|--|--|---|---|--|
| Jones <i>et al.</i> , 2004 (90) | Estudo de coorte retrospectiva | Investigar se o MMF em combinação com ET ³ poderia melhorar os desfechos renais | GNMP idiopática; pacientes (>17 anos) | 60 mg de ET ³ oral, diminuindo para 20 mg dentro de 2 meses e retirado em 1 ano. O MMF foi iniciado a 500 mg/dia e aumentou gradualmente dependendo da resposta ou no máximo 2g/dia (MMF + ET ³) | Não receberam MMF + ET ³ (Controle) | Alto (Não houve validação independente dos casos ou pareamento, não foi relatado se a amostra é representativa; amostra pequena; não houve ajuste para confundidores) |
| Tacrolimo | | | | | | |
| Li <i>et al.</i> , 2009 (131) | Série de caso prospectiva | Reportar o uso de TAC em pacientes que não responderam à CF | GESF; DLM; GNMSP; pacientes (>16 anos) ET-resistentes (não atingiu remissão após tto de pelo menos 3 meses de 1,0 mg/kg /dia de ET ¹) que não responderam à CF com uma dose total de pelo menos 6g | TAC (0.05-0.1 mg/kg/d) dividido em duas doses de 12/12h; dose foi ajustada até atingir concentrações sanguíneas de 5-10 ng / ml + ET ¹ inicial a 0,5 mg/kg/d e mantida durante 8 a 12 semanas de acordo com a resposta. Após, a dose de ET ¹ foi reduzida em 5 mg a cada 2 semanas a 20 mg em dias alternados e mantidos por 8 semanas, seguido de redução de 8 a 16 semanas até a retirada completa. (TAC) | NA | Alto (Série de casos para avaliar eficácia) |
| Rituximabe | | | | | | |
| Dillon <i>et al.</i> , 2012 (89) | Série de casos prospectiva (Fase II) | Testar a hipótese de que a doença responderia à depleção de células B com RTX | GNMP tipo 1; pacientes (≥18 anos) | Intravenoso RTX 1,000 mg no dia 1 e no dia 15; pacientes foram pré-medicados com ET ² 100mg, difenidramina 50 mg e acetaminofeno 1000 mg (RTX) | NA | Alto (Série de casos para avaliar eficácia) |

Fonte: Autoria própria.

Notas: MMF = micofenolato de mofetila; TAC = tacrolimo; RTX = rituximabe; ET = esteroides; ET1 = prednisona; ET2 = metilprednisolona; ET3 = prednisolona; GESF = glomeruloesclerose segmentar focal; GM = glomerulopatia membranosa; GNMP = glomerulonefrite membranoproliferativa; GNMSP = glomerulonefrite mesangioproliferativa; NlgA = nefropatia por IgA; DLM = doença de lesão mínima; NLES = nefrite lúpus eritematoso sistêmica; GNPI = glomerulonefritepauci-imune.

Tabela 44 – Características dos pacientes incluídos nos estudos que analisaram terapias imunossupressoras para o tratamento de glomerulonefrite membranoproliferativa ou mesangiopilar (primárias ou idiopáticas) tipo I

| Autor, ano | Intervenção (n) | Controle (n) | Causas da SN (n) | Idade Intervenção (anos), média (DP) | Idade Controle (anos), média (DP) | n (%) sexo masculino Intervenção | n (%) sexo masculino Controle | Imunossupressores utilizados anteriormente à intervenção (n pacientes) | Período de seguimento |
|-------------------------------------|-----------------------------|----------------|--|--------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|--|--|
| Micofenolato de mofetila | | | | | | | | | |
| Dimkovic <i>et al.</i> , 2009 (126) | MMF (51) | NA | GM (n = 12), GNMP (n = 15), GNMSP (n = 10), GESF (n = 13) e DLM (n = 1); | 41.2(13.6) | NA | 30 (59) | NA | ET:51*; CF: 17* AZA: 5*; CPA: 6* | 12 meses |
| Yuan <i>et al.</i> , 2010 (142) | ET1 e depois MMF (13) | NA | GNMP (13) | 39.5 (9.5) | NA | 8 (61) | NA | ET ¹ :13 | Média de tto com de ET ¹ : 4 meses; Tto com MMF:12 meses |
| Sahin <i>et al.</i> , 2007 (143) | MMF (43) | NA | GM (n = 8), GNMP (n = 10), GESF (n = 4), NlgA (n = 6), NLES (n = 11), GNPI (n = 4) | 30.2 (11) | NA | 23 (53) | NA | ET:43; CF: 16 CPA: 5 | 28.9 meses (12) |
| Jones <i>et al.</i> , 2004 (90) | MMF + ET ³ (n:5) | Controle (n:6) | GNMP (11); GNMP tipo 1 no grupo MMF + ET ³ : 4 GNMP tipo 1 no grupo controle: 5 | 32.1 (11.6) | 25.2 (10.9) | 1 (17) | 2 (40) | Grupo MMF + ET ³ : monoterapia de ET ³ : 2 AZA + ET ³ : 1 Grupo Controle: AZA + ET ³ : 1 | 18 meses |
| Tacrolimo | | | | | | | | | |
| Li <i>et al.</i> , 2009 (131) | TAC (19) | NA | GESF: 8 DLM: 6 GNMSP: 5 | 27.1 (9.4) | NA | 13 (68) | NA | NR | Tto: pelo mesmo 24 semanas; Total, média (DP): 37.6 meses (13.4) |
| Rituximabe | | | | | | | | | |
| Dillon <i>et al.</i> , 2012 (89) | RTX (6) | NA | GNMSP: 6; GNMSP idiopática: 4 GNMSP com crioglobulinemia: 2 | 57 (19) | NA | 3 (50) | NA | Não foram utilizados imunossupressores antes da terapia | 12 meses |

Fonte: Autoria própria.

Notas: MMF = micofenolato de mofetila; TAC = tacrolimo; RTX = rituximabe; ET = esteroides; ET1 = prednisona; ET2 = metilprednisolona; ET3 = prednisolona; AZA = azatioprina; CPA = ciclosporina; CF = ciclofosfamida; GM = glomerulopatia membranosa; GNMP = glomerulonefrite membranoproliferativa; GNMSP = glomerulonefrite mesangioproliferativa; GESF = glomeruloesclerose segmentar focal; NlgA = nefropatia por IgA; DLM = doença de lesão mínima; NLES = nefrite lúpus eritematoso sistêmica; GNPI = glomerulonefritepauci-imune; tto = tratamento; DP = desvio padrão; NA = não se aplica; NR = não reportado.

Tabela 45 – Desfechos de eficácia reportados nos estudos que analisaram terapias imunossupressoras para o tratamento de glomerulonefrite membranoproliferativa ou mesangiocapilar (primárias ou idiopáticas) tipo I

| Autor | Remissão/ Relapso | Valor p | Desfechos bioquímicos relevantes | Valor p | Outros desfechos | Valor p |
|---|--|----------------|--|----------------------------|--|--------------------------|
| Micofenolato de mofetila | | | | | | |
| Dimkovic <i>et al.</i> , 2009 (126) | 33 (47%) daqueles que completaram o estudo responderam a terapia: RC: 14 RP: 20 | | UPCRbasal vs. 12 meses nos subgrupos, mediana (IQ): Geral: 3.72 (2.13–6.48) vs. 0.84 (0.42–2.01) ** GM: 3.52 (2.61–5.08) vs. 1.52 (0.06–1.78) GNMP: 4.31 (1.59–6.53) vs. 1.03 (0.45–3.54) GNMSP: 4.97 (1.14–10.28) vs. 0.51 (0.34–0.94) GESF: 3.26 (1.52–7.92) vs. 0.86 (0.45–2.07) | | Dose de ET (mg/d), mediana (IQ): Antes de MMF vs. depois de MMF 20 mg (120–25) vs. 15 mg (10–20) | < 0.001 |
| | RC nos subgrupos: GESF: 3 de 13 GM: 4 de 11 GNMP: 3 de 13 GNMSP: 3 de 9 | | Proteinúria (g/24h), mediana (IQ): Baseline:4.9 (2.9–8.4) Aos 3 meses:3.0 (1.69–4.8) Aos 6 meses:1.8 (0.49–3.62) Aos 9 meses:1.07 (0.4–3.22) Aos 12 meses:1.28 (0.5–2.9) ** | *<0.001 basal vs. 12 meses | Dose de MMF durante o estudo, mediana (IQ): Baseline: 1,000 mg (1,000–1,500) Aos 12 meses: 2,000 mg (1,500–2,000) | < 0.001 |
| | RP nos subgrupos: GESF: 5 de 13 GM: 5 de 11 GNMP: 5 de 13 GNMSP: 4 de 9 DML:1 | | Proteinúria nos subgrupos basal vs. 12 meses¥, mediana (IQ): GESF: 5.1 (2.7–8.9) vs. 1.9 (0.56–3.05) GM: 4.7 (3.12–6.57) vs. 1.4 (0.11–2.7) GNMP: 5.3 (3.19–8.6) vs. 1.92 (0.5–4.2) GNMSP: 7.03 (1.6–12.23) vs. 0.76 (0.45–1.34) | ** <0.001 | Taxa de sedimentação de eritrócitos, mediana (IQ): Baseline:39 (16.0–58.3) Aos 3 meses:32 (10.0–53.5) Aos 6 meses: 27 (15.7–51.2) Aos 9 meses:20 (10.0–37.3) Aos 12 meses:17 (8.0–40.5) | 0.000 basal vs. 12 meses |
| | Não atingiu remissão nos subgrupos: GESF: 2 de 13 GM: 2 de 11 GNMP: 1 de 13 GNMSP: 1 de 9 | | ProteinúriaAUC, entre basal e 3 meses vs. AUC entre 9 e 12 meses, média (DP): Geral: 4.99 (3.46) vs. 2.16 (2.46) ** GESF: 4.44 (2.73) vs. 2.51 (3.05) ** GM:3.79 (1.25) vs. 1.67 (1.61) ** GNMP: 5.38 (4.3) vs. 2.76 (2.47) ** GNMSP: 4.40 (3.25) vs. 1.52 (2.57) ** | ¥ NS entre grupos | Pressão Arterial Sistólica, média (DP): Baseline:135.3 (17.8) Aos 3 meses:130.5 (14.4) Aos 6 meses: 132.1 (15.5) Aos 9 meses:131.2 (14.5) Aos 12 meses:129.5 (14.4) | 0.018 basal vs. 12 meses |
| | Preditores de RC: Idade RR: 0.94 (IC 95%: 0.88–0.99) Preditores de RP: Idade RR: 0.95 (IC 95%: 0.91–0.99) | 0.036 0.047 | | | | |

Continua

Continuação

| Autor | Remissão/ Relapso | Valor p | Desfechos bioquímicos relevantes | Valor p | Outros desfechos | Valor p |
|-------|-------------------|---------|--|---------|------------------|---------|
| | | | <p>Proteínas totais (g/l), média (DP): Baseline:54.1 (9.10) Aos 3 meses:58.4 (9.4) Aos 6 meses:59.2 (8.9) Aos 9 meses:61.2 (7.2) Aos 12 meses:62.3 (9.4) *</p> <p>Albumina (g/l), média (DP): Baseline:30.8 (7.8) Aos 3 meses:33.8 (7.6) Aos 6 meses:36.3 (8.1) Aos 9 meses:37.5 (8.0) Aos 12 meses:37.8 (8.2) *</p> <p>Colesterol (g/l), média (DP): Baseline:9.2 (3.0) Aos 3 meses:8.4 (2.8) Aos 6 meses:7.6 (2.4) Aos 9 meses:6.9 (1.9) Aos 12 meses:7.1 (2.3) *</p> <p>eGFR (ml/min) basal e 12 meses nos subgrupos, média (DP) †:</p> <p>Geral: 62.1 (31.8) vs. 65.3 (31.8) GESF: 56.2 (33.2) vs. 70.7 (39.6) GM: 55.5 (21.1) vs. 62.2 (19.6) GNMP: 64.7 (40.5) vs. 59.9 (34.4) GNMSP: 71.6 (26.3) vs. 69.1 (32.2)</p> | | | |

Continua

Continuação

| Autor | Remissão/ Relapso | Valor p | Desfechos bioquímicos relevantes | Valor p | Outros desfechos | Valor p |
|-----------------------------------|-------------------|---------|--|-------------------------------|------------------|---------|
| Yuan <i>et al.</i> , 2010(142) | NR | NR | <u>Eficácia da monoterapia de ET¹, média (DP)</u> | | | |
| | | | Proteinúria (g/24h), antes vs. depois da monoterapia de ET ¹ : 4.1 (1.4) vs. 4.2 (1.5) | NS | | |
| | | | Albumina sérica (g/l), antes vs. depois da monoterapia de ET ¹ : 29.5 (4.2) vs. 28.4 (4.8) | NS | | |
| | | | Creatinina sérica(μmol/l), depois da monoterapia de ET ¹ : 131.0 (44.9) vs. 133.2 (52.8) | NS | | |
| | | | eGFR (ml/min/1.73m ²), depois da monoterapia de ET ¹ : 63.3 (26.8) vs. 63.3 (27.1) | NS | | |
| | | | <u>Eficácia do MMF, média (DP)</u> | | NR | NR |
| | | | Proteinúria (g/24h) Antes de MMF:4.2 (1.5) Aos 3 meses:3.8 (1.2) * Aos 6 meses:2.5 (0.9) ‡ Aos 9 meses:1.8 (0.7) ‡ Aos 12 meses:1.5 (0.6) ‡ | *<0.05 vs. antes de MMF | | |
| | | | eGFR(ml/min/1.73m ²): Antes de MMF:63.3 (27.1) Aos 3 meses:65.7 (26.8) * Aos 6 meses:72.9 (25.3) ‡ Aos 9 meses:81.3 (24.2) ‡ Aos 12 meses:81.2 (23.8) ‡ | ‡<0.01 vs. antes de MMF | | |
| | | | Creatinina sérica(μmol/l): Antes de MMF: 133.2 (52.8) Aos 3 meses:127.3 (43.7) * Aos 6 meses: 97.2 (27.3) ‡ Aos 12 meses:95.9 (22.5) ‡ | | | |

Continua

Continuação

| Autor | Remissão/ Relapso | Valor p | Desfechos bioquímicos relevantes | Valor p | Outros desfechos | Valor p |
|-------------------------------------|--|---------|--|---------|--|---------|
| Sahin <i>et al.</i> , 2007 (143) | <p>RC, n (%): Geral:27 (63) GNMP:8 (80); GM:5 (63) GESF: 1 (25); NlgA:2 (33) NLES: 8 (73); GNPI:3 (75)</p> <p>RP, n (%): Geral:10 (23) GNMP:1 (10); GM:3 (37) GESF: 1 (25); NlgA:2 (33) NLES: 2 (18); GNPI:1 (25)</p> <p>Falha do MMF, n (%): Geral:6 (14) GNMP:1 (10); GM:0 GESF: 2 (50); NlgA:2 (33) NLES: 1 (9); GNPI:0</p> | NR | Proteína na urina, antes vs. depois de MMF: 3.26 (2.6) vs. 0.87 (1.1) | 0.02 | <p>Pressão Arterial Sistólica, antes vs. depois de MMF: 132 (17) vs. 126 (11)</p> <p>Insuficiência renal foi resolvida em 7 dos 11 (63,6%) pacientes com insuficiência renal inicialmente, 2 com GNMP, 2 com GM, 1 com GESF, 4 com GN crescente, 2 com NLES e em 2 insuficiência renal de novo desenvolvida.</p> | 0.02 |
| | | | Albumina sérica, antes vs. depois de MMF: 3.7 (0.7) vs. 4.3 (0.5) | 0.01 | | |
| | | | Creatinina sérica, antes vs. depois de MMF: 1.29 (0.55) vs. 1.14 (0.38) | 0.04 | | |
| | | | GFR, antes vs. depois de MMF: 71.5 (28) vs. 78.1 (27) | 0.021 | | |
| | | | Colesterol sérico, antes vs. depois de MMF: 247 (95) vs. 193 (75) | 0.001 | | |

Continua

Continuação

| Autor | Remissão/ Relapso | Valor p | Desfechos bioquímicos relevantes | Valor p | Outros desfechos | Valor p |
|---|-------------------|---------|--|---|------------------|---------|
| Jones <i>et al.</i> , 2004 (90) | NR | NR | Proteinúria (g/24h), média: Grupo MMF + ET3: Basal:5.09 Aos 6 meses:1.97 * Aos 12 meses:1.96 * Aos 18 meses:2.59 * Grupo Controle Basal:5.98 Aos 6 meses:4.77▲ Aos 12 meses:6.61▲ Aos 18 meses:6.34▲ Grupo Controle vs. Grupo MMF + ET3: ¥ | | NR | NR |
| | | | Albumina sérica (g/l), média: Grupo MMF + ET3: Basal:29 Aos 6 meses:36.6▲ Aos 12 meses:38.2▲ Aos 18 meses:37▲ Grupo Controle Basal:30.8 Aos 6 meses:33.7▲ Aos 12 meses:34.5▲ Aos 18 meses:33.5▲ | *<0.005 vs. basal ▲ NS vs. basal | | |
| | | | Creatinina sérica (µmol/l), média: Grupo MMF + ET3: Basal:101.4 Aos 6 meses:86.4▲ Aos 12 meses:92.8▲ Aos 18 meses:103▲ Grupo Controle Basal:103.2 Aos 6 meses:132.3▲ Aos 12 meses:133.7▲ Aos 18 meses:155.8* Grupo Controle vs. Grupo MMF + ET3: NS aos 18 meses | ¥0.003 controle vs. Grupo MMF + ET ³ , aos 18 meses | | |
| Depuração de creatinina ml/min, média: Grupo MMF + ET3: Basal:105.3 Aos 6 meses:112.4▲ Aos 12 meses:106.4▲ Aos 18 meses:99.04▲ Grupo Controle Basal:108.4 Aos 6 meses:80.3* Aos 12 meses:81.31* Aos 18 meses:66.83* Grupo Controle vs. Grupo MMF + ET3: NS aos 18 meses | | | | | | |

Continua

Continuação

| Autor | Remissão/ Relapso | Valor p | Desfechos bioquímicos relevantes | Valor p | Outros desfechos | Valor p |
|----------------------------------|---|--|--|----------------------|--|---------|
| Tacrolimo | | | | | | |
| Li <i>et al.</i> , 2009 (131) | <p>RC, n (%): Geral:11 (64.7) GESF: 3 (42.9); DLM: 5 (100) GNMSP: 3 (60)</p> <p>RP, n (%): Geral:3 (17.6) GESF: 1 (14.3); DLM: 0 (0) GNMSP: 2 (40)</p> <p>Sem resposta, n (%): Geral:3 (17.6) GESF: 3 (42.9); DLM: 0 (0) GNMSP: 0 (0)</p> <p>Tempo para remissão, semanas, média (DP): Geral: RC:5.6 (1.4); RP:8.0 (5.1) GESF: 5.8 (1.3); DLM: 4.4 (0.9) GNMSP: 5.2 (2.3)</p> <p>Relapsos, n: Geral:5; GESF: 1 DLM: 2; GNMSP: 2</p> <p>Tempo médio (DP) para relapso: 37.6 meses (13.4)</p> | Alcance de remissão: 0.05 GESF vs. DLM | <p>Proteinúria (g/dia), mediana (IQ) basal vs. 24 semanas vs. 48 semanas Geral:6.7 (4.5-12.9) vs. 0.2 (0.1-6.3) * vs.0.2 (0.1-6.7) *</p> <p>GESF: 7.0 (4.5-8.5) vs. 0.9 (0.1-6.3) vs. 1.4 (0.1-6.7)</p> <p>DLM: 6.4 (5.4-6.8) vs. 0.1 (0.1-0.2) vs. 0.1 (0.1-0.2)</p> <p>GNMSP: 7.5 (5.3-12.9) vs.0.2 (0.1-1.8) vs. 0.1 (0.1-2.3)</p> <p>Albumina sérica (g/l), mediana (IQ) basal vs. 24 semanas vs. 48 semanas Geral:17.5 (7.4, 26.3) vs. 42.4 (8.7, 48.1) * vs. 42.4 (15.4, 45.6) *</p> | *<0.001 vs. basal | <p>Dose média (DP) de TAC (mg/kg/d): Nas primeiras 24 semanas: 0,06 (0,01) Nas 24 seguintes: 0,04 (0,01)</p> | NR |

Continua

Conclusão

| Autor | Remissão/ Relapso | Valor p | Desfechos bioquímicos relevantes | Valor p | Outros desfechos | Valor p |
|----------------------------------|--|---------|--|---|---|---------|
| Rituximabe | | | | | | |
| Dillon <i>et al.</i> , 2012 (89) | RC, n: 2 (ambos com crioglobulinemia) RP, n: 3 Não resposta, n: 1 Relapso: 1 | NR | Proteinúria (g/dia), média (DP): Basal:3.9 (2.0) Aos 3 meses:2.4 (2.1) Aos 6 meses:1.8 (1.4)* Aos 9 meses:1.4 (1.4) * Aos 12 meses:2.1 (2.3) * Células B (células/ μ l), média (DP): Basal: 210 (130) Aos 3 meses: 4 (5) * Aos 6 meses: 14 (9) * Aos 9 meses: 24 (19) * Aos 12 meses: 47 (38) * Creatinina sérica (mg/dl), média (DP): Basal: 1.7 (0.5) Aos 12 meses: 1.7 (NR) Depuração de creatinina ml/min/1.73 m ² , média: Basal: 48 (13); aos12 meses: 48 (NR) | *<0.05 vs. basal NS NS | Nível sérico, média (DP) de RTX depois da segunda dose: 252 \pm 85 μ g / ml | NR |

Fonte: Autoria própria.

Notas: MMF = micofenolato de mofetila; TAC = tacrolimo; RTX = rituximabe; ET1 = prednisona; ET2 = metilprednisolona; ET3 = prednisolona; RC = remissão completa; RP = remissão parcial; UPCR = relação proteína/creatinina;

AUC = área sob a curva; eGFR = taxa de filtração glomerular estimada; GFR = taxa de filtração glomerular; GM = glomerulopatia membranosa; GNMP = glomerulonefrite membranoproliferativa; GNMSP = glomerulonefrite mesangioproliferativa; GESF = glomeruloesclerose segmentar focal; DLM = doença de lesão mínima; NlgA = nefropatia por IgA; RR = risco relativo; IQ = intervalo interquartil; DP = desvio padrão; min.-máx. = valores mínimo e máximo; IC95% = intervalo de confiança de 95%; NS = estatisticamente não significante; NR = não reportado.

Tabela 46 – Desfechos de segurança reportados nos estudos que analisaram terapias imunossupressoras para o tratamento de glomerulonefrite membranoproliferativa ou mesangiocapilar (primárias ou idiopáticas) tipo I

| Evento adversos | Dimkovic <i>et al.</i> , 2009 (126) | Sahin <i>et al.</i> , 2007 (143) | Yuan <i>et al.</i> , 2010(142) | Jones <i>et al.</i> , 2004 (90) | | Li <i>et al.</i> , 2009 (131) | Dillon <i>et al.</i> , 2012 (89) |
|---|-------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-------------|---|----------------------------------|
| Grupo | MMF, n | MMF, n | MMF, n | MMF, n | Controle, n | TAC, n | RTX, n |
| Leucopenia | NR | NR | NR | 1 | NR | NR | NR |
| Diarreia | NR | 4 | 1 | NR | NR | 1 | NR |
| Náusea/vômito | NR | NR | | NR | NR | 1 | NR |
| 1 ou + EA | NR | NR | NR | NR | NR | Geral: 9 (47.4) GESF: 5 (62.5) DLM: 2 (33.3) GNMSP: 2 (40.0) | 0 |
| EA sérios | NR | NR | 0 | 1 | NR | NR | 0 |
| Nefrototoxicidade reversível aguda | NR | NR | NR | NR | NR | 1 | NR |
| Hepatotoxicidade | NR | 3 | NR | NR | NR | 2 | NR |
| Novo início / piora de hipertensão preexistente | NR | NR | NR | NR | NR | 5 | NR |
| Diabetes Mellitus | NR | NR | NR | NR | NR | 1 | NR |
| Infecções | NR | NR | NR | 1 | NR | 4 | NR |
| Infecção trato respiratório superior | NR | NR | NR | 1 | NR | NR | NR |
| Pneumonia | NR | NR | NR | NR | NR | 2 | NR |
| Infecção trato urinário | NR | NR | NR | NR | NR | 2 | NR |
| Supressão da medula óssea | NR | NR | NR | NR | NR | 3 | NR |
| Linfoma | NR | NR | NR | NR | NR | 1 | NR |
| Suspensão/interrupção do tto | 3 | NR | NR | 1 | NR | 1 | 0 |
| Morte | 1 | 1 | 0 | 0 | NR | 0 | 0 |

Fonte: Autoria própria.

Notas: EA = eventos adversos; MMF = micofenolato de mofetila; TAC = tacrolimo; RTX = rituximabe; NR = não reporta.

Diretrizes diagnósticas e terapêuticas da Síndrome Nefrótica em Adulto

Questão de Pesquisa 13 - Quais as terapias imunossupressoras para o tratamento de NlgA em adultos? (Considerar TAC, prednisona e metilprednisolona, MMF, ciclofosfamida, azatioprina)

1) Estratégia de Busca

MEDLINE via Pubmed:

(((((("Prednisone"[Mesh] OR "Methylprednisolone"[Mesh] OR ("prednisone"[MeSH Terms] OR "prednisone"[All Fields]) OR ("methylprednisolone"[MeSH Terms] OR "methylprednisolone"[All Fields]) OR ("adrenal cortex hormones"[Pharmacological Action] OR "adrenal cortex hormones"[MeSH Terms] OR ("adrenal"[All Fields] AND "cortex"[All Fields] AND "hormones"[All Fields]) OR "adrenal cortex hormones"[All Fields] OR "corticosteroid"[All Fields])) OR ("Tacrolimus"[Mesh] OR ("tacrolimus"[MeSH Terms] OR "tacrolimus"[All Fields]) OR ("tacrolimus"[MeSH Terms] OR "tacrolimus"[All Fields] OR "fk506"[All Fields]) OR ("calcineurin inhibitors"[Pharmacological Action] OR "calcineurin inhibitors"[MeSH Terms] OR ("calcineurin"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "calcineurin inhibitors"[All Fields]))) OR ("Azathioprine"[Mesh] OR ("azathioprine"[MeSH Terms] OR "azathioprine"[All Fields]))) OR ("Cyclophosphamide"[Mesh] OR ("cyclophosphamide"[MeSH Terms] OR "cyclophosphamide"[All Fields]))) OR ("Mycophenolic Acid"[Mesh] OR ("mycophenolic acid"[MeSH Terms] OR ("mycophenolic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "mycophenolic acid"[All Fields] OR ("mycophenolate"[All Fields] AND "mofetil"[All Fields]) OR "mycophenolate mofetil"[All Fields]) OR ("mycophenolic acid"[MeSH Terms] OR ("mycophenolic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "mycophenolic acid"[All Fields] OR ("mycophenolate"[All Fields] AND "sodium"[All Fields]) OR "mycophenolate sodium"[All Fields]))) AND ("Glomerulonephritis, IGA"[Mesh] OR ("glomerulonephritis, iga"[MeSH Terms] OR ("glomerulonephritis"[All Fields] AND "iga"[All Fields]) OR "iga glomerulonephritis"[All Fields] OR ("iga"[All Fields] AND "nephropathy"[All Fields]) OR "iga nephropathy"[All Fields]) OR ("glomerulonephritis, iga"[MeSH Terms] OR ("glomerulonephritis"[All Fields] AND "iga"[All Fields]) OR "iga glomerulonephritis"[All Fields] OR ("iga"[All Fields] AND "glomerulonephritis"[All Fields])))

Total de referências: 921 referências

Data de acesso: 01/11/2017

EMBASE:

('prednisone'/exp OR 'prednisone' OR 'methylprednisolone'/exp OR 'methylprednisolone' OR 'tacrolimus'/exp OR 'tacrolimus' OR 'azathioprine'/exp OR 'azathioprine' OR 'cyclophosphamide'/exp OR 'cyclophosphamide' OR 'mycophenolate mofetil'/exp OR 'mycophenolate mofetil' OR 'mycophenolic acid'/exp OR 'mycophenolic acid' OR 'mycophenolate sodium'/exp OR 'mycophenolate sodium') AND ('immunoglobulin a nephropathy'/exp OR 'immunoglobulin a nephropathy' OR 'iga nephropathy'/exp OR 'iga nephropathy' OR 'iga glomerulonephritis') AND [embase]/lim

Total: 1660 referências

Data de acesso: 01/11/2017

2) Seleção das Evidências

A busca das evidências nas bases MEDLINE (via PubMed) e Embase resultou em 2581 referências (921 no MEDLINE e 1660 no Embase). Destas, 300 foram excluídas por estarem duplicadas.

Duas mil duzentos e oitenta e uma referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais 55 tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade.

Trinta e nove estudos foram excluídos: uma revisão sistemática e um ensaio clínico por incluir crianças em sua população de estudo; quatro revisões sistemáticas por incluírem estudos originais semelhantes à outras revisões sistemáticas mais recentes, já incluídas neste documento, 20 ensaios clínicos por estarem incluídos nas revisões sistemáticas; três ensaios clínicos por analisar os efeitos da tonsilectomia vs. imunossupressão; três séries de casos e um estudo observacional; cinco estudos por não abordarem desfechos de interesse, um por avaliar os efeitos da losartana.

Dezesseis estudos foram incluídos: sete revisões sistemáticas (144-150), oito ensaios clínicos randomizados (151-158) e um estudo comparativo quase experimental (85).

3) Descrição dos Estudos e seus Resultados

A descrição sumária dos estudos encontra-se nas tabelas a seguir, divididas por intervenções avaliadas nos estudos.

3.1 Estudos que avaliaram a eficácia e segurança da azatioprina (AZA) ou ciclofosfamida (CTX), em monoterapia ou em combinação com corticoides (metilprednisolona, prednisolona ou prednisona)

Tabela 47 - Características gerais dos estudos incluídos

| Autor, ano | Desenho do estudo | Objetivo do estudo | População estudada | Detalhes da intervenção | Detalhes do comparador | Risco de viés |
|------------------------------------|--|--|---|---|---|---|
| Liu <i>et al.</i> , 2016 (145) | Revisão sistemática com meta-análise. Última atualização em setembro de 2013 | Avaliar a eficácia e segurança de imunossuppressores no tratamento de pacientes chineses com NlgA | 29 ECRs, com total de 1466 pacientes chineses | 6 ECRs: MMF 1 - 2 g/dia vs corticoides; 5 ECRs: AZA 2 - 5 mg/kg/dia vs corticoides; 4 ECRs: LET 20 mg/dia vs CTX; 2 ECRs: CTX 0,5 - 0,75 g/m ² vs corticoides; 13 ECRs: LET 20 - 30 mg/dia vs corticoides | Corticoides ou CTX | Alto (validade externa baixa: apenas pacientes chineses; Apenas 4 estudos com qualidade razoável; não foi feita nenhuma análise de subgrupo; Uma das análises utilizou modelo de efeitos fixos para uma heterogeneidade considerável) |
| Tian <i>et al.</i> , 2015 (149) | Revisão sistemática com meta-análise. Última atualização em agosto de 2014 | Avaliar a eficácia e segurança de imunossuppressores para o tratamento de NlgA, em estudos de mais de 5 anos de seguimento | 6 ECRs e 1 quase-experimental, com total de 471 participantes | Intervenções diferentes para cada estudo: - prednisolona + dipiridamol - metilprednisolona + tto suporte - prednisona + AZA + heparina/ varfarina + dipiridamol - prednisolona + dipiridamol + anti-inflamatórios - Prednisolona + CTX/AZA - MMF | Dipiridamol, tto suporte, heparina/varfarina, controles (sem uso de imunossuppressores) | Moderado (apenas estudos em inglês, avalia conjuntamente ECR e estudos observacionais) |
| Samuels <i>et al.</i> , 2004 (147) | Revisão sistemática com meta-análise. Última atualização em 2002 | Avaliar os efeitos dos imunossuppressores no tratamento da NlgA | 13 estudos, com total de 623 participantes | Corticoides (metilprednisolona, prednisolona ou prednisona) Imunossuppressores (AZA, CsA, CTX) Combinação de imunossuppressores e corticoides | Dipiridamol, heparina, placebo ou ausência de tto | Alto: análise conjunta de ECRs e estudos não randomizados, não avalia viés de publicação, não reporta o uso de protocolo prévio, não houve descrição completa dos participantes dos estudos incluídos, como desenho do estudo, idade, sexo, ferramenta para a avaliação de viés dos estudos individuais inadequada. |

Continua

Continuação

| Autor, ano | Desenho do estudo | Objetivo do estudo | População estudada | Detalhes da intervenção | Detalhes do comparador | Risco de viés |
|------------------------------------|--|--|--|--|---|--|
| Rauen <i>et al.</i> , 2017 (157) | STOP IgAN trial: ECR, aberto, multicêntrico na Alemanha, com amostra subdividida em grupo TFG alto (≥ 60 mL/min/1,73m ²) e em grupo TFG baixo (30 - 59 mL/min/1,73m ²) | Avaliar desfechos renais em pacientes com TFG similar tratados com imunossupressor comparado com corticoides e tto de suporte | Pacientes com NlgA confirmada por biopsia, proteinúria $>0,75$ g/dia e $<3,5$ g/dia | Monoterapia com corticoides ou prednisolona + CTX por 3 meses, seguido de AZA por 33 meses, ambos combinado com tto suporte | Tto de suporte | Moderado: Análise secundária de ECR (perda de randomização original) |
| Rauen <i>et al.</i> , 2015 (156) | STOP IgAN trial: ECR, aberto, multicêntrico na Alemanha, com amostra subdividida em grupo TFG alto (≥ 60 mL/min/1,73m ²) e em grupo TFG baixo (30 - 59 mL/min/1,73m ²) | Avaliar desfechos renais em pacientes com TFG similar tratados com imunossupressor comparado com corticoides e tto de suporte | Pacientes com NlgA confirmada por biopsia, proteinúria $>0,75$ g/dia e $<3,5$ g/dia | Monoterapia com corticoides ou prednisolona + CTX por 3 meses, seguido de AZA por 33 meses, ambos combinado com tto suporte | Tto de suporte | Baixo |
| Pozzi <i>et al.</i> , 2013 (155) | ECR | Avaliar o tratamento com corticoides + AZA em pacientes com NlgA e DRCT estágio 3/4 | Pacientes com NlgA, com creatinina sérica $>2,0$ mg/dL e proteinúria ≥ 1 g/dia | Mpred 1 g por 3 dias consecutivos, nos meses 1, 3 e 5, com prednisona oral 0,5 mg/kg dia sim/dia não + AZA 1,5 mg/kg/dia por 6 meses, seguido de prednisona 0,2 mg/kg dia sim/dia não + AZA 50 mg/dia por mais 6 meses | Corticoides em monoterapia | Alto: não reporta método de randomização, sigilo de alocação, cegamento, não apresenta cálculo amostral. |
| Stangou <i>et al.</i> , 2011 (158) | ECR | Avaliar os efeitos do tratamento com corticoides ou corticoides + AZA em pacientes com NlgA que não responderam a iSRAA + ácidos graxos poli-insaturados | Pacientes com NlgA confirmada por biopsia, proteinúria ≥ 1 g/dia, TFG ≥ 30 mL/min/1,73m ² , que não responderam ao tratamento prévio com iSRAA + ácidos graxos poli-insaturados | AZA 1 mg/kg/dia + Mpred 0,6 mg/kg em duas doses, reduzindo por 4 mg a cada 15 dias até chegar em 8 mg | Mpred 0,6 mg/kg em duas doses, reduzindo por 4 mg a cada 15 dias até chegar em 8 mg | Alto: sigilo de alocação, não houve cálculo amostral e a amostra é muito pequena |

Continua

Conclusão

| Autor, ano | Desenho do estudo | Objetivo do estudo | População estudada | Detalhes da intervenção | Detalhes do comparador | Risco de viés |
|----------------------------------|---|---|---|--|---|---|
| Pozzi <i>et al.</i> , 2010 (154) | ECR, aberto, multicêntrico (27 centros na Itália e Suíça) | Avaliar eficácia e segurança do tratamento de AZA+corticoides em pacientes com NlgA | Pacientes adultos com NlgA, creatinina sérica $\leq 2,0$ mg/dL, proteinúria $\geq 1,0$ g/dia, por 3 meses | Mpred 1 g por 3 dias consecutivos, nos meses 1, 3 e 5, com prednisona oral 0,5 mg/kg dia sim/dia não + AZA 1,5 mg/kg/dia por 6 meses, seguido de prednisona 0,2 mg/kg dia sim/dia não + AZA 50 mg/dia por mais 6 meses | Corticoides em monoterapia | Baixo |
| Tumlin <i>et al.</i> , 2003 (85) | Estudo observacional prospectivo com controle histórico | Avaliar a eficácia da CTX em pacientes com NlgA cresçêntica | Pacientes com NlgA cresçêntica, hipertensos (PA $>140/90$ mmHg), proteinúria $>1,0$ g/dia | Mpred IV 15 mg/kg/dia por 3 dias + prednisona VO 1 mg/kg/dia por 60 dias, reduzindo para 0,6 mg/kg/dia por 60 dias, reduzindo para 0,3 mg/kg/dia, e então para 0,15 mg/kg/dia + CTX IV 0,5 - 0,75 g/m ² mensalmente por 6 meses | Controle histórico, pacientes com NlgA não tratados. Dados retrospectivos | Alto: estudo com controle histórico, não houve nenhum tipo de análise de covariância por variáveis basais |

Fonte: Autoria própria.

Notas: NlgA = nefropatia por Imunoglobulina A; ECR = ensaio clínico randomizado; MMF = micofenolato de mofetila; AZA = azatioprina; LET = leflunomida; CTX = ciclofosfamida; tto = tratamento; CSA = ciclosporina A; TFG = taxa de filtração glomerular; DRCT = doença renal crônica terminal; Mpred = metilprednisolona; iSRAA = inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona; TFG_e = taxa de filtração glomerular estimada; PA = pressão arterial.

Tabela 48 – Características dos participantes incluídos nos estudos

| Autor, ano | Grupo | Tamanho amostral, n | Idade, média ± DP | Sexo, n (%) feminino | Desfechos bioquímicos relevantes | Tempo de seguimento |
|------------------------------------|----------------------------|---------------------|-------------------|----------------------|---|---------------------|
| Liu <i>et al.</i> , 2016 (145) | Total | 1466 | NR | NR | NR | 3 - 24 meses |
| | AZA | 292 | NR | NR | NR | 6 - 24 meses |
| | MMF | 253 | NR | NR | NR | 3 - 6 meses |
| | LEF vs corticoide | 623 | NR | NR | NR | 3 meses |
| | CTX | 72 | NR | NR | NR | 12 meses |
| | LEF vs CTX | 226 | NR | NR | NR | 3 meses |
| Tian <i>et al.</i> , 2015 (149) | Total | 471 | 11,6 - 45 | NR | NR | 60 - 120 meses |
| Samuels <i>et al.</i> , 2004 (147) | Total | 623 | NR | NR | NR | 3 - 120 meses |
| Rauen <i>et al.</i> , 2017 (157) | TFG alto: tto suporte | 54 | 45,6 ± 11,9 | 7 (13%) | Creatinina plasmática (mg/dL): 1,4 ± 0,5 TFGe (mL/min/1,73m ²): 88,2 ± 28,6 Proteína urinária (g/dia): 1,6 ± 0,7 | 36 meses |
| | TFG alto: corticoide | 55 | 41,7 ± 13,3 | 13 (24%) | Creatinina plasmática (mg/dL): 1,3 ± 0,4 TFGe (mL/min/1,73m ²): 94,2 ± 32,2 Proteína urinária (g/dia): 1,6 ± 0,8 | |
| | TFG baixo: tto suporte | 26 | 46,0 ± 14,0 | 8 (31%) | Creatinina plasmática (mg/dL): 2,0 ± 0,6 TFGe (mL/min/1,73m ²): 49,9 ± 17,5 Proteína urinária (g/dia): 1,7 ± 0,7 | |
| | TFG baixo: imunossupressor | 27 | 45,1 ± 12,8 | 7 (26%) | Creatinina plasmática (mg/dL): 2,2 ± 0,7 TFGe (mL/min/1,73m ²): 42,4 ± 11,4 Proteína urinária (g/dia): 2,0 ± 0,8 | |

Continua

Continuação

| Autor, ano | Grupo | Tamanho amostral, n | Idade, média ± DP | Sexo, n (%) feminino | Desfechos bioquímicos relevantes | Tempo de seguimento |
|------------------------------------|---------------------------------|---------------------|--------------------------------------|----------------------|--|---------------------|
| Rauen <i>et al.</i> , 2015 (156) | Corticoide ou imunossupressores | 82 | 42,8 ± 13,1 | 20 (24%) | Creatinina plasmática (mg/dL): 1,6 ± 0,7 TFGe (mL/min/1,73m ²): 61,1 ± 29,0 Proteína urinária (g/dia): 1,8 ± 0,8 | 36 meses |
| | Tto suporte | 80 | 45,8 ± 12,5 | 15 (19%) | Creatinina plasmática (mg/dL): 1,6 ± 0,6 TFGe (mL/min/1,73m ²): 57,4 ± 24,9 Proteína urinária (g/dia): 1,6 ± 0,7 | |
| Pozzi <i>et al.</i> , 2013 (155) | AZA | 20 | Mediana (IQR): 43,0 (32,6 - 52,4) | 3 (15%) | Creatinina plasmática (mg/dL): mediana (IQR): 2,60 (2,37 - 3,04) TFGe (mL/min/1,73m ²): mediana (IQR): 36 (29 - 43) Proteína urinária (g/dia): mediana (IQR): 3,2 (1,7 - 5,5) | Mediana de 4,5 anos |
| | Corticoides | 26 | Mediana (IQR): 37,3 (32,7 - 52,3) | 6 (23%) | Creatinina plasmática (mg/dL): mediana (IQR): 2,85 (2,38 - 3,55) TFGe (mL/min/1,73m ²): mediana (IQR): 33 (24 - 40) Proteína urinária (g/dia): mediana (IQR): 2,0 (1,5 - 3,2) | |
| Stangou <i>et al.</i> , 2011 (158) | AZA+Mpred | 12 | 46.6 ± 12,1 | 4 (33%) | TFGe (mL/min/1,73m ²): 57,4 ± 28,7 Proteína urinária (g/dia): 2,4 ± 1,0 | 12 meses |
| | Mpred | 10 | 51,3 ± 9,1 | 4 (40%) | TFGe (mL/min/1,73m ²): 52,0 ± 26,7 Proteína urinária (g/dia): 2,4 ± 0,9 | |

Continua

Conclusão

| Autor, ano | Grupo | Tamanho amostral, n | Idade, média ± DP | Sexo, n (%) feminino | Desfechos bioquímicos relevantes | Tempo de seguimento |
|----------------------------------|--------------------|---------------------|--------------------------------------|----------------------|--|---------------------|
| Pozzi <i>et al.</i> , 2010 (154) | AZA | 101 | Mediana (IQR): 34,8 (27,7 - 43,9) | 25 (25%) | Creatinina plasmática (mg/dL): mediana (IQR): 1,20 (1,00 - 1,50) TFGe (mL/min/1,73m ²): mediana (IQR): 72 (53 - 88) Proteína urinária (g/dia): mediana (IQR): 2,1 (1,5 - 3,5) | mediana de 4,9 anos |
| | Controle | 106 | Mediana (IQR): 40,5 (30,3 - 51,3) | 31 (29%) | Creatinina plasmática (mg/dL): mediana (IQR): 1,28 (1,00 - 1,66) TFGe (mL/min/1,73m ²): mediana (IQR): 63 (44 - 85) Proteína urinária (g/dia): mediana (IQR): 2,0 (1,5 - 2,7) | |
| Tumlin <i>et al.</i> , 2003 (85) | CTX | 12 | 44 | 8 (66%) | Creatinina plasmática (mg/dL): 1,49 ± 0,2 Proteína urinária (g/dia): 3,70 ± 2,70 | 36 meses |
| | Controle histórico | 12 | 43 | 4 (33%) | Creatinina plasmática (mg/dL): 1,72 ± 0,3 | |

Fonte: Autoria própria.

Notas: DP = desvio padrão; AZA = azatioprina; MMF = micofenolato de mofetila; LEF = leflunomida; CTX = ciclofosfamida; TFGe = taxa de filtração glomerular estimada; tto = tratamento; Mpred = metilprednisolona; IQR = intervalo interquartil; NR = não reportado.

Tabela 49 – Desfechos reportados nos estudos incluídos

| Autor, ano | Grupos comparados | Desfechos clínicos primários | Desfechos urinários | Desfechos laboratoriais | Progressão para DRCT |
|---------------------------------|--------------------------------|--|---------------------|-------------------------|---|
| Liu <i>et al.</i> , 2016* (145) | AZA vs corticoides | Remissão da proteinúria: OR: 3,43 (IC 95% 1,92; 6,12), p<0,0001 [favorece corticoides]. 5 ECRs, n=292, I2: 5%, p=NS | NR | NR | NR |
| | MMF vs corticoides | Remissão da proteinúria: OR: 2,19 (IC 95% 1,25; 3,85), p=0,006 [favorece corticoides]. 6 ECRs, n=247, I2: 30%, p=NS | NR | NR | NR |
| | LEF vs corticoides | Remissão da proteinúria: OR: 2,64 (IC 95% 1,80; 3,86), p<0,0001. 13 ECRs, n=613, I2: 24%, p=NS | NR | NR | NR |
| | CTX vs corticoides | Remissão da proteinúria: OR: 0,91 (IC 95% 0,41; 1,41), p=0,0004 [favorece corticoides]. 2 ECRs, n=72, I2: 72%, p=NS | NR | NR | NR |
| | LEF vs CTX | Remissão da proteinúria: OR: 2,01 (IC 95% 1,08; 3,75), p=0,03 [favorece corticoides]. 4 ECRs, n=224, I2: 0%, p=NS | NR | NR | NR |
| Tian <i>et al.</i> , 2015 (149) | Imunossupressores vs controles | Deterioração da função renal: RR: 0,19 (IC 95% 0,07; 0,54), p=0,002. 3 estudos, n=257, I2: 0%, p=NS | NR | NR | RR: 0,30 (IC 95% 0,19; 0,48), p<0,00001 [favorece imuno]. 7 estudos, n=471, I2=0%, p=NS |

Continua

Continuação

| Autor, ano | Grupos comparados | Desfechos clínicos primários | Desfechos urinários | Desfechos laboratoriais | Progressão para DRCT |
|------------------------------------|--|---|--|---|---|
| Samuels <i>et al.</i> , 2004 (147) | Corticoides vs placebo ou ausência de tto | NR | Proteinúria de 24h: DMP: -0,58 (IC 95% -0,95; -0,21), p=0,002. 5 estudos, n=244, I2: 0%, p=NS TFGe: DMP: 21,66 (IC 95% 7,87; 35, 35,44), p=0,002. 3 estudos, n=119, I2: 51,8%, p=NS | Duplicação da creatinina plasmática: RR: 0,45 (IC 95% 0,29; 0,69), p=0,0003. 6 estudos, n=341, I2: 0%, p=NS | RR: 0,44 (IC 95% 0,25; 0,80), p=0,007. 6 estudos, n=341, I2: 0%, p=NS |
| | Corticoides vs dipiridamol | NR | Proteinúria de 24h: DMP: -0,42 (IC 95% -0,72; -0,12), p=0,007. 1 estudo, n=19 TFGe: DMP: 2,50 (IC 95% -19,46; 24,46), p=NS. 1 estudo, n=19 | NR | NR |
| | Imunossuppressores citotóxicos vs placebo ou ausência de tto | NR | Proteinúria de 24h: DMP: -0,74 (IC 95% -0,95; -0,54), p<0,00001. 2 estudos, n=100, I2: 0%, p=NS | NR | RR: 0,35 (IC 95% 0,04; 3,22), p=NS. 2 estudos, n=106 |
| | CsA vs placebo ou ausência de tto | NR | Proteinúria de 24h: DMP: -1,60 (IC 95% -2,43; -0,77), p=0,0002. 1 estudo, n=22 | NR | NR |
| | Imunossuppressores+corticoides vs placebo ou ausência de tto | NR | Proteinúria de 24h: DMP: -1,25 (IC 95% -2,71; 0,21), p=NS. 3 estudos, n=154, I2: 97,3%, p<0,00001 | NR | RR: 0,59 (IC 95% 0,06; 6,03), p=NS. 2 estudos, n=152 |
| Rauen <i>et al.</i> , 2017 (157) | TFG alto: corticoides vs tto suporte | Remissão completa: OR: 5,31 (IC 95% 1,07; 26,36), p=0,02 | TFGe: Redução ≥ 15 mL/min/1,73m ² OR: 0,64 (IC 95% 0,24; 1,75), p=NS | NR | NR |
| | TFG baixo: imunossuppressores vs tto suporte | Remissão completa: OR: 3,58 (IC 95% 0,26; 55,89), p=NS | TFGe: Redução ≥ 15 mL/min/1,73m ² OR: 1,67 (IC 95% 0,41; 6,79), p=NS | NR | NR |

Continua

Continuação

| Autor, ano | Grupos comparados | Desfechos clínicos primários | Desfechos urinários | Desfechos laboratoriais | Progressão para DRCT |
|------------------------------------|--|---|---|--|----------------------|
| Rauen <i>et al.</i> , 2015 (156) | Corticoide ou imunossupressores vs tto suporte | Remissão completa: OR: 4,82 (IC 95% 1,43; 16,30), p=0,01 | TFGe: Redução ≥ 15 mL/min/1,73m ² OR: 0,89 (IC 95% 0,44; 1,81), p=NS | NR | NR |
| Pozzi <i>et al.</i> , 2013 (155) | AZA+corticoides vs corticoides | NR | Proteinúria de 24h: AZA, mediana (IQR) Basal: 3,20 (1,74 - 5,54) Final: 2,73 (0,82 - 4,13) Corticoides, mediana (IQR) Basal: 2,00 (1,50 - 3,23) Final: 1,05 (0,53 - 1,47) | Creatinina plasmática: Aumento de 50% AZA: 10/20 (50%) Corticoides: 11/26 (42%) RR: 0,08 (IC 95% 0,01; 0,44), p=0,004 | NR |
| Stangou <i>et al.</i> , 2011 (158) | AZA+Mpred | Relapso de proteinúria: após 12 meses: 6 (50%) | Proteinúria de 24h: Basal: 2,4 \pm 1,0 12 meses: 0,7 \pm 0,7 p<0,001 TFGe: Basal: 57,4 \pm 28,7 12 meses: 66,0 \pm 31,0 p=NS | NR | NR |
| | Mpred | Remissão parcial: 12 meses: 4 (40%) Relapso de proteinúria: após 12 meses: 5 (50%) | Proteinúria de 24h: Basal: 2,4 \pm 0,9 12 meses: 0,8 \pm 0,5 p<0,001 TFGe: Basal: 52,0 \pm 26,7 12 meses: 53,6 \pm 27,3 p=NS | NR | NR |

Continua

Conclusão

| Autor, ano | Grupos comparados | Desfechos clínicos primários | Desfechos urinários | Desfechos laboratoriais | Progressão para DRCT |
|----------------------------------|--------------------|------------------------------|--|--|-------------------------|
| Pozzi <i>et al.</i> , 2010 (154) | AZA vs controle | NR | NR | Creatinina plasmática: Aumento de 50%: AZA: 13 (12,9%, IC 95% 7,5;20,9) Controle: 12 (11,3%, IC 95% 6,5; 18,9) p=NS RR: 0,63 (IC 95% 0,23; 1,72), p=NS | NR |
| Tumlin <i>et al.</i> , 2003 (85) | CTX | NR | Proteinúria de 24h: Basal: 3,70 ± 2,70 6 meses: 1,35 ± 1,43 36 meses: 1,46 ± 2,26 | Creatinina plasmática: Basal: 1,49 ± 0,84 6 meses: 1,51 ± 0,38 36 meses: 1,85 ± 1,54 | Após 36 meses: 1 (8,3%) |
| | Controle histórico | NR | Proteinúria de 24h: Basal: 4,73 ± 3,76 36 meses: 4,33 ± 2,50 | Creatinina plasmática: Basal: 1,72 ± 1,01 6 meses: 5,15 ± 3,18 36 meses: 4,33 ± 3,35 | Após 36 meses: 5 (42%) |

Fonte: Autoria própria.

Notas: DRCT = doença renal crônica terminal; AZA = azatioprina; MMF = micofenolato de mofetila; LEF = leflunomida; CTX = ciclofosfamida; OR = odds ratio; IC = intervalo de confiança; ECR = ensaio clínico randomizado; RR = risco relativo; tto = tratamento; DMP = diferença média ponderada; TFGe = taxa de filtração glomerular estimada; CsA = ciclosporina A; IQR = intervalo interquartil; Mpred = metilprednisolona; NS = não significativo; NR = não reportado.

*Resultados da comparação entre CTX e corticosteroides, para o desfecho redução na excreção de proteína urinária, favoreceram os corticosteroides, mas não foram relatados, pois o método de análise foi inadequado e alta heterogeneidade.

Tabela 50 – Eventos adversos reportados nas revisões sistemáticas incluídas

| Evento adverso | Liu <i>et al.</i> , 2016 (145) | | | | Tian <i>et al.</i> , 2015 (149) |
|---------------------|--------------------------------|----------------|----------------|------------------|--|
| | AZA (n=143) | MMF (n=108) | LEF (n=267) | LET vs CTX | Imunossupressores (n=351) |
| Qualquer EA | 79 (0.55%) | NR | NR | NR | 39 (0,11%) RR: 2,13 (IC 95% 1,17; 3,86), p=0,01 |
| Mielossupressão | 5 (0.03%) | NR | NR | NR | NR |
| Disfunção hepática | 6 (0.04%) | 4 (0.04%) | 13 (0.05%) | LET: 9 CTX 13 | NR |
| Sintomas digestivos | 8 (0.06%) | 16 (0.15%) | 10 (0.04%) | LET: 3 CTX: 1 | NR |
| Infecção | 14 (0.1%) | NR | NR | NR | NR |
| Leucopenia | NR | NR | NR | LET: 0 CTX: 6 | NR |
| Alopecia | NR | NR | NR | LET: 5 CTX: 0 | NR |

Fonte: Autoria própria.

Notas: AZA = azatioprina; MMF = micofenolato de mofetila; LEF = leflunomida; CTX = ciclofosfamida; EA = evento adverso; RR = risco relativo; IC = intervalo de confiança; NR = não reportado.

Tabela 51 – Eventos adversos reportados nos ensaios clínicos randomizados incluídos

| Evento adverso | Rauen <i>et al.</i> , 2017(157) | | Rauen <i>et al.</i> , 2015(156) | | | Pozzi <i>et al.</i> , 2013(155) | | | Stangou <i>et al.</i> , 2011(158) | | Pozzi <i>et al.</i> , 2010(154) | | |
|------------------------------|---------------------------------|---------------------|--|---------------------|------|---------------------------------|---------------------|----|-----------------------------------|---------------|---------------------------------|---------------------|-------|
| | Imunossuppressores n=55 | Tto suporte n=54 | Corticoides ou imunossuppressores n=55 | Tto suporte n=54 | p | AZA+corticoides n=20 | Corticoides n=26 | p | AZA+Mpred n=12 | Mpred n=10 | AZA+corticoides n=20 | Corticoides n=26 | p |
| Qualquer EA | NR | NR | NR | NR | NR | 16 (80%) | 14 (54%) | NS | NR | NR | 43 | 38 | NS |
| EA grave | 17 | 6 | 33 | 29 | NS | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| Óbito | 1 | 0 | 1 | 1 | NS | NR | NR | NR | NR | NR | 1 | 3 | NR |
| Suspensão do tratamento | NR | NR | NR | NR | NR | 7 (35%) | 4 (15%) | NS | NR | NR | 15 | 3 | 0,002 |
| Infecção | 59 (eventos) | 48 (eventos) | 174 (eventos) | 111 (eventos) | NS | 0 | 2 | NR | 2 (17%) | 1 (10%) | 5 | 3 | NR |
| Distúrbios ósseos | 0 | 0 | 0 | 0 | NS | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| Aumento de enzimas hepáticas | 5 | 2 | 13 | 12 | NS | 1 | 0 | NR | 0 | 0 | NR | NR | NR |
| Hepatotoxicidade | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | 5 | 0 | NR |
| Leucopenia | 1 | 0 | 2 | 3 | NS | 1 | 0 | NR | 0 | 0 | 3 | 0 | NR |
| Neoplasia maligna | 2 | 0 | 2 | 0 | NS | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| Diabetes mellitus | 1 | 1 | 9 | 1 | 0,02 | 1 | 0 | NR | NR | NR | 1 | 2 | NR |
| Sangramento gastrointestinal | 0 | 0 | 0 | 0 | NS | 1 | 0 | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| Fratura | 0 | 0 | 1 | 0 | NS | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| Hipertensão arterial | NR | NR | NR | NR | NR | 1 | 1 | NR | NR | NR | 0 | 1 | NR |
| Depressão | NR | NR | NR | NR | NR | 1 | 0 | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| Mialgia | NR | NR | NR | NR | NR | 0 | 1 | NR | NR | NR | NR | NR | NR |

Continua

Conclusão

| Evento adverso | Rauen <i>et al.</i> , 2017(157) | | Rauen <i>et al.</i> , 2015(156) | | | Pozzi <i>et al.</i> , 2013(155) | | | Stangou <i>et al.</i> , 2011(158) | | Pozzi <i>et al.</i> , 2010(154) | | |
|---|---------------------------------|---------------------|--|---------------------|----|---------------------------------|---------------------|----|-----------------------------------|---------------|---------------------------------|---------------------|----|
| | Imunossupressores n=55 | Tto suporte n=54 | Corticoides ou imunossupressores n=55 | Tto suporte n=54 | p | AZA+corticoides n=20 | Corticoides n=26 | p | AZA+Mpred n=12 | Mpred n=10 | AZA+corticoides n=20 | Corticoides n=26 | p |
| Fraqueza muscular | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | 7 (58,3%) | 5 (50%) | NR | NR | NR |
| Ganho de peso (≥5 kg no primeiro ano) | 5 | 2 | 14 | 5 | NS | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| Ganho de peso (≥5 kg durante o estudo) | 6 | 5 | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| Ganho de peso (≥10 kg durante o estudo) | 3 | 2 | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| Inserção de cateter peritoneal | NR | NR | NR | NR | NR | 0 | 1 | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| Díalise | NR | NR | NR | NR | NR | 9 (45%) | 10 (39%) | NS | NR | NR | 6 | 4 | NR |

Fonte: Autoria própria.

Notas: Tto = tratamento; AZA = azatioprina; Mpred = metilprednisolona; EA = evento adverso; NR = não reportado.

3.2 Estudos que avaliaram a eficácia e segurança dos inibidores de calcineurina (ciclosporina A [CsA], tacrolimo [TAC]) e de mTOR (sirolimo [SRL])

Tabela 52 – Características gerais dos estudos incluídos

| Autor, ano | Desenho do estudo | Objetivo do estudo | População estudada | Detalhes da intervenção | Detalhes do comparador | Risco de viés |
|------------------------------------|---|---|---|--|---|--|
| Song <i>et al.</i> , 2017 (148) | Revisão sistemática com meta-análise. Última atualização em julho de 2016 | Avaliar os benefícios e riscos do tratamento com iCN comparado a corticoides ou placebo em pacientes com NiGA | 7 ECRs, com total de 374 pacientes com NiGA e proteinúria | 5 ECRs: CsA ± metilprednisolona ou prednisolona; 2 ECRs: TAC ± prednisolona | 2 ECRs: placebo; 3 ECRs: prednisolona 2 ECRs: metilprednisolona | Alto: dados do texto e gráficos não condizentes; avaliação do risco de viés dos estudos incluídos inadequada (Jadad > 2); apenas dois estudos com qualidade alta |
| Peng <i>et al.</i> , 2016 (146) | Revisão sistemática com meta-análise. Última atualização em janeiro de 2016 | Avaliar a eficácia e segurança de iCN, comparado aos corticoides, para o tratamento da NiGA | 5 ECRs e 2 quase-experimentais, com total de 370 participantes | 2 estudos: CsA + prednisona 2 estudos: CsA + metilprednisolona 3 estudos: TAC + prednisona | Prednisona ou metilprednisolona | Alto: inclusão, análise conjunta de ECRs e estudos não randomizados, sem análise de sensibilidade; não realiza análise de sensibilidade para avaliar o impacto da qualidade dos estudos; utilizou a ferramenta da Cochrane para avaliar viés de estudo não randomizado; baixa qualidade metodológica dos estudos incluídos |
| Cruzado <i>et al.</i> , 2011 (151) | ECR, aberto, multicêntrico | Avaliar a eficácia e segurança do SRL em pacientes com NiGA | Pacientes com NiGA confirmada por biopsia, TFGe entre 30 - 60 mL/min/1,73m ² , idade entre 18 - 70 anos, proteinúria > 1 g/dia | SRL 1 mg (seguido de ajuste de acordo com nível sérico) + enalapril + atorvastatina | enalapril + atorvastatina | Alto: Estudo piloto com amostra pequena e sem cálculo amostral; Não foi relatado o método de sigilo de alocação; recrutamento interrompido sem critérios definidos a priori. |

Fonte: Autoria própria.

Notas: iCN = inibidores de calcineurina; NiGA = nefropatia por Imunoglobulina A; ECR = ensaio clínico randomizado; CsA = ciclosporina A; TAC = tacrolimo; SRL = sirolimo; TFGe = taxa de filtração glomerular estimada.

Tabela 53 – Características dos participantes incluídos nos estudos

| Autor, ano | Grupo | Tamanho amostral, n | Idade, média ± DP | Sexo, n (%) feminino | Desfechos bioquímicos relevantes | Tempo de seguimento |
|------------------------------------|----------|---------------------|-------------------|----------------------|--|---------------------|
| Song <i>et al.</i> , 2017 (148) | Total | 374 | NR | NR | NR | NR |
| Peng <i>et al.</i> , 2016 (146) | Total | 370 | 30 - 42,4 | NR | NR | 2 - 12 meses |
| Cruzado <i>et al.</i> , 2011 (151) | SRL | 14 | 42 ± 11 | 2 (14%) | Creatinina plasmática (µmol/L): 157 ± 30 TFGe (mL/min/1,73m ²): 50 ± 11 Proteína urinária ≥1 g/dia: 71% | 12 meses |
| | Controle | 9 | 50 ± 9 | 2 (22%) | Creatinina plasmática (µmol/L): 161 ± 41 TFGe (mL/min/1,73m ²): 49 ± 11 Proteína urinária ≥1 g/dia: 78% | |

Fonte: Autoria própria.

Notas: DP = desvio padrão; SRL = sirolimo; TFGe = taxa de filtração glomerular estimada; NR = não reportado.

Tabela 54 – Desfechos reportados nos estudos incluídos

| Autor, ano | Grupos comparados | Desfechos clínicos primários | Desfechos urinários | Desfechos laboratoriais e outros |
|------------------------------------|--------------------|---|--|--|
| Song <i>et al.</i> , 2017 (148) | iCN vs controle | Remissão da proteinúria: Remissão completa: RR: 2,51 (IC 95% 1,25; 5,04), p=0,010. 5 ECRs, n=225, I2: 29%, p=NS Remissão parcial: RR: 0,87 (IC 95% 0,32; 2,38), p=NS. 5 ECRs, n= 244, I2: 66%, p=0,02 | Proteinúria em 24h: DMP: -0,30 (IC 95% -0,50; -0,09), p=0,006. 4 ECRs, n=225, I2: 76%, p=0,006 TFGe: DMP: 1,13 (IC 95% -4,05; 6,32), p=NS. 5 ECRs, n=265, I2: 12%, p=NS | Creatinina plasmática: DMP: 0,57 (IC 95% -4,05; 5,19), p=NS. 5 ECRs, n=307, I2: 0%, p=NS |
| Peng <i>et al.</i> , 2016 (146) | iCN vs corticoides | Remissão completa: RR: 1,09 (IC 95% 0,93; 1,29), p=NS Remissão da proteinúria: Remissão completa: RR: 1,56 (IC 95% 1,18; 2,07), p=0,002 Remissão parcial: RR: 0,82 (IC 95% 0,62; 1,07), p=NS | Proteinúria em 24h: DMP: 0,34 (IC 95% 0,13; 0,55), p=0,002 TFGe: DMP: -2,59 (IC 95% -9,94; 4,76), p=NS | Creatinina plasmática: DMP: -1,04 (IC 95% -4,72; 2,64), p=NS Albumina plasmática: DMP: 1,89 (IC 95% 0,39; 3,39), p=0,01 |
| Cruzado <i>et al.</i> , 2011 (151) | SRL | NR | Proteinúria em 24h: Basal: 2,9 ± 1,8 6 meses: 1,8 ± 1,3 12 meses: 2,0 ± 0,9 Hematúria, número de episódios, n =0/1/2/3/4 Basal: 0/3/3/3/5 6 meses: 1/3/1/3/6 12 meses: 1/3/3/2/5 | PAM, mmHg, média ± DP Basal: 96 ± 7 6 meses: 98 ± 10 12 meses: 96 ± 10 |
| | Controle | NR | Proteinúria em 24h: Basal: 3,7 ± 1,6 6 meses: 2,8 ± 1,1 12 meses: 2,8 ± 1,4 p=NS (SRL vs controle) Hematúria, número de episódios, n=0/1/2/3/4 Basal: 0/3/1/4/1 6 meses: 0/1/3/0/5 12 meses: 0/1/1/2/5 p=NS (SRL vs controle) | PAM, mmHg, média ± DP Basal: 102 ± 10 6 meses: 101 ± 13 12 meses: 100 ± 13 p=NS (SRL vs controle) |

Fonte: Autoria própria.

Notas: iCN = inibidores de calcineurina; RR = risco relativo; IC = intervalo de confiança; ECR = ensaio clínico randomizado; DMP = diferença média ponderada; TFGe = taxa de filtração glomerular estimada; SRL = sirolimo;

PAM = pressão arterial média; NS = não significativo; NR = não reportado.

Tabela 55 – Eventos adversos reportados nos estudos

| Evento adverso | Song <i>et al.</i> , 2017 (148) | Peng <i>et al.</i> , 2016 (146) | Cruzado <i>et al.</i> , 2011 (151) | |
|--|--|---|------------------------------------|-----------------|
| | iCN vs controle | iCN vs corticoides | SRL n=14 | Controle n=9 |
| Infecção | OR: 0,76 (IC 95% 0,32; 1,82), p=NS. 5 ECRs, n=265, I2: 5%, p=NS | RR: 1,24 (IC 95% 0,63; 2,44), p=0,53. 6 estudos, I2: 0%, p=NS | NR | NR |
| Hiperglicemia | OR: 0,36 (IC 95% 0,14; 0,92), p=0,03. 5 ECRs, n=265, I2: 12%, p=NS | RR: 1,69 (IC 95% 0,87; 3,25), p=NS. 6 estudos, I2: 0%, p=NS | NR | NR |
| Desconforto gastrointestinal ou alteração da função hepática | OR: 28,89 (IC 95% 5,35; 155,96), p<0,0001. 3 ECRs, n=155, I2: 3%, p=NS | NR | NR | NR |
| Disfunção hepática | NR | RR: 0,34 (IC 95% 0,07; 1,67), p=NS. 3 estudos, I2: 0%, p=NS | NR | NR |
| Sintomas musculoesqueléticos ou neurológicos | OR: 9,80 (IC 95% 2,50; 38,36), p=0,001. 2 ECRs, n=65, I2: 0%, p=NS | NR | NR | NR |
| Hipertensão | OR: 1,55 (IC 95% 0,55; 4,37), p=NS. 3 ECRs, n=155, I2: 22%, p=NS | NR | NR | NR |
| Hirsutismo ou hiperplasia gengival | OR: 11,65 (IC 95% 2,68; 50,61), p=0,001. 3 ECRs, n=155, I2: 25%, p=NS | NR | NR | NR |
| Redução da TFG maior que 25% do valor basal | OR: 4,62 (IC 95% 0,48; 44,12), p=NS. 2 ECRs, n=65, I2: 0%, p=NS | NR | NR | NR |
| Suspensão do tratamento | NR | NR | 0 | 0 |
| Óbito | NR | NR | 0 | 0 |
| Febre | NR | NR | 0 | 1 |
| Hipercalemia | NR | NR | 1 | 1 |
| Síndrome prostática | NR | NR | 1 | 0 |
| Gastrite aguda | NR | NR | 1 | 0 |
| Hipercolesterolemia | NR | NR | 2 | 0 |
| Anemia | NR | NR | 1 | 0 |
| Edema | NR | NR | 2 | 0 |
| Erupção cutânea facial | NR | NR | 2 | 0 |
| Macrohematúria | NR | NR | 0 | 0 |
| Diálise | NR | NR | 0 | 0 |
| Diabetes mellitus | NR | NR | 0 | 0 |

Fonte: Autoria própria.

Notas: iCN = inibidores de calcineurina; SRL = sirolimo; OR = odds ratio; IC = intervalo de confiança; ECR = ensaio clínico randomizado; RR = risco relativo; TFG = taxa de filtração glomerular; NS = não significativo; NR = não reportado.

3.3 Estudos que avaliaram a eficácia e segurança do micofenolato de mofetila (MMF)

Tabela 56 – Características gerais dos estudos incluídos

| Autor, ano | Desenho do estudo | Objetivo do estudo | População estudada | Detalhes da intervenção | Detalhes do comparador | Risco de viés |
|--------------------------------|--|---|---|--|---|---|
| Du <i>et al.</i> , 2017 (144) | Revisão sistemática com meta-análise. Última atualização em dezembro de 2015 | Avaliar a eficácia e segurança do MMF para o tratamento da NIgA | 8 estudos, com total de 347 pacientes com NIgA | 5 ECRs: monoterapia com MMF (1,5 - 2,0 g/dia); 3 ECRs: MMF (1,5 - 2,0 g/dia) + prednisona | 4 ECRs: placebo; 1 ECR: prednisona; 2 ECRs: ciclofosfamida + prednisona; 1 ECR: leflunomida + prednisona | Alto: resultados de texto e gráficos contraditórios; utilização de classificação de risco de viés inadequada; estudos incluídos de baixa qualidade metodológica; análise de viés de publicação inadequada (menos de 10 estudos no funnel plot). |
| Liu <i>et al.</i> , 2016 (145) | Revisão sistemática com meta-análise. Última atualização em setembro de 2013 | Avaliar a eficácia e segurança de imunossupressores no tratamento de pacientes chineses com NIgA | 29 ECRs, com total de 1466 pacientes chineses | 6 ECRs: MMF 1 - 2 g/dia vs corticoides; 5 ECRs: AZA 2 - 5 mg/kg/dia vs corticoides; 4 ECRs: LEF 20 mg/dia vs CTX; 2 ECRs: CTX 0,5 - 0,75 g/m2 vs corticoides; 13 ECRs: LEF 20 - 30 mg/dia vs corticoides | Corticoides ou CTX | Alto (validade externa baixa: apenas pacientes chineses; Apenas 4 estudos com qualidade razoável; não foi feita nenhuma análise de subgrupo; Uma das análises utilizou modelo de efeitos fixos para uma heterogeneidade considerável) |
| Hou <i>et al.</i> , 2017 (152) | ECR multicêntrico (5 centros na China), aberto | Avaliar a eficácia e segurança do MMF + prednisona comparado à prednisona para tratamento da NIgA com lesão proliferativa ativa | Pacientes com NIgA confirmada por biopsia, idade 18 - 65 anos, excreção de proteína urinária ≥ 1 g/24 h em 2 medidas consecutivas dentro de 1 semana | MMF 0,75 g 12/12h por 6 meses + prednisona 0,4-0,6 mg/kg/dia por 2 meses, com redução de 20% da dose a cada mês por 4 meses | Prednisona 0,8-1,0 mg/kg/dia por 2 meses, com redução de 20% da dose a cada mês por 4 meses | Baixo (desenho aberto não é capaz de influenciar nos desfechos) |

Fonte: Autoria própria.

Notas: MMF = micofenolato de mofetila; NIgA = nefropatia por Imunoglobulina A; ECR = ensaio clínico randomizado; AZA = azatioprina; LEF = leflunomida; CTX = ciclofosfamida.

Tabela 57 – Características dos participantes incluídos nos estudos

| Autor, ano | Grupo | Tamanho amostral, n | Idade, média ± DP | Sexo, n (%) feminino | Desfechos bioquímicos relevantes | Tempo de seguimento |
|--------------------------------|-------------------|---------------------|----------------------------------|----------------------|--|---------------------|
| Du <i>et al.</i> , 2017 (144) | Total | 347 | NR | NR | NR | 6 - 36 meses |
| | MMF | 178 | NR | NR | NR | |
| | Controle | 169 | NR | NR | NR | |
| Liu <i>et al.</i> , 2016 (145) | Total | 1466 | NR | NR | NR | 3 - 24 meses |
| | AZA | 292 | NR | NR | NR | 6 - 24 meses |
| | MMF | 253 | NR | NR | NR | 3 - 6 meses |
| | LEF vs corticoide | 623 | NR | NR | NR | 3 meses |
| | CTX | 72 | NR | NR | NR | 12 meses |
| | LEF vs CTX | 226 | NR | NR | NR | 3 meses |
| Hou <i>et al.</i> , 2017 (152) | MMF+prednisona | 86 | Mediana (IQR): 30,5 (25 - 37) | 47 (55%) | Creatinina plasmática (µmol/L): mediana: 85,4 (IQR 68,1 - 109,6) TFGe (mL/min/1,73m ²): mediana: 90,2 (IQR 64,4 - 109,6) Proteína urinária (g/24h): média ± DP: 2,37 ± 1,23 | 12 meses |
| | Prednisona | 88 | Mediana (IQR): 32,5 (25 - 43) | 50 (57%) | Creatinina plasmática (µmol/L): mediana: 80,4 (IQR 64,1 - 105,7) TFGe (mL/min/1,73m ²): mediana: 94,3 (IQR 72,2 - 111,4) Proteína urinária (g/24h): média ± DP: 2,47 ± 2,01 | |

Fonte: Autoria própria.

Notas: DP = desvio padrão; MMF = micofenolato de mofetila; AZA = azatioprina; LEF = leflunomida; CTX = ciclofosfamida; IQR = intervalo interquartil; TFGe = taxa de filtração glomerular estimada; NR = não reportado.

Tabela 58 – Desfechos reportados nos estudos

| Autor, ano | Grupos comparados | Desfechos clínicos primários | Desfechos urinários | Desfechos laboratoriais | Progressão para DRCT |
|--------------------------------|--|--|---|--|---|
| Du <i>et al.</i> , 2017 (144) | MMF ou MMF+prednisona vs placebo ou prednisona | Remissão completa: OR: 2,43 (IC 95% 1,48; 3,98), p=0,0004. 8 ECRs, I2: 49%, p=0,05 | NR | NR | NR |
| | MMF vs placebo ou prednisona | Remissão completa: Caucasianos: OR: 0,67 (IC 95% 0,18; 2,47), p=NS. 2 ECRs, I2: 1%, p=NS Asiáticos: OR: 7,14 (IC 95% 2,36; 21,64), p=0,0005. 2 ECRs, I2: 0%, p=NS Etnias mistas: OR: 1,86 (IC 95% 0,39; 8,99), p=NS. 1 ECR | Proteinúria de 24h: Caucasianos: DMP: 0,58 (IC 95% 0,18; 0,99), p=0,005. 2 ECRs, I2: 0%, p=NS Asiáticos: DMP: -0,88 (IC 95% -1,36; -0,40), p=0,0003. 2 ECRs, I2: 0%, p=NS | Duplicação da creatinina plasmática: Caucasianos: OR: 3,32 (IC 95% 0,71; 15,60), p=NS. 2 ECRs, I2: 0%, p=NS Asiáticos: OR: 0,30 (IC 95% 0,03; 3,15), p=NS. 1 ECR | Caucasianos: OR: 2,91 (IC 95% 0,61; 13,95), p=NS. 2 ECRs, I2: 0%, p=NS |
| | MMF+prednisona vs CTX+prednisona | Remissão completa: OR: 4,58 (IC 95% 1,77; 11,86), p=0,002. 2 ECRs, I2: 0%, p=NS | Proteinúria de 24h: DMP: -0,72 (IC 95% -0,97; -0,46), p<0,00001. 2 ECRs, I2: 39%, p=NS | Duplicação da creatinina plasmática: OR: 0,12 (IC 95% 0,04; 0,37), p=0,0002. 2 ECRs, I2: 0%, p=NS | NR |
| | MMF+prednisona vs LEF+prednisona | Remissão completa: OR: 0,81 (IC 95% 0,22; 2,91), p=NS. 1 ECR | Proteinúria de 24h: DMP: -0,02 (IC 95% -0,20; 0,16), p=NS. 1 ECR | Duplicação da creatinina plasmática: OR: 0,47 (IC 95% 0,04; 5,69), p=NS. 1 ECR | NR |
| | AZA vs corticoides | Remissão da proteinúria: OR: 3,43 (IC 95% 1,92; 6,12), p<0,0001. 5 ECRs, n=292, I2: 5%, p=NS | NR | NR | NR |
| Liu <i>et al.</i> , 2016 (145) | MMF vs corticoides | Remissão da proteinúria: OR: 2,19 (IC 95% 1,25; 3,85), p=0,006. 6 ECRs, n=247, I2: 30%, p=NS | NR | NR | NR |
| | LET vs corticoides | Remissão da proteinúria: OR: 2,64 (IC 95% 1,80; 3,86), p<0,0001. 13 ECRs, n=613, I2: 24%, p=NS | NR | NR | NR |
| | CTX vs corticoides | Remissão da proteinúria: OR: 0,91 (IC 95% 0,41; 1,41), p=0,0004. 2 ECRs, n=72, I2: 72%, p=NS | NR | NR | NR |
| | LET vs CTX | Remissão da proteinúria: OR: 2,01 (IC 95% 1,08; 3,75), p=0,03. 4 ECRs, n=224, I2: 0%, p=NS | NR | NR | NR |

Continua

Conclusão

| Autor, ano | Grupos comparados | Desfechos clínicos primários | Desfechos urinários | Desfechos laboratoriais | Progressão para DRCT |
|--------------------------------|--|---|---------------------|--|--|
| | MMF+prednisona (n=86) vs prednisona (n=88) em 6 meses | <p>Remissão completa em 6 meses: MMF: 37% (IC 95% 27; 48) Prednisona: 38% (IC 95% 27; 49) p=NS</p> <p>Remissão completa+parcial em 6 meses: MMF: 76% (IC 95% 61; 80) Prednisona: 81% (IC 95% 71; 89) p=NS</p> <p>Tempo até remissão completa: MMF: 8,7 meses (IC 95% 6,0; 9,3) Prednisona: 8,5 meses (IC 95% 4,2; 9,3) p=NS</p> | NR | Duplicação da creatinina plasmática: MMF: 0 Prednisona: 1 (1,1%) | <p>Progressão para DRCT: MMF: 0 Prednisona: 1 (1,1%)</p> <p>Esclerose glomerular global: MMF: mediana (IQR) Basal: 8,7% (2,7; 35,1) 6 meses: 23,3 (6,7; 36,4) p=0,04</p> <p>Prednisona: mediana (IQR) Basal: 11,9% (5,0; 21,4) 6 meses: 18,0% (8,1; 27,8) p=NS</p> |
| Hou <i>et al.</i> , 2017 (152) | MMF+prednisona (n=74) vs prednisona (n=72) em 12 meses | <p>Remissão completa em 12 meses: MMF: 48% (IC 95% 36; 60) Prednisona: 53% (IC 95% 41; 65) p=NS</p> <p>Remissão completa+parcial em 12 meses: MMF: 82% (IC 95% 72; 90) Prednisona: 85% (IC 95% 74; 92) p=NS</p> <p>Remissão completa em 12 meses nos pacientes com remissão parcial em 6 meses: MMF: 62% (IC 95% 42; 79) Prednisona: 58% (IC 95% 39; 76) p=NS</p> <p>Remissão completa+parcial em 12 meses nos pacientes sem resposta em 6 meses: MMF: 48% (IC 95% 28; 69) Prednisona: 50% (IC 95% 29; 71) p=NS</p> <p>Taxa de relapso: MMF: 7% (IC 95% 2; 15) Prednisona: 7% (IC 95% 2; 16) p=NS</p> | NR | Duplicação da creatinina plasmática: MMF: 0 Prednisona: 1 (1,4%) | Progressão para DRCT: MMF: 0 Prednisona: 1 (1,4%) |

Fonte: Autoria própria.

Notas: DRCT = doença renal crônica terminal; MMF = micofenolato de mofetila; OR = odds ratio; IC = intervalo de confiança; ECR = ensaio clínico randomizado; I2 = medida de heterogeneidade; DMP = diferença média ponderada; CTX = ciclofosfamida; LEF = leflunomida; AZA = azatioprina; NS = não significativo; NR = não reportado.

Tabela 59 – Eventos adversos reportados nos estudos

| Eventos adversos | Du et al., 2017 (144) | | | | | Liu et al., 2016 (145) | | | | Hou et al., 2017 (152) | | |
|----------------------------|-----------------------|--------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|-------------|-------------|-------------------|------------------------|-----------------|---------|
| | MMF n=81 | Placebo n=75 | MMF + prednisona n=81 | CTX + prednisona n=60 | LEF + prednisona n=20 | AZA (n=143) | MMF (n=108) | LEF (n=267) | LEF vs CTX | MMF+prednisona n=87 | Prednisona n=88 | p |
| Infecção | 4 (4.9%) | 0 | 4 (4.9%) | 5 (8.3%) | 0 | 14 (0.1%) | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| Sintomas gastrointestinais | 8 (9.9%) | 3 (4%) | 2 (2.5%) | 7 (11.7%) | 1 (5%) | 8 (0.06%) | 16 (0.15%) | 10 (0.04%) | LET: 3 CTX: 1 | NR | NR | NR |
| Enzimas hepáticas elevadas | 0 | 0 | 1 (1.2%) | 2 (3.3%) | 1 (5%) | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| Alterações hematológicas | 3 (3.7%) | 1 (1.3%) | 1 (1.2%) | 3 (5%) | 0 | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| Alopécia | 0 | 0 | 0 | 3 (5%) | 0 | NR | NR | NR | LET: 5 CTX: 0 | NR | NR | NR |
| Menstruação irregular | 0 | 0 | 0 | 5 (8.3%) | 0 | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| Total de EA | 15 (18.5%) | 4 (5.3%) | 8 (9.9%) | 24 (40%) | 2 (10%) | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| Mielossupressão | NR | NR | NR | NR | NR | 5 (0.03%) | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| Disfunção hepática | NR | NR | NR | NR | NR | 6 (0.04%) | 4 (0.04%) | 13 (0.05%) | LET: 9 CTX: 13 | NR | NR | NR |
| Leucopenia | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | LET: 0 CTX: 6 | NR | NR | NR |
| Qualquer EA | NR | NR | NR | NR | NR | 79 (0.55%) | NR | NR | NR | 68 (78%) | 68 (77%) | p=NS |
| EA grave | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | 5 (6%) | 6 (7%) | p=NS |
| Óbito | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | 0 | 0 | p=NS |
| Síndrome de Cushing | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | 16 (18%) | 42 (48%) | p<0,001 |
| Diabetes mellitus | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | 1 (1%) | 12 (14%) | p=0,002 |

Fonte: Autoria própria.

Notas: MMF = micofenolato de mofetila; CTX = ciclofosfamida; LEF = leflunomida; AZA = azatioprina; EA = evento adverso; NS = não significativo; NR = não reportado.

3.1 Estudos que avaliaram a eficácia e segurança de monoterapia com corticoides (metilprednisolona, prednisolona e prednisona)

Tabela 60 – Características gerais dos estudos incluídos

| Autor, ano | Desenho do estudo | Objetivo do estudo | População estudada | Detalhes da intervenção | Detalhes do comparador | Risco de viés |
|---------------------------------|---|--|---|--|---|---|
| Zhou <i>et al.</i> , 2011 (150) | Revisão sistemática com meta-análise. Última atualização em abril de 2010 | Avaliar a eficácia e segurança de corticoides no tratamento da NIgA | 15 estudos, com total de 1542 participantes | Metilprednisolona (4 estudos), prednisolona (11 estudos, 1 deles incluiu metilprednisolona e prednisolona) ou prednisona (1 estudos) | Antiplaquetários, antihipertensivos, AINEs, placebo, tto suporte ou ausência de tto | Alta: não reporta o uso de protocolo prévio, não houve descrição completa dos participantes dos estudos incluídos, como desenho do estudo, idade, sexo. Análise conjunta de ECRs e estudos não randomizados, não reporta heterogeneidade nas meta-análises; avaliação de risco de viés inadequada e não analisou o viés de publicação (mesmo tendo 15 estudos incluídos). |
| Lv <i>et al.</i> , 2017 (153) | TESTING study: ECR multicêntrico (centros na China, Austrália, Índia, Canadá e Malásia), duplo-cego. Estudo interrompido na fase de recrutamento devido ao excesso de eventos adversos graves no grupo de intervenção | Avaliar eficácia e segurança da metilprednisolona oral no tratamento de NIgA | Pacientes com NIgA confirmada por biópsia, TFGe entre 20 - 120 mL/min/1,73m ² , excreção de proteína urinária >1 g/dia | Metilprednisolona oral 0,6 - 0,8 mg/kg/dia por 2 meses, com redução de 8 mg a cada mês, com período total de tratamento de 6 meses | Placebo | Baixo |

Fonte: Autoria própria.

Notas: NIgA = nefropatia por Imunoglobulina A; AINEs = anti-inflamatórios não-esteroidais; tto = tratamento; ECR = ensaio clínico randomizado; TFGe = taxa de filtração glomerular estimada.

Tabela 61 – Características dos participantes incluídos nos estudos

| Autor, ano | Grupo | Tamanho amostral, n | Idade, média ± DP | Sexo, n (%) feminino | Desfechos bioquímicos relevantes | Tempo de seguimento |
|---------------------------------|---------|---------------------|-------------------|----------------------|---|--|
| Zhou <i>et al.</i> , 2011 (150) | Total | 1542 | NR | NR | NR | 3 - 281 meses |
| Lv <i>et al.</i> , 2017 (153) | Mpred | 136 | 38,6 ± 11,5 | 50 (36,8%) | Creatinina plasmática (mg/dL): 1,5 ± 0,6 TFG _e (mL/min/1,73m ²): 60,0 ± 24,8 Proteína urinária (g/dia): 2,55 ± 2,45 | mediana: 25 meses (min: 5,7 - max: 45,3) |
| | Placebo | 126 | 38,6 ± 10,7 | 46 (36,5%) | Creatinina plasmática (mg/dL): 1,6 ± 0,6 TFG _e (mL/min/1,73m ²): 58,6 ± 25,2 Proteína urinária (g/dia): 2,23 ± 1,11 | |

Fonte: Autoria própria.

Notas: DP = desvio padrão; Mpred = metilprednisolona; TFG_e = taxa de filtração glomerular estimada; NR = não reportado.

Tabela 62 – Desfechos reportados nos estudos

| Autor, ano | Grupos comparados | Desfechos urinários | Desfechos laboratoriais | Progressão para DRCT | Desfechos compostos |
|---------------------------------|---|---|---|---|--|
| Zhou <i>et al.</i> , 2011 (150) | Corticoides vs qualquer tto | Proteinúria em 24h: DM: -0,47 (IC 95% -0,64; -0,31), p<0,001. 9 estudos | Duplicação da creatinina plasmática: RR: 0,34 (IC 95% 0,15; 0,77), p=0,009. 5 estudos | Progressão para DRCT: RR: 0,46 (IC 95% 0,27; 0,79), p=0,004. 10 estudos | NR |
| | Corticoides vs antiplaquetários | Proteinúria em 24h: DM: -0,27 (IC 95% -1,21; 0,67), p=NS. 1 estudo | NR | Progressão para DRCT: RR: 1,02 (IC 95% 0,67; 1,56), p=NS. 1 estudo | NR |
| | Corticoides vs AINEs | Proteinúria em 24h: DM: -0,41 (IC 95% -0,61; -0,21), p<0,001. 4 estudos | Duplicação da creatinina plasmática: RR: 0,51 (IC 95% 0,21; 1,23), p=NS. 2 estudos | Progressão para DRCT: RR: 0,54 (IC 95% 0,33; 0,88), p=0,014. 3 estudos | NR |
| | Corticoides vs tto suporte | Proteinúria em 24h: DM: -0,62 (IC 95% -0,92; -0,33), p<0,001. 3 estudos | Duplicação da creatinina plasmática: RR: 0,10 (IC 95% 0,02; 0,41), P=0,001. 2 estudos | Progressão para DRCT: RR: 0,16 (IC 95% 0,07; 0,41), p<0,001. 5 estudos | NR |
| | Corticoides vs placebo ou ausência de tto | Proteinúria em 24h: DM: -0,50 (IC 95% -2,02; 1,02), p=NS. 1 estudo | Duplicação da creatinina plasmática: RR: 0,47 (IC 95% 0,05; 4,74), p=NS. 1 estudo | Progressão para DRCT: RR: 0,47 (IC 95% 0,05; 4,74), p=NS. 1 estudo | NR |
| Lv <i>et al.</i> , 2017 (153) | Mpred vs placebo | Redução de 40% da TFGe: Mpred: 7 (5,1%) Placebo: 16 (12,7%), p=0,05 Redução de 50% da TFGe: Mpred: 7 (5,1%) Placebo: 11 (8,7%), p=NS | NR | DRCT ou óbito por insuficiência renal: Mpred: 4 (2,9%) Placebo: 10 (7,9%), p=NS | 40% de redução na TFGe, progressão para DRCT ou óbito por insuficiência renal: Mpred: 8 (5,9%) Placebo: 20 (15,9%) HR: 0,37 (IC 95% 0,17; 0,85), p=0,02 |

Fonte: Autoria própria.

Notas: DRCT = doença renal crônica terminal; tto = tratamento; DM = diferença média; IC = intervalo de confiança; RR = risco relativo; AINEs = anti-inflamatórios não-esteroidais; Mpred = metilprednisolona; TFGe = taxa de filtração glomerular estimada; HR = hazard ratio; NS = não significativo; NR = não reportado.

Tabela 63 – Eventos adversos reportados nos estudos

| Evento adverso | Lv <i>et al.</i> , 2017 (153) | | |
|---------------------|-------------------------------|------------------|--------|
| | Mpred n=136 | Placebo n=126 | p |
| EA grave | 20 | 4 | 0,001 |
| Óbito | NR | NR | NR |
| Infeção | 11 | 0 | <0,001 |
| EA gastrointestinal | 4 | 1 | NS |
| Distúrbios ósseos | 3 | 0 | NS |
| Outros EAs | 5 | 3 | NS |

Fonte: Autoria própria.

Notas: EA = evento adverso; NS = não significativo; NR = não reportado.

PCDT – Síndrome Nefrótica Primária em Adultos

Questão 14: Qual a utilidade da contagem de linfócitos B CD19 no monitoramento da eficácia do rituximabe para o tratamento da glomerulonefrite membranosa?

1) Estratégia de busca

Medline (via Pubmed)

((("Glomerulonephritis, Membranous"[Mesh] OR membranous nephropathy)) AND ("Rituximab"[Mesh] OR rituximab)) AND (("CD19 molecule, human" [Supplementary Concept]) OR "Antigens, CD19"[Mesh] OR CD19 lymphocyte OR CD19 B cell)

Resultado: 7 referências

Data da busca: 05/03/2018

Embase

((('cd19 b lymphocyte'/exp OR 'cd19 b lymphocyte' OR 'cd19 b cell'/exp OR 'cd19 b cell') AND [embase]/lim) AND (('rituximab'/exp OR 'rituximab') AND [embase]/lim) AND (('membranous glomerulonephritis'/exp OR 'membranous glomerulonephritis' OR 'membranous nephropathy'/exp OR 'membranous nephropathy') AND [embase]/lim)

Resultado: 2 estudos

Data da busca: 05/03/2018

2) Seleção das evidências

Foram recuperadas nove referências (7 Medline e 2 Embase) por meio das estratégias de busca acima descritas. Nenhuma duplicata foi retirada. Após a leitura de títulos e resumos seis referências foram excluídas, restando três referências a serem analisadas por meio da leitura completa. Todas essas três referências foram inclusas, sendo as três séries de casos (159-161). Adicionais três referências, as quais foram adquiridas por busca manual, foram incluídas, sendo um ensaio clínico randomizado (162) e duas séries de casos (163,164).

3) Descrição dos Resultados

As características dos estudos incluídos estão detalhadas na Tabela 1 a seguir. A Tabela 2 exhibe as características basais dos participantes de cada estudo. Os Principais desfechos de eficácia e segurança estão descritos, respectivamente, nas Tabelas 3 e 4.

Tabela 64 – Características dos estudos incluídos

| Autor/ano | Desenho de estudo | População e objetivo | Intervenção | Controle | Risco de viés |
|---------------------------------------|-------------------|---|--|----------|--|
| Dahan <i>et al.</i> , 2017 (162) | ECR | Pacientes adultos com nefropatia membranosa primária e síndrome nefrótica após 6 meses de terapia anti-proteinúrica não imunossupressora (TAPN). Objetivo: avaliar a eficácia do rituximabe | TAPN + rituximabe (375 mg/m ² , i.v. nos dias 1 e 8). | TAPN | Alto (não descreve métodos de randomização e sigilo de alocação; não utiliza corretamente definição de intenção de tratar) |
| Fiorentino <i>et al.</i> , 2016 (163) | Série de casos | Pacientes adultos com GM idiopática, que já haviam recebido tratamento conservador. Objetivo: Avaliar a eficácia e a segurança do rituximabe | Rituximabe (375 mg/m ²), i.v., em intervalos de quatro semanas | NA | Alto (Série de casos) |
| Sugiura <i>et al.</i> , 2011 (159) | Série de casos | Pacientes adultos com glomerulonefrites primárias (GNM, NlgA, GNFS, GM, GNMP) em uso de rituximabe. Objetivo: avaliar a eficácia do rituximabe | Rituximabe (375 mg/m ²), i.v. | NA | Alto (Série de casos) |
| Fervenza <i>et al.</i> , 2010 (160) | Série de casos | Pacientes adultos com GM e proteinúria > 5g/24 h. Objetivo: avaliar o impacto do uso de rituximabe na redução de células B e nos desfechos clínicos da GM | Rituximabe (375 mg/m ²), i.v. | NA | Alto (Série de casos) |
| Fervenza <i>et al.</i> , 2008 (164) | Série de casos | Pacientes adultos com GM idiopática, refratários ao tratamento conservador. Objetivo: avaliar a eficácia e a segurança do rituximabe | rituximabe 1000 mg, i.v., em duas infusões nos dias 1 e 15 | NA | Alto (Série de casos) |
| Ruggenenti <i>et al.</i> , 2006 (161) | Série de casos | Pacientes adultos com GM, proteinúria > 3,5g/24 h e Escore tubulointerstitial < 7,1. Objetivo: avaliar o impacto do uso de rituximabe na redução da proteinúria | Rituximabe (375 mg/m ²), i.v., em intervalos de quatro semanas | NA | Alto (Série de casos) |

Fonte: Autoria própria.

Notas: ECR = Ensaio clínico randomizado; TAPN = Terapia anti-proteinúrica não imunossupressora; GM = Glomerulonefrite membranoproliferativa; NA = Não se aplica.

Tabela 65 – Principais características de base dos participantes dos estudos incluídos

| Autor/ano | N intervenção | N comparador | Sexo masc. Intervenção, n (%) | Sexo masc. comparador, n (%) | Idade, média (DP), anos, intervenção | Idade, média (DP), anos, comparador | GM, n (%) | Seguimento |
|---------------------------------|---------------|--------------|-------------------------------|------------------------------|---|-------------------------------------|-----------|-------------------------------------|
| Dahan <i>et al.</i> , 2017 | 37 | 38 | 28 (75,7) | 24 (63,2) | Mediana (IQR): 53 (42; 63) | Mediana (IQR): 58,5 (43; 64) | 75 (100) | 6 meses* |
| Fiorentino <i>et al.</i> , 2016 | 38 | NA | 23 (60,5) | NA | RTX em 1ª linha: 56,77 (15,44) RTX em 2ª linha: 55,4 (19,33) | NA | 38 (100) | Mediana (IQR): 15 meses (7,7; 30,2) |
| Sugiura <i>et al.</i> , 2011 | 24 | NA | 14 (58) | NA | 37,8 (10,9) | NA | 4 (16,7) | 6 meses |
| Fervenza <i>et al.</i> , 2010 | 20 | NA | 17 (85) | NA | 48 (13) | NA | 20 (100) | 24 meses |
| Fervenza <i>et al.</i> , 2008 | 15 | NA | 13 (86,7) | NA | 47 (8,0) | NA | 15 (100) | 12 meses |
| Ruggenti <i>et al.</i> , 2006 | 9 | NA | 4 (44,4) | NA | 51,2 (13,2) | NA | 9 (100) | 12 meses |

Fonte: Autoria própria.

Notas: NA = Não se aplica; DP = Desvio padrão; GM = Glomerulonefrite membranoproliferativa; IQR = Intervalo interquartil.

*Fase randomizada.

Tabela 66 – Principais resultados de eficácia para os estudos incluídos

| Autor/ano | Grupo | Excreção de proteína urina (g/dia), média (DP) | Valor p | Creatinina sérica (g/dL), média (DP) | Valor p | Albumina sérica (g/dL), média (DP) | Valor p | Contagem linf. B CD19 (%), média (DP) | Valor p | Resposta clínica, n (%) |
|---------------------------------|------------|---|---------------------------------------|--|-------------------------------------|---|---------------------------------------|---|--|--------------------------------|
| Dahan <i>et al.</i> , 2017 | TAPN + RTX | NR | NA | μmol/L (mediana - IQR): Basal: 98,1 (82,2; 122,9) 3 meses: 94,6 (78,7; 114,0) 6 meses: 94,6 (75,1; 130,8) | NS entre grupos p/ qualquer período | Mediana (IQR): Basal: 2,2 (1,8; 2,5) 3 meses: 2,7 (2,1; 3,1) 6 meses: 3,0 (2,6; 3,4) | p<0,03 entre grupos aos 6 meses | cels/μL , mediana (IQR): Basal: NR 3 meses: 11 (2,0; 22,0) 6 meses: 61 (34,0; 100) | NR | 13 (35,1)* |
| | TAPN | NR | | μmol/L (mediana - IQR): Basal: 91,1 (74,3; 122,0) 3 meses: 100,8 (81,3; 115,8) 6 meses: 72,5 (52,4; 89,7) | | Mediana (IQR): Basal: 2,2 (2,0; 2,6) 3 meses: 2,3 (1,9; 2,7) 6 meses: 2,4 (2,0; 2,9) | | NR | | 8 (21,1)* |
| Fiorentino <i>et al.</i> , 2016 | Rituximabe | Mediana (IQR) Basal: 6,2 (4,3; 8,7) 3 meses: 2,2 (0,7; 5,7) 6 meses: 1,2 (0,4; 4,8) 9 meses: 1,0 (0,3; 3,9) 12 meses: 1,4 (0,3; 4,7) 24 meses: 2,0 (0,2; 3,6) 36 meses: 1,0 (0,2; 1,7) | p<0,05 p/ todos os períodos vs. basal | Mediana (IQR) Basal: 1,10 (0,80; 1,51) 3 meses: 1,10 (0,80; 1,65) 6 meses: 1,10 (0,93; 2,03) 9 meses: 1,10 (0,90; 2,05) 12 meses: 1,09 (0,87; 1,83) 24 meses: 1,05 (0,80; 1,61) 36 meses: 1,09 (0,88; 1,57) | NS para todos os períodos | Basal: 2,6 (0,5) 3 meses: 3,0 (0,5) 6 meses: 3,2 (0,6) 9 meses: 3,3 (0,6) 12 meses: 3,3 (0,7) 24 meses: 3,4 (0,7) 36 meses: 3,8 (0,8) | p<0,05 p/ todos os períodos vs. basal | Basal: 10,1 (3,95) 3 meses: 0,61 (1,28) 6 meses: 2,11 (3,01) 9 meses: 3,43 (3,11) 12 meses: 3,62 (3,04) 24 meses: 3,48 (3,12) 36 meses: 5,92 (3,49) | p<0,05 p/ 3, 6, 9, 12 e 24 meses vs. basal | RC: 15 (39,5) RP: 14 (36,8) |
| Sugiura <i>et al.</i> , 2011 | Rituximabe | Geral Basal: 3,7 (3,4) 3 meses: 1,3 (2,0) 6 meses: 1,3 (2,0) | p<0,05 p/ 3 e 6 meses vs. basal | Geral Basal: 1,0 (0,4) 3 meses: 1,0 (0,4) 6 meses: 0,9 (0,4) | NS | Geral Basal: 2,9 (0,8) 3 meses: 3,7 (0,6) 6 meses: 3,7 (0,7) | NS | Geral Basal: 7,1 (4,4) 3 meses: 0,5 (0,7) 6 meses: 1,2 (2,2) | p < 0,05 p/ 3 e 6 meses vs. basal | NR |
| | | GM Basal: 4,3 (2,6) 3 meses: 2,6 (2,7) 6 meses: 2,9 (3,2) | NS | GM Basal: 1,1 (0,4) 3 meses: 1,2 (0,5) 6 meses: 1,1 (0,3) | NS | GM Basal: 2,8 (0,5) 3 meses: 3,3 (0,7) 6 meses: 3,4 (0,6) | p < 0,05 p/ 3 e 6 meses vs. basal | GM Basal: 7,7 (5,6) 3 meses: 0,5 (0,4) 6 meses: 0,3 (0,3) | p < 0,05 p/ 3 e 6 meses vs. basal | |

Continua

Conclusão

| Autor/ano | Grupo | Excreção de proteína urina (g/dia), média (DP) | Valor p | Creatinina sérica (g/dL), média (DP) | Valor p | Albumina sérica (g/dL), média (DP) | Valor p | Contagem linf. B CD19 (%), média (DP) | Valor p | Resposta clínica, n (%) |
|---------------------------------|------------|--|---|---|------------------------------|---|---------------------------------------|---|--|--|
| Fervenza <i>et al.</i> , 2010 | Rituximabe | Basal: 11,85 (4,85) 3 meses: 7,34 (4,11) 6 meses: 6,63 (5,28) 9 meses: 4,13 (3,44) 12 meses: 4,22 (3,78) 18 meses: 2,74 (2,84) 24 meses: 2,03 (1,71) | p<0,001 p/ 12 e 24 meses vs. basal (NR para os demais períodos) | Basal: 1,5 (0,5) 3 meses: 1,5 (0,6) 6 meses: 1,5 (0,5) 9 meses: 1,4 (0,6) 12 meses: 1,3 (0,4) 18 meses: 1,4 (0,5) 24 meses: 1,3 (0,3) | p<0,05 p/ 12 meses vs. basal | Basal: 2,7 (0,6) 3 meses: 3,0 (0,6) 6 meses: 3,2 (0,6) 9 meses: 3,5 (0,5) 12 meses: 3,7 (0,4) 18 meses: 3,8 (0,5) 24 meses: 4,0 (0,5) | p<0,05 p/ todos os tempos vs. basal | cels/μL (DP): Basal: 193,4 (104,3) 1 mês: 1,05 (1,20) 6 meses: 51,0 (86,3) 12 meses: 32,3 (43,4) 18 meses: 98,2 (81,4) | p<0,05 para todos os tempos vs. basal | RC: 4 (20) RP: 12 (60) RL: 1 (5) Relapso: 1 (5) |
| Fervenza <i>et al.</i> , 2008 | Rituximabe | Basal: 13 (5,7) 12 meses: 6,0 (7,3) | p<0,05 | Basal: 1,4 (0,5) 28 dias: 1,05 (0,5) 3 meses: 1,5 (0,6) 6 meses: 1,5 (0,8) 9 meses: 1,4 (0,7) 12 meses: 1,6 (1,0) | NS para todos os períodos | Basal: 2,3 (0,6) 28 dias: 2,7 (0,5) 3 meses: 2,9 (0,7) 6 meses: 3,0 (0,8) 9 meses: 3,2 (0,9) 12 meses: 3,5 (0,8) | p<0,05 p/ todos os períodos vs. basal | Cels./μL Basal: 308 (203) 1 mês: 5,6 (6,7) 3 meses: 36 (46) 6 meses: 110 (97) 9 meses: 88 (77) 12 meses: 103 (108) | P<0,05 p/ todos os períodos vs. basal. | Após 12 meses: RC: 2 (14,3) RP: 6 (43,0) |
| Ruggenenti <i>et al.</i> , 2006 | Rituximabe | Basal: 8,9 (5,3) 1 mês: 6,5 (3,5) 2 meses: 5,4 (3,9) 3 meses: 4,9 (3,9) 12 meses: 2,0 (2,3) | p<0,05 para todos os tempos vs. basal | Basal: 1,0 (0,3) 1 mês: 1,0 (0,2) 2 meses: 1,0 (0,3) 3 meses: 1,0 (0,2) 12 meses: 1,0 (0,3) | NS vs. basal | Basal: 2,2 (0,6) 1 mês: 2,5 (0,4) 2 meses: 2,6 (0,6) 3 meses: 2,8 (0,5) 12 meses: 3,4 (0,4) | p<0,05 para todos os tempos vs. basal | Basal: 15,5 (6,4) 1 mês: 0,5 (0,8) 2 meses: 0,6 (0,5) 3 meses: 1,2 (1,2) 6 meses: 0,6 (0,5) 12 meses: 3,5 (3,5) | NR | NR |

Fonte: Autoria própria.

Notas: NA = não se aplica; DP = Desvio padrão; IQR = Intervalo interquartil; TAPN = Terapia anti-proteinúrica não imunossupressora; RTX = rituximabe; NR = Não relatado; RC = Remissão completa; Remissão parcial; RL = Resposta limitada.

Tabela 67 - Principais desfechos de segurança relatados pelos estudos incluídos

| Evento | Autor/ano | | | | | |
|--------------------------------------|----------------------------|---------|---------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Dahan <i>et al.</i> , 2017 | | Fiorentino <i>et al.</i> , 2016 | Sugiura <i>et al.</i> , 2011 | Fervenza <i>et al.</i> , 2010 | Fervenza <i>et al.</i> , 2008 |
| | TAPN + RTX | RTX | Rituximabe | Rituximabe | Rituximabe | Rituximabe |
| Reativação viral herpes, n (%) | NR | NR | NR | NR | NR | 1 (7,1) |
| Neoplasia, n (%) | NR | NR | NR | NR | NR | 1 (7,1) |
| Alopecia, n (%) | NR | NR | NR | NR | NR | 2 (14,3) |
| Dor muscular, n (%) | NR | NR | NR | NR | NR | 1 (7,1) |
| Dor ou coceira na garganta, n (%) | NR | NR | NR | NR | NR | 3 (21,4) |
| Dispneia, n (%) | NR | NR | 1 (2,6) | NR | NR | NR |
| H1N1, n (%) | NR | NR | 1 (2,6) | NR | NR | NR |
| Erupção cutânea, n (%) | NR | NR | NR | 1 (4,2) | NR | NR |
| Reações relacionadas à infusão, n(%) | NR | NR | NR | NR | 3 (15) | NR |
| Aintomas de resfriado, n (%) | NR | NR | NR | NR | 4 (20) | NR |
| Rash cutâneo/alergia, n(%) | NR | NR | NR | NR | 2 (10) | 3 (21,4) |
| Gosto metálico na boca, n(%) | NR | NR | NR | NR | 1 (5) | NR |
| Pneumonia, n (%) | NR | NR | NR | NR | 1 (5) | 1 (7,1) |
| IAM, n (%) | 1 (2,7) | 1 (2,6) | NR | NR | 1 (5) | NR |
| Falha renal aguda, n (%) | 0 | 2 (5,3) | NR | NR | NR | NR |
| Prostatite, n (%) | 1 (2,7) | 0 | NR | NR | NR | NR |
| Efusão pleural, n (%) | 0 | 1 (2,6) | NR | NR | NR | NR |
| Cancer, n (%) | 0 | 1 (2,6) | NR | NR | NR | NR |
| Edema, n (%) | 1 (2,7) | 1 (2,6) | NR | NR | NR | NR |
| Dor e febre, n (%) | 1 (2,7) | 0 | NR | NR | NR | NR |
| Diarreia, n (%) | 1 (2,7) | 0 | NR | NR | NR | NR |
| Asma, n (%) | 0 | 1 (2,6) | NR | NR | NR | NR |

Fonte: Autoria própria.

Notas: NR = Não relatado; RTX = rituximabe; IAM = Infarto agudo do miocárdio; H1N1 = Influenza H1N1.

REFERÊNCIAS

1. JOHNSON, R. J.; FEEHALLY, J.; FLOEGE, J. Introduction to glomerular disease: clinical presentations. *In*: JOHNSON, R. J.; FEEHALLY, J.; FLOEGE, J. **Comprehensive Clinical Nephrology**. 5th ed. Philadelphia, PA: Saunders, 2015. p. 182-194. Disponível em: <https://www.elsevier.com/books/comprehensive-clinical-nephrology/johnson/978-1-4557-5838-8>. Acesso em: 16 dez. 2020.
 2. POLITO, M. G.; MOURA, L. A. de; KIRSZTAJN, G. M. An overview on frequency of renal biopsy diagnosis in Brazil: clinical and pathological patterns based on 9,617 native kidney biopsies. **Nephrology Dialysis Transplantation**, Berlin, DE, v. 25, n. 2, p. 490-496, Feb. 2010.
 3. MALAFRONTI, P. *et al.* Paulista Registry of glomerulonephritis: 5-year data report. **Nephrology Dialysis Transplantation**, Berlin, DE, v. 21, n. 11, p. 3098-3105, Nov. 2006.
 4. COSTA, D. M. *et al.* Comparative analysis of primary and secondary glomerulopathies in the northeast of Brazil: data from the Pernambuco Registry of Glomerulopathies - REPEG. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, Rio de Janeiro, v. 39, n. 1, p. 29-35, 2017.
 5. KODNER, C. Diagnosis and Management of Nephrotic Syndrome in Adults. **American Family Physician**, Kansas City, v. 93, n. 6, p. 479-485, 2016.
 6. WILMER, W. A. *et al.* Management of glomerular proteinuria: a commentary. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**, Baltimore, Md., v. 14, n. 12, p. 3217-3232, 2003.
 7. FLOEGE, J.; AMANN, K. Primary glomerulonephritides. **Lancet**, London, v. 387, n. 10032, p. 2036-2048, 2016.
 8. RADHAKRISHNAN, J.; CATTRAN, D. C. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: Reading between the (guide) lines; application to the individual patient. **Kidney International**, Malden, Mass., v. 82, n. 8, p. 840-856, 2016.
 9. CHARLESWORTH, J. A.; GRACEY, D. M.; PUSSELL, B. A. Adult nephrotic syndrome: non-specific strategies for treatment. **Nephrology**, Carlton, Vic, v. 13, n. 1, p. 45-50, 2008.
 10. VERONESE, F. V. *et al.* Cocaine/levamisole-induced systemic vasculitis with retiform purpura and pauci-immune glomerulonephritis. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Ribeirão Preto, v. 49, n. 5, p. e5244, 2016.
 11. SIDDALL, E. C.; RADHAKRISHNAN, J. The pathophysiology of edema formation in the nephrotic syndrome. **Kidney International**, Malden, Mass., v. 82, n. 6, p. 635-642, 2012.
 12. CADNAPAPHORNCHAI, M. A. *et al.* The nephrotic syndrome: pathogenesis and treatment of edema formation and secondary complications. **Pediatric Nephrology**, Berlin, v. 29, n. 7, p. 1159-1167, 2014.
 13. ELLIS, D. Pathophysiology, Evaluation, and Management of Edema in Childhood Nephrotic Syndrome. **Frontiers in Pediatrics**, Lausanne, v. 3, p. 111, 2015.
 14. DUFFY, M. *et al.* Albumin and Furosemide Combination for Management of Edema in Nephrotic Syndrome: A Review of Clinical Studies. **Cells**, Basel, v. 4, n. 4, p. 622-630, 2015.
 15. TANAKA, M. *et al.* The Na⁺-excreting efficacy of indapamide in combination with furosemide in massive edema. **Clinical and Experimental Nephrology**, Tokyo, v. 9, n. 2, p. 122-126, 2005.
 16. KAPUR, G. *et al.* Treatment of severe edema in children with nephrotic syndrome with diuretics alone – a prospective study. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN**, Washington, D.C., v. 4, n. 5, p. 907-913, 2009.
 17. DAVENPORT, A. Ultrafiltration in diuretic-resistant volume overload in nephrotic syndrome and patients with ascites due to chronic liver disease. **Cardiology**, Basel, v. 96, n. 3/4, p. 190-195, 2001.
-

18. RONCO, C.; BELLOMO, R.; RICCI, Z. Hemodynamic response to fluid withdrawal in overhydrated patients treated with intermittent ultrafiltration and slow continuous ultrafiltration: role of blood volume monitoring. **Cardiology**, Basel, v. 96, p. 3/4, p. 196-201, 2001.
 19. KOUSHANPOUR, E.; WILHELM, K. **Renal Physiology**: principles, structure, and function. New York: Springer-Verlag, 1986.
 20. CRUZ, D. *et al.* The future of extracorporeal support. **Critical Care Medicine**, New York, v. 36, p. S243-252, 2008. Suppl. 4.
 21. HOFFMANN, J. N.; FAIST, E. Removal of mediators by continuous hemofiltration in septic patients. **World Journal of Surgery**, New York, v. 25, n. 5, p. 651-659, 2001.
 22. KLAHR, S. *et al.* The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. **The New England Journal of Medicine**, Boston, Mass., v. 330, n. 13, p. 877-884, 1994.
 23. CLINICAL practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. **Kidney International Supplements**. Malden, Mass: KDIGO, v. 3, n. 1, Jan. 2013.
 24. RANDOMISED placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). **Lancet**, London, v. 349, n. 9069, p. 1857-1863, 1997.
 25. JAFAR, T. H. *et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, Pa., v. 135, n. 2, p. 73-87, 2001.
 26. MARANHÃO, R. C. *et al.* Lipoprotein (a): structure, pathophysiology and clinical implications. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 103, n. 1, p. 76-84, 2014.
 27. THOMAS, M. E. *et al.* Simvastatin therapy for hypercholesterolemic patients with nephrotic syndrome or significant proteinuria. **Kidney International**, Malden, Mass., v. 44, n. 5, p. 1124-1129, 1993.
 28. KONG, X. *et al.* Lipid-lowering agents for nephrotic syndrome. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, n. 12, p. CD005425, 2013.
 29. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Portaria Conjunta n. 8, de 30 de julho de 2019. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dislipidemia: prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite. **Diário oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, n. 151, p. 75, 7 ago. 2019.
 30. BARBOUR, S. J. *et al.* Disease-specific risk of venous thromboembolic events is increased in idiopathic glomerulonephritis. **Kidney International**, Malden, Mass., v. 81, n. 2, p. 190-195, 2012.
 31. LEE, T. *et al.* Personalized prophylactic anticoagulation decision analysis in patients with membranous nephropathy. **Kidney International**, Malden, Mass., v. 85, n. 6, p. 1412-1420, 2014.
 32. WU, H. M. *et al.* Interventions for preventing infection in nephrotic syndrome. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, n. 4, p. CD003964, 2012.
 33. BRAZ, A. S. *et al.* Recommendations from the Brazilian Society of Rheumatology on the diagnosis and treatment of intestinal parasitic infections in patients with autoimmune rheumatic disorders. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 55, n. 4, p. 368-380, 2015.
 34. SUPUTTAMONGKOL, Y. *et al.* Efficacy and Safety of Single and Double Doses of Ivermectin versus 7-Day High Dose Albendazole for Chronic Strongyloidiasis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, CA, v. 5, n. 5, p. e1044, 2011.
-

35. SANTIAGO, M.; LEITÃO, B. Prevention of strongyloides hyperinfection syndrome: a rheumatological point of view. **European Journal of Internal Medicine**, Basingstoke, v. 20, n. 8, p. 744-748, 2009.
 36. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n. 801, de 25 de abril de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas TGP do Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, n. 80, p. 71, 27 abr. 2017.
 37. KIRSZTAJN, G. M. **Glomerulopatias**: manual prático. 2. ed. São Paulo: Editora Balieiro, 2018.
 38. SKORECKI, K. C. G. *et al.* **Brenner and Rector's The Kidney**. 10th ed. Philadelphia: Elsevier, 2016.
 39. WALDMAN, M. *et al.* Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**: CJASN, Washington, D.C., v. 2, n. 3, p. 445-453, 2007.
 40. ECKARDT, K. U.; KASISKE, B. L. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. **Kidney international supplements** (Print), v. 2, n. 2, 2012. Disponível em: <https://pascal-francis.inist.fr/vibad/index.php?action=getRecordDetail&lang=en&idt=25868939>. Acesso em: 16 dez. 2020.
 41. HOGAN, J.; RADHAKRISHNAN, J. The treatment of minimal change disease in adults. **Journal of the American Society of Nephrology**: JASN, Baltimore, Md., v. 24, n. 5, p. 702-711, 2013.
 42. VIVARELLI, M. *et al.* Minimal Change Disease. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**: CJASN, Washington, D.C., v. 12, n. 2, p. 332-345, 2017.
 43. RYDEL, J. J. *et al.* Focal segmental glomerular sclerosis in adults: presentation, course, and response to treatment. **American Journal of Kidney Diseases**, New York, v. 25, n. 4, p. 534-542, 1995.
 44. CATTRAN, D. C. *et al.* Cyclosporin idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome: workshop recommendations. **Kidney International**, Malden, Mass., v. 72, n. 12, p. 1429-1447, 2007.
 45. LI, S. *et al.* Clinical Predictors of Response to Prednisone Plus Cyclophosphamide in Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy. **Nephron**, Basel, v. 135, n. 2, p. 87-96, 2017.
 46. MASTROIANNI-KIRSZTAJN, G.; HORNIG, N.; SCHLUMBERGER, W. Autoantibodies in renal diseases – clinical significance and recent developments in serological detection. **Frontiers in Immunology**, Lausanne, v. 6, p. 221, 2015.
 47. A CONTROLLED study of short-term prednisone treatment in adults with membranous nephropathy – Collaborative Study of the Adult Idiopathic Nephrotic Syndrome. **The New England Journal of Medicine**, Boston, Mass., v. 301, n. 24, p. 1301-1306, 1979.
 48. CATTRAN, D. C. *et al.* A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. **The New England Journal of Medicine**, Boston, Mass., v. 320, n. 4, p. 210-215, 1989.
 49. SHIIKI, H. *et al.* Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. **Kidney International**, Malden, Mass., v. 65, n. 4, p. 1400-1407, 2004.
 50. BRANTEN, A. J. *et al.* Mycophenolate mofetil in idiopathic membranous nephropathy: a clinical trial with comparison to a historic control group treated with cyclophosphamide. **American Journal of Kidney Diseases**, New York, v. 50, n. 2, p. 248-256, 2007.
 51. CHAN, T. M. *et al.* Prospective controlled study on mycophenolate mofetil and prednisolone in the treatment of membranous nephropathy with nephrotic syndrome. **Nephrology**, Carlton, Vic, v. 12, n. 6, p. 576-581, 2007.
 52. SENTHIL NAYAGAM, L. *et al.* Mycophenolate mofetil or standard therapy for membranous nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis: a pilot study. **Nephrology Dialysis Transplantation**, Berlin, DE, v. 23, n. 6, p. 1926-1930, 2008.
-

53. DUSSOL, B. *et al.* Mycophenolatemofetil monotherapy in membranous nephropathy: a 1-year randomized controlled trial. **American Journal of Kidney Diseases**, New York, v. 52, n. 4, p. 699-705, 2008.
 54. RAMACHANDRAN, R. *et al.* Two-Year Follow-up Study of Membranous Nephropathy Treated With Tacrolimus and Corticosteroids Versus Cyclical Corticosteroids and Cyclophosphamide. **Kidney International Reports**, Philadelphia, v. 2, n. 4, p. 610-616, 2017.
 55. PONTICELLI, C. *et al.* A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**, Baltimore, Md., v. 9, n. 3, p. 444-450, 1998.
 56. PONTICELLI, C. *et al.* A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. **Kidney International**, Malden, Mass., v. 48, n. 5, p. 1600-1604, 1995.
 57. PONTICELLI, C. *et al.* Controlled trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. **The New England Journal of Medicine**, Boston, Mass., v. 310, n. 15, p. 946-950, 1984.
 58. PONTICELLI, C. *et al.* Methylprednisolone plus chlorambucil as compared with methylprednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy. The Italian Idiopathic Membranous Nephropathy Treatment Study Group. **The New England Journal of Medicine**, Boston, Mass., v. 327, n. 9, p. 599-603, 1992.
 59. PONTICELLI, C. *et al.* A randomized trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. **The New England Journal of Medicine**, Boston, Mass., v. 320, n. 1, p. 8-13, 1989.
 60. PONTICELLI, C. *et al.* Remissions and relapses in idiopathic membranous nephropathy. **Nephrology Dialysis Transplantation**, Berlin, DE, v. 7, p. 85-90, 1992. Suppl. 1.
 61. HOFSTRA, J. M. *et al.* Early versus late start of immunosuppressive therapy in idiopathic membranous nephropathy: a randomized controlled trial. **Nephrology Dialysis Transplantation**, Berlin, DE, v. 25, n. 1, p. 129-136, 2010.
 62. BRANTEN, A. J. *et al.* Oral cyclophosphamide versus chlorambucil in the treatment of patients with membranous nephropathy and renal insufficiency. **QJM: monthly journal of the Association of Physicians**, Oxford, v. 91, n. 5, p. 359-366, 1998.
 63. DU BUF-VEREIJKEN, P. W.; BRANTEN, A. J.; WETZELS, J. F. Cytotoxic therapy for membranous nephropathy and renal insufficiency: improved renal survival but high relapse rate. **Nephrology Dialysis Transplantation**, Berlin, DE, v. 19, n. 5, p. 1142-1148, 2004.
 64. AMBALAVANAN, S. *et al.* Mechanism of the anti-proteinuric effect of cyclosporine in membranous nephropathy. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**, Baltimore, Md., v. 7, n. 2, p. 290-298, 1996.
 65. GUASCH, A. *et al.* Short-term responsiveness of membranous glomerulopathy to cyclosporine. **American Journal of Kidney Diseases**, New York, v. 20, n. 5, p. 472-481, 1992.
 66. CATTRAN, D. C. *et al.* Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. **Kidney International**, Malden, Mass., v. 59, n. 4, p. 1484-1490, 2001.
 67. ALEXOPOULOS, E. *et al.* Induction and long-term treatment with cyclosporine in membranous nephropathy with the nephrotic syndrome. **Nephrology Dialysis Transplantation**, Berlin, DE, v. 21, n. 11, p. 3127-3132, 2006.
 68. PRAGA, M. *et al.* Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: a randomized controlled trial. **Kidney International**, Malden, Mass., v. 71, n. 9, p. 924-930, 2007.
-

69. LI, Q. H. *et al.* Comparison of efficacy and safety between tacrolimus and cyclosporine combined with corticosteroids in patients with idiopathic membranous nephropathy: A randomized controlled trial. **International Journal of Clinical and Experimental Medicine**, [s. l.], v. 10, n. 6, p. 9764-9770, 2017.
 70. OMRANI, H. *et al.* Comparison of the efficacy of tacrolimus versus cyclosporine in the treatment of idiopathic membranous nephropathy. **Nephro-Urology Monthly**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. e42473, 2017.
 71. DONADIO, J. V. *et al.* Controlled trial of cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. **Kidney International**, Malden, Mass., v. 6, n. 6, p. 431-439, 1974.
 72. MURPHY, B. F. *et al.* Randomized controlled trial of cyclophosphamide, warfarin and dipyridamole in idiopathic membranous glomerulonephritis. **Clinical Nephrology**, Germany, v. 37, n. 5, p. 229-234, 1992.
 73. MEYRIER, A. *et al.* Long-term renal tolerance of cyclosporin A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. Collaborative Group of the Societe de Nephrologie. **Kidney International**, Malden, Mass., v. 45, n. 5, p. 1446-1456, 1994.
 74. WALDMAN, M.; AUSTIN, H. A. III Controversies in the treatment of idiopathic membranous nephropathy. **Nature Reviews. Nephrology**, London, v. 5, n. 8, p. 469-479, 2009.
 75. SUKI, W. N.; TRIMARCHI, H.; FROMMER, J. P. Relapsing membranous nephropathy. Response to therapy of relapses compared to that of the original disease. **American Journal of Nephrology**, Basel, v. 19, n. 4, p. 474-479, 1999.
 76. FELLSTROM, B. C. *et al.* Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial. **Lancet**, London, v. 389, n. 10084, p. 2117-2127, 2017.
 77. COPPO, R. *et al.* IgACE: a placebo-controlled, randomized trial of angiotensin-converting enzyme inhibitors in children and Young people with IgA nephropathy and moderate proteinuria. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**, Baltimore, Md., v. 18, n. 6, p. 1880-1888, 2007.
 78. LI, P. K. *et al.* Hong Kong study using valsartan in IgA nephropathy (HKVIN): a double-blind, randomized, placebo-controlled study. **American Journal of Kidney diseases**, New York, v. 47, n. 5, p. 751-760, 2006.
 79. PRAGA, M. *et al.* Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors: a randomized and controlled trial. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**, Baltimore, Md., v. 14, n. 6, p. 1578-1583, 2003.
 80. SARAFIDIS, P. A.; KHOSLA, N.; BAKRIS, G. L. Antihypertensive therapy in the presence of proteinuria. **American Journal of Kidney Diseases**, New York, v. 49, n. 1, p. 12-26, 2007.
 81. POZZI, C. *et al.* Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial. **Lancet**, London, v. 353, n. 9156, p. 883-887, 1999.
 82. MANNO, C. *et al.* Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. **Nephrology Dialysis Transplantation**, Berlin, DE, v. 24, n. 12, p. 3694-3701, 2009.
 83. LV, J. *et al.* Combination therapy of prednisone and ACE inhibitor versus ACE-inhibitor therapy alone in patients with IgA nephropathy: a randomized controlled trial. **American Journal of Kidney Diseases**, New York, v. 53, n. 1, p. 26-32, 2009.
 84. MANNO, C. *et al.* Prospective randomized controlled multicenter trial on steroids plus ramipril in proteinuric IgA nephropathy. **Journal of Nephrology**, Rome, v. 14, n. 4, p. 248-252, 2001.
 85. KIM, S. M. *et al.* Clinicopathologic Characteristics of IgA Nephropathy with Steroid-responsive Nephrotic Syndrome. **Journal of Korean Medical Science**, Seoul, v. 24, p. S44-S49, 2009. Suppl. 1.
-

86. LAI, K. N. *et al.* An overlapping syndrome of IgA nephropathy and lipoid nephrosis. **American Journal of Clinical Pathology**, Philadelphia, v. 86, n. 6, p. 716-723, 1986.
87. WALKER, R. G. *et al.* The treatment of mesangial IgA nephropathy with cyclophosphamide, dipyridamole and warfarin: a two-year prospective trial. **Clinical Nephrology**, Germany, v. 34, n. 3, p. 103-107, 1990.
88. WOO, K. T.; LEE, G. S. The treatment of mesangial IgA nephropathy with cyclophosphamide, dipyridamole and warfarin. **Clinical Nephrology**, Germany, v. 35, n. 4, p. 184, 1991.
89. PANKHURST, T. *et al.* Vasculitic IgA nephropathy: prognosis and outcome. **Nephron Clinical Practice**, Basel, v. 112, n. 1, p. c16-24, 2009.
90. TANG, Z. *et al.* Idiopathic IgA nephropathy with diffuse crescent formation. **American Journal of Nephrology**, Basel, v. 22, p. 5/6, p. 480-486, 2002.
91. TUMLIN, J. A.; LOHAVICHAN, V.; HENNIGAR, R. Crescentic, proliferative IgA nephropathy: clinical and histological response to methylprednisolone and intravenous cyclophosphamide. **Nephrology Dialysis Transplantation**, Berlin, DE, v. 18, n. 7, p. 1321-1329, 2003.
92. YOSHIKAWA, N. *et al.* A controlled trial of combined therapy for newly diagnosed severe childhood IgA nephropathy. The Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**, Baltimore, Md., v. 10, n. 1, p. 101-109, 1999.
93. MAES, B. D. *et al.* Mycophenolate mofetil in IgA nephropathy: results of a 3-year prospective placebo-controlled randomized study. **Kidney International**, Malden, Mass., v. 65, n. 5, p. 1842-1849, 2004.
94. HARMANKAYA, O. *et al.* Efficacy of immunosuppressive therapy in IgA nephropathy presenting with isolated hematuria. **International Urology and Nephrology**, Budapest, v. 33, n. 1, p. 167-171, 2002.
95. DILLON, J. J. *et al.* Rituximab therapy for Type I membranoproliferative glomerulonephritis. **Clinical Nephrology**, Germany, v. 77, n. 4, p. 290-295, 2012.
96. JONES, G. *et al.* Treatment of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis with mycophenolate mofetil and steroids. **Nephrology Dialysis Transplantation**, Berlin, DE, v. 19, n. 12, p. 3160-3164, 2004.
97. SANDOVAL, D. *et al.* Efficacy of mycophenolate treatment in adults with steroid-dependent/frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. **Clinical Kidney Journal**, Oxford, v. 10, n. 5, p. 632-638, 2017.
98. JHA, V. *et al.* A randomized, controlled trial of steroids and cyclophosphamide in adults with nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**, Baltimore, Md., v. 18, n. 6, p. 1899-1904, 2007.
99. RUGGENENTI, P. *et al.* Rituximab in steroid-dependent or frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**, Baltimore, Md., v. 25, n. 4, p. 850-863, 2014.
100. FAN, L. *et al.* Tacrolimus is an alternative therapy option for the treatment of adult steroid-resistant nephrotic syndrome: a prospective, multicenter clinical trial. **International Urology and Nephrology**, Budapest, v. 45, n. 2, p. 459-468, 2013.
101. BARROS, R. T. *et al.* **Glomerulopatias: patogenia, clínica e tratamento**. 3. ed. São Paulo: Sarvier, 2012.
102. BARROS, E. **Medicamentos de A a Z**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.
103. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Portaria n. 375, de 10 de novembro de 2009**. Brasília, DF: MS, 2019. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2009/prt0375_10_11_2009.html#:~:text=Art.,na%20data%20de%20sua%20publica%C3%A7%C3%A3o. Acesso em: 28 out. 2020.

104. SHEA, B. J. *et al.* AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. **BMJ**, London, v. 358, p. j4008, 2017.
 105. HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**. [S. l.]: The Cochrane Collaboration, 2011.
 106. WELLS, G. S. B. *et al.* **The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses**. 2013. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Acesso em: 16 dez. 2020.
 107. WHITING, P. F. *et al.* QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, Pa., v. 155, n. 8, p. 529-536, 2011.
 108. HOGAN, M. C. *et al.* The relatively poor correlation between random and 24-hour urine protein excretion in patients with biopsy-proven glomerular diseases. **Kidney International**, Malden, Mass., v. 90, n. 5, p. 1080-1089, 2016.
 109. MONTERO, N. *et al.* Correlation between the protein/creatinine ratio in spot urine and 24-hour urine protein. **Nefrología: publicación oficial de la Sociedad Española Nefrología**, Madrid, v. 32, n. 4, p. 494-501, 2012.
 110. SADJADI, S. A.; JAIPAL, N. Correlation of random urine protein creatinine (P-C) ratio with 24-hour urine protein and P-C ratio, based on physical activity: a pilot study. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, Albany, Auckland, v. 6, p. 351-357, 2010.
 111. ANTUNES, V. V.; VERONESE, F. J.; MORALES, J. V. Diagnostic accuracy of the protein/creatinine ratio in urine samples to estimate 24-h proteinuria in patients with primary glomerulopathies: a longitudinal study. **Nephrology Dialysis Transplantation**, Berlin, DE, v. 23, n. 7, p. 2242-2246, 2008.
 112. MORALES, J. V. W. R.; WAGNER, M. B.; BARROS, E. J. Is morning urinary protein/creatinine ratio a reliable estimator of 24-hour proteinuria in patients with glomerulonephritis and different levels of renal function? **Journal of Nephrology**, Rome, v. 17, n. 5, p. 666-672, 2004.
 113. KRISTAL, B. *et al.* Estimation of quantitative proteinuria by using the protein-creatinine ratio in random urine samples. **American Journal of Nephrology**, Basel, v. 8, n. 3, p. 198-203, 1988.
 114. GINSBERG, J. M. *et al.* Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. **The New England Journal of Medicine**, Boston, Mass., v. 309, n. 25, p. 1543-1546, 1983.
 115. IWABUCHI, Y. *et al.* Long-term prognosis of adult patients with steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome following rituximab treatment. **Medicine**, Baltimore, v. 93, n. 29, p. e300, 2014.
 116. TAKEI, T. I. M. *et al.* Effect of single-dose rituximab on steroid-dependent minimal-change nephrotic syndrome in adults. **Nephrology Dialysis Transplantation**, Berlin, DE, v. 28, n. 5, p. 1225-1232, 2012.
 117. BROWN, L. C. J. M. *et al.* The Evolving Role of Rituximab in Adult Minimal Change Glomerulopathy. **American Journal of Nephrology**, Basel, v. 45, n. 4, p. 365-372, 2017.
 118. KING, C. *et al.* The efficacy of rituximab in adult frequently relapsing minimal change disease. **Clinical Kidney Journal**, Oxford, v. 10, n. 1, p. 16-19, 2017.
 119. GUITARD, J. *et al.* Rituximab for minimal-change nephrotic syndrome in adulthood: predictive factors for response, long-term outcomes and tolerance. **Nephrology Dialysis Transplantation**, Berlin, DE, v. 29, n. 11, p. 2084-2091, 2014.
 120. BRUCHFELD, A. *et al.* Rituximab for minimal change disease in adults: long-term follow-up. **Nephrology Dialysis Transplantation**, Berlin, DE, v. 29, n. 4, p. 851-856, 2014.
 121. MUNYENTWALI, H. B. K. *et al.* Rituximab is an efficient and safe treatment in adults with steroid-dependent minimal change disease. **Kidney International**, Malden, Mass., v. 83, n. 3, p. 511-516, 2013.
-

122. PESAVENTO, T. E. B. W. *et al.* Mycophenolate therapy in frequently relapsing minimal change disease that has failed cyclophosphamide therapy. **American Journal of Kidney Diseases**, New York, v. 43, n. 3, p. e10-11, 2004.
 123. LI, H. S. X. *et al.* Tacrolimus versus intravenous pulse cyclophosphamide therapy in Chinese adults with steroid-resistant idiopathic minimal change nephropathy: a multicenter, open-label, nonrandomized cohort trial. **Clinical Therapeutics**, Princeton, N. J., v. 34, n. 5, p. 1112-1120, 2012.
 124. LI, X. *et al.* Tacrolimus as a steroid-sparing agent for adults with steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome. **Nephrology Dialysis Transplantation**, Berlin, DE, v. 23, n. 6, p. 1919-1925, 2008.
 125. KIM, Y. C. *et al.* Complete remission induced by tacrolimus and low-dose prednisolone in adult minimal change nephrotic syndrome: A pilot study. **Kidney Research and Clinical Practice**, Seoul, v. 31, n. 2, p. 112-117, 2012.
 126. XU, D. G. X. *et al.* Tacrolimus improves proteinuria remission in adults with cyclosporine A-resistant or dependent minimal change disease. **Nephrology**, Carlton, Vic, v. 22, n. 3, p. 251-256, 2017.
 127. EL-RESHAID, K. *et al.* Rituximab in treatment of idiopathic glomerulopathy. **Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation**: an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia, v. 23, n. 5, p. 973-978, 2012.
 128. RAO, I. R. K. H. *et al.* Rituximab Is An Effective Therapy For Calcineurin Inhibitor Resistant/Dependent Or Intolerant Nephrotic Syndrome Due To Idiopathic Minimal Change Disease And Focal Segmental Glomerulosclerosis In Adults. **Nephrology Dialysis Transplantation**, Berlin, DE, p. i126-i142, 2016. Suppl. 1.
 129. FERNANDEZ-FRESNEDO, G. *et al.* Rituximab treatment of adult patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**: CJASN, Washington, D.C., v. 4, n. 8, p. 1317-1323, 2009.
 130. RIZZO, R. D. S. L. *et al.* Rituximab In Resistant Or Frequently Relapsing Focal Segmental Glomerulosclerosis In Adult Patients: Not Always A Smash Result. **Nephrology Dialysis Transplantation**, Berlin, DE, p. i126-i142, 2016. Suppl. 1.
 131. OCHI, A. *et al.* Rituximab treatment for adult patients with focal segmental glomerulosclerosis. **Internal Medicine**, Tokyo, Japan, v. 51, n. 7, p. 759-762, 2012.
 132. DIMKOVIC, N. *et al.* Mycophenolate mofetil in high-risk patients with primary glomerulonephritis: results of a 1-year prospective study. **Nephron Clinical Practice**, Basel, v. 111, n. 3, p. c189-196, 2009.
 133. CHOI, M. J. *et al.* Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. **Kidney International**, Malden, Mass., v. 61, n. 3, p. 1098-1114, 2002.
 134. REN, H. S. P. *et al.* Tacrolimus versus cyclophosphamide in steroid-dependent or steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis: a randomized controlled trial. **American Journal of Nephrology**, Basel, v. 37, n. 1, p. 84-90, 2013.
 135. FAN, L. L. Q. *et al.* Tacrolimus is an alternative therapy option for the treatment of adult steroid-resistant nephrotic syndrome: a prospective, multicenter clinical trial. **International Urology and Nephrology**, Budapest, v. 45, n. 2, p. 459-468, 2013.
 136. RAMACHANDRAN, R. K. V. *et al.* Tacrolimus therapy in adult-onset steroid-resistant nephrotic syndrome due to a focal segmental glomerulosclerosis single-center experience. **Nephrology Dialysis Transplantation**, Berlin, DE, v. 29, n. 10, p. 1918-1924, 2014.
-

137. LI, X. L. H. *et al.* Tacrolimus therapy in adults with steroid- and cyclophosphamide-resistant nephrotic syndrome and normal or mildly reduced GFR. **American Journal of Kidney Diseases**, New York, v. 54, n. 1, p. 51-58, 2009.
 138. REICHERT, L. J. H. F. *et al.* Preserving renal function in patients with membranous nephropathy: daily oral chlorambucil compared with intermittent monthly pulses of cyclophosphamide. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, Pa., v. 121, n. 5, p. 328-333, 1994.
 139. WETZELS, J. F. Cyclophosphamide plus steroids for membranous nephropathy with nephrotic syndrome: long-term outcomes. **Nature Clinical Practice. Nephrology**, London, v. 3, n. 10, p. 534-535, 2007.
 140. ERIGUCHI, M. *et al.* Long-term outcomes of idiopathic membranous nephropathy in Japanese patients treated with low-dose cyclophosphamide and prednisolone. **Nephrology Dialysis Transplantation**, Berlin, DE, v. 24, n. 10, p. 3082-3088, 2009.
 141. WEST, M. L. *et al.* A controlled trial of cyclophosphamide in patients with membranous glomerulonephritis. **Kidney International**, Malden, Mass., v. 32, n. 4, p. 579-584, 1987.
 142. CRAVEDI, P. *et al.* Efficacy and safety of rituximab second-line therapy for membranous nephropathy: a prospective, matched-cohort study. **American Journal of Nephrology**, Basel, v. 33, n. 5, p. 461-468, 2011.
 143. VAN DEN BRAND, J. *et al.* Safety of Rituximab Compared with Steroids and Cyclophosphamide for Idiopathic Membranous Nephropathy. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**, Baltimore, Md., v. 28, n. 9, p. 2729-2737, 2017.
 144. ROCCATELLO, D. *et al.* New insights into immune mechanisms underlying response to Rituximab in patients with membranous nephropathy: A prospective study and a review of the literature. **Autoimmunity Reviews**, Amsterdam, v. 15, n. 6, p. 529-538, 2016.
 145. BUSCH, M. *et al.* Rituximab for the second- and third-line therapy of idiopathic membranous nephropathy: a prospective single center study using a new treatment strategy. **Clinical Nephrology**, Germany, v. 80, n. 2, p. 105-113, 2013.
 146. RUGGENTI, P. *et al.* Rituximab in idiopathic membranous nephropathy: a one-year prospective study. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**, Baltimore, Md., v. 14, n. 7, p. 1851-1857, 2003.
 147. RUGGENTI, P. *et al.* Rituximab in idiopathic membranous nephropathy. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**, Baltimore, Md., v. 23, n. 8, p. 1416-1425, 2012.
 148. YUAN, M. *et al.* Combination therapy with mycophenolate mofetil and prednisone in steroid-resistant idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis. **Clinical Nephrology**, Germany, v. 73, n. 5, p. 354-359, 2010.
 149. SAHIN, G. M. *et al.* Mycophenolate mofetil treatment for therapy-resistant glomerulopathies. **Nephrology**, Carlton, Vic, v. 12, n. 3, p. 285-288, 2007.
 150. DU, B. *et al.* Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in patients with IgA nephropathy: an update meta-analysis. **BMC Nephrology**, London, v. 18, n. 1, p. 245, 2017.
 151. LIU, Y. *et al.* Immunosuppressive agents versus steroids in the treatment of IgA nephropathy-induced proteinuria: A meta-analysis. **Experimental and Therapeutic Medicine**, Athens, v. 11, n. 1, p. 49-56, 2016.
 152. PENG, W. *et al.* The effect of calcineurin inhibitors in the treatment of IgA nephropathy: A systematic review and meta-analysis (PRISMA). **Medicine**, Baltimore, v. 95, n. 35, p. e4731, 2016.
-

153. SAMUELS, J. A. S. G. *et al.* Immunosuppressive treatments for immunoglobulinA nephropathy: A meta-analysis of randomized controlled trials. **Nephrology**, Carlton, Vic, v. 9, n. 4, p. 177-185, 2004.
 154. SONG, Y. H. *et al.* Efficacy and safety of calcineurin inhibitor treatment for IgA nephropathy: a meta-analysis. **BMC Nephrology**, London, v. 18, n. 1, p. 61, 2017.
 155. TIAN, L. *et al.* The long-term efficacy and safety of immunosuppressive therapy on the progression of IgA nephropathy: a meta-analysis of controlled clinical trials with more than 5-year follow-up. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, London, v. 16, n. 8, p. 1137-1147, 2015.
 156. ZHOU, Y. H. *et al.* Steroids in the treatment of IgA nephropathy to the improvement of renal survival: a systematic review and meta-analysis. **PloSOne**, San Francisco, CA, v. 6, n. 4, p. e18788, 2011.
 157. CRUZADO, J. M. *et al.* Low-dose sirolimus combined with angiotensin-converting enzyme inhibitor and statin stabilizes renal function and reduces glomerular proliferation in poor prognosis IgA nephropathy. **Nephrology Dialysis Transplantation**, Berlin, DE, v. 26, n. 11, p. 3596-3602, 2011.
 158. HOU, J. H. *et al.* Mycophenolate Mofetil Combined With Prednisone Versus Full-Dose Prednisone in IgA Nephropathy With Active Proliferative Lesions: A Randomized Controlled Trial. **American Journal of Kidney Diseases**, New York, v. 69, n. 6, p. 788-795, 2017.
 159. LV, J. *et al.* Effect of Oral Methylprednisolone on Clinical Outcomes in Patients With IgA Nephropathy: The TESTING Randomized Clinical Trial. **JAMA**, Chicago, v. 318, n. 5, p. 432-442, 2017.
 160. POZZI, C. *et al.* Addition of azathioprine to corticosteroids does not benefit patients with IgA nephropathy. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**, Baltimore, Md., v. 21, n. 10, p. 1783-1790, 2010.
 161. POZZI, C. *et al.* IgA nephropathy with severe chronic renal failure: a randomized controlled trial of corticosteroids and azathioprine. **Journal of Nephrology**, Rome, v. 26, n. 1, p. 86-93, 2013.
 162. RAUEN, T. *et al.* Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. **The New England Journal of Medicine**, Boston, Mass., v. 373, n. 23, p. 2225-2236, 2015.
 163. RAUEN, T. *et al.* Effects of Two Immunosuppressive Treatment Protocols for IgA Nephropathy. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**, Baltimore, Md., v. 29, n. 1, p. 317-325, 2018.
 164. STANGOU, M. *et al.* Steroids and azathioprine in the treatment of IgA nephropathy. **Clinical and Experimental Nephrology**, Tokyo, v. 15, n. 3, p. 373-380, 2011.
 165. SUGIURA, H. *et al.* Effect of single-dose rituximab on primary glomerular diseases. **Nephron Clinical Practice**, Basel, v. 117, n. 2, p. c98-105, 2011.
 166. FERVENZA, F. C. *et al.* Rituximab therapy in idiopathic membranous nephropathy: a 2-year study. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN**, Washington, D.C., v. 5, n. 12, p. 2188-2198, 2010.
 167. RUGGENTI, P. *et al.* Rituximab for idiopathic membranous nephropathy: who can benefit? **Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN**, Washington, D.C., v. 1, n. 4, p. 738-748, 2006.
 168. DAHAN, K. *et al.* Rituximab for Severe Membranous Nephropathy: A 6-Month Trial with Extended Follow-Up. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**, Baltimore, Md., v. 28, n. 1, p. 348-358, 2017.
 169. FIORENTINO, M. *et al.* Treatment with rituximab in idiopathic membranous nephropathy. **Clinical Kidney Journal**, Oxford, v. 9, n. 6, p. 788-793, 2016.
 170. FERVENZA, F. C. *et al.* Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy. **Kidney International**, Malden, Mass., v. 73, n. 1, p. 117-125, 2008.
-



**ANEXOS
TERMO DE
ESCLARECIMENTO E
RESPONSABILIDADE**

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

PREDNISONA, CICLOSPORINA, CICLOFOSFAMIDA, ENALAPRIL, CAPTOPRIL, LOSARTANA POTÁSSICA, HIDROCLOROTIAZIDA, ESPIRONOLACTONA E FUROSEMIDA.

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de ciclofosfamida e ciclosporina, indicadas para o tratamento da síndrome nefrótica primária em adultos. Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve). Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:

- dos sintomas e sinais do “estado nefrótico”;
- da quantidade de proteínas na urina;
- prevenção da insuficiência renal aguda e da insuficiência renal crônica progressiva.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso do medicamento:

- os riscos do uso da ciclosporina na gravidez ainda não são bem conhecidos; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- a ciclofosfamida não deve ser usada durante a gestação pelo risco de má formação do feto;
- efeitos adversos comuns da ciclofosfamida: náusea, vômitos, queda de cabelo, risco aumentado de infecções, anemia, toxicidade para o fígado e medula óssea, infecções na bexiga, risco de sangramento (redução do número de plaquetas);
- efeitos adversos comuns da ciclosporina: problemas nos rins e fígado, tremores, aumento da quantidade de pelos no corpo, pressão alta, crescimento da gengiva, aumento do colesterol e triglicerídios, formigamentos, dor no peito, batimentos rápidos do coração, convulsões, confusão, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça, unhas e cabelos quebradiços, coceira, espinhas, náusea, vômitos, perda de apetite, soluços, inflamação na boca, dificuldade para engolir, sangramentos, inflamação do pâncreas, prisão de ventre, desconforto abdominal, diminuição das células brancas do sangue, linfoma, calorões, aumento da quantidade de cálcio, magnésio e ácido úrico no sangue, toxicidade para os músculos, problemas respiratórios, sensibilidade aumentada à temperatura e aumento das mamas;
- o uso de corticosteroides, como a prednisona, pode gerar acúmulo localizado de gordura, estrias na pele, síndrome de cushing, alterações hormonais, irregularidade menstrual, facilitar infecções, sangramento gastrointestinal, hipertensão, insônia e nervosismo;
- o captopril e o enalapril podem causar cefaleia e tosse, mais comumente. Outros efeitos menos comuns são febre, fadiga, calafrios, ansiedade, vertigem, náusea, diarreia, vômito e hipotensão;
- a losartana potássica pode causar cefaleia, mais frequentemente. Outros eventos menos frequentes incluem tontura, fadiga, congestão nasal, infecção respiratória superior, hipotensão ortostática, náusea e diarreia;
- a hidroclorotiazida pode causar, mais frequentemente, astenia, vertigem, fadiga, hiperglicemia,

hiperuricemia, desequilíbrio hidroeletrólítico; alcalose hipoclrêmica, hipopotassemia e hiponatremia;

- a espironolactona pode causar eventos adversos como irritação gastrointestinal e hipopotassemia;
- efeitos como hipotensão postural, náusea, glicosúria e exantema podem ser causados pelo uso de furosemida;
- contraindicações em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos;
- risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que o medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato. () Sim () Não

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

- () captopril
- () ciclofosfamida
- () ciclosporina
- () enalapril
- () espironolactona
- () furosemida
- () hidroclorotiazida
- () losartana potássica
- () prednisona

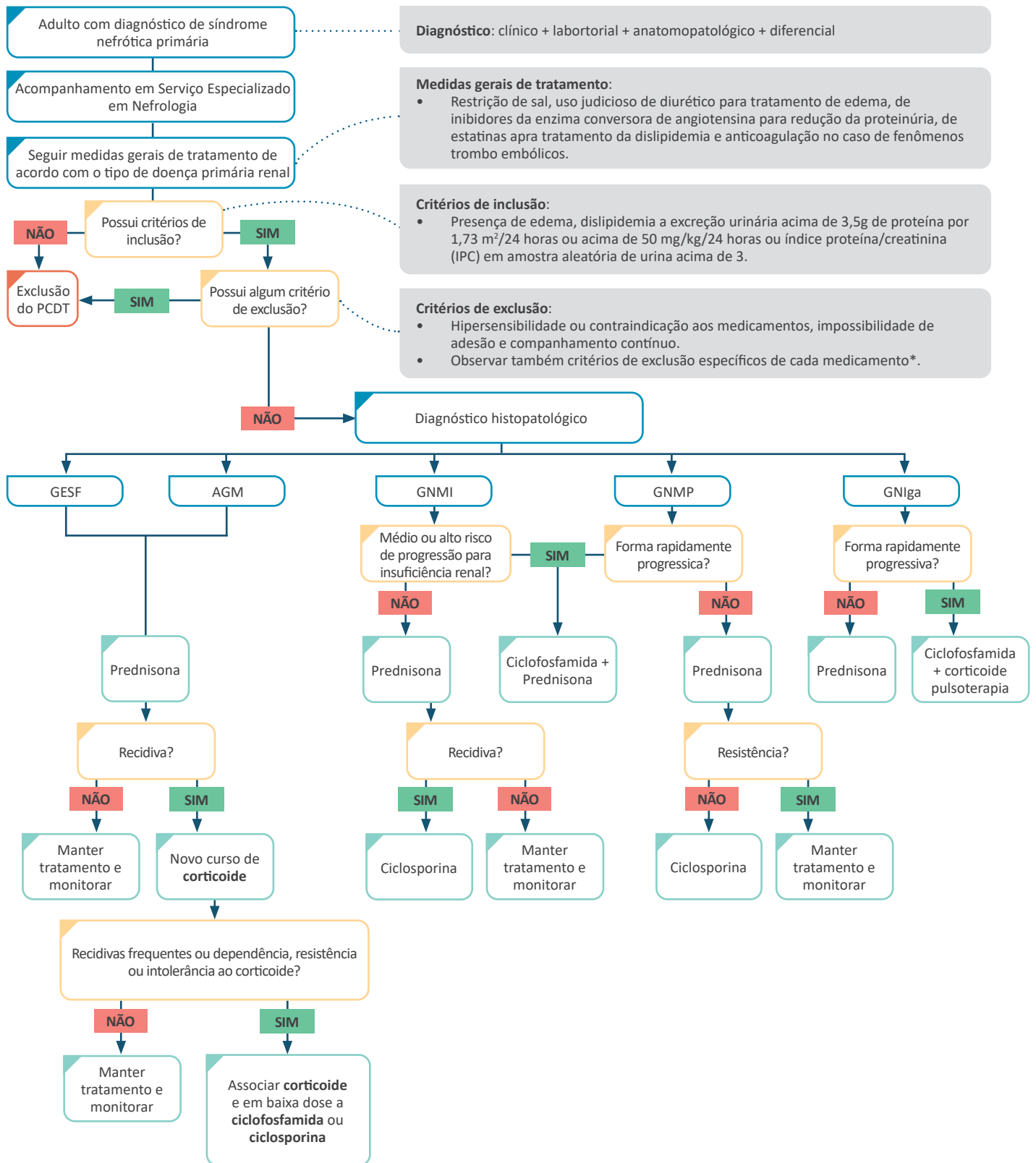
| | | | |
|--|-------|-----|--|
| Local: | Data: | | |
| Nome do paciente: | | | |
| Cartão Nacional do SUS: | | | |
| Nome do responsável legal: | | | |
| Documento de identificação do responsável legal: | | | |
| Assinatura do paciente ou do responsável legal | | | |
| Médico responsável: | CRM: | UF: | |
| _____ Assinatura e carimbo do médico Data: | | | |

Nota 1 - Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Nota 2 - A administração intravenosa de metilprednisolona é compatível com o procedimento 03.03.02.001-6 - Pulsoterapia I (por aplicação), da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS.

Nota 3 - A administração endovenosa de ciclofosfamida é compatível com o procedimentos 03.03.02.002-4 - Pulsoterapia II (por aplicação), da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS.

Figura 1 – Fluxograma de tratamento e de dispensação de ciclosporina e de ciclofosfamida



***Crítérios de exclusão:**

- Para ciclosporina: neoplasia maligna em atividade, hipertensão arterial não controlada, taxa de filtração glomerular abaixo de 40 ml/min/1,73 m² de superfície corporal;
- Para ciclofosfamida: gestação, qualquer uma das evidências de disfunção da medula óssea (contagem de leucócitos abaixo de 3.000/mm³, neutrófilos abaixo de 1.500/mm³ ou plaquetas abaixo de 100.000/mm³).

Figura 2 – Fluxograma para dispensação de prednisona

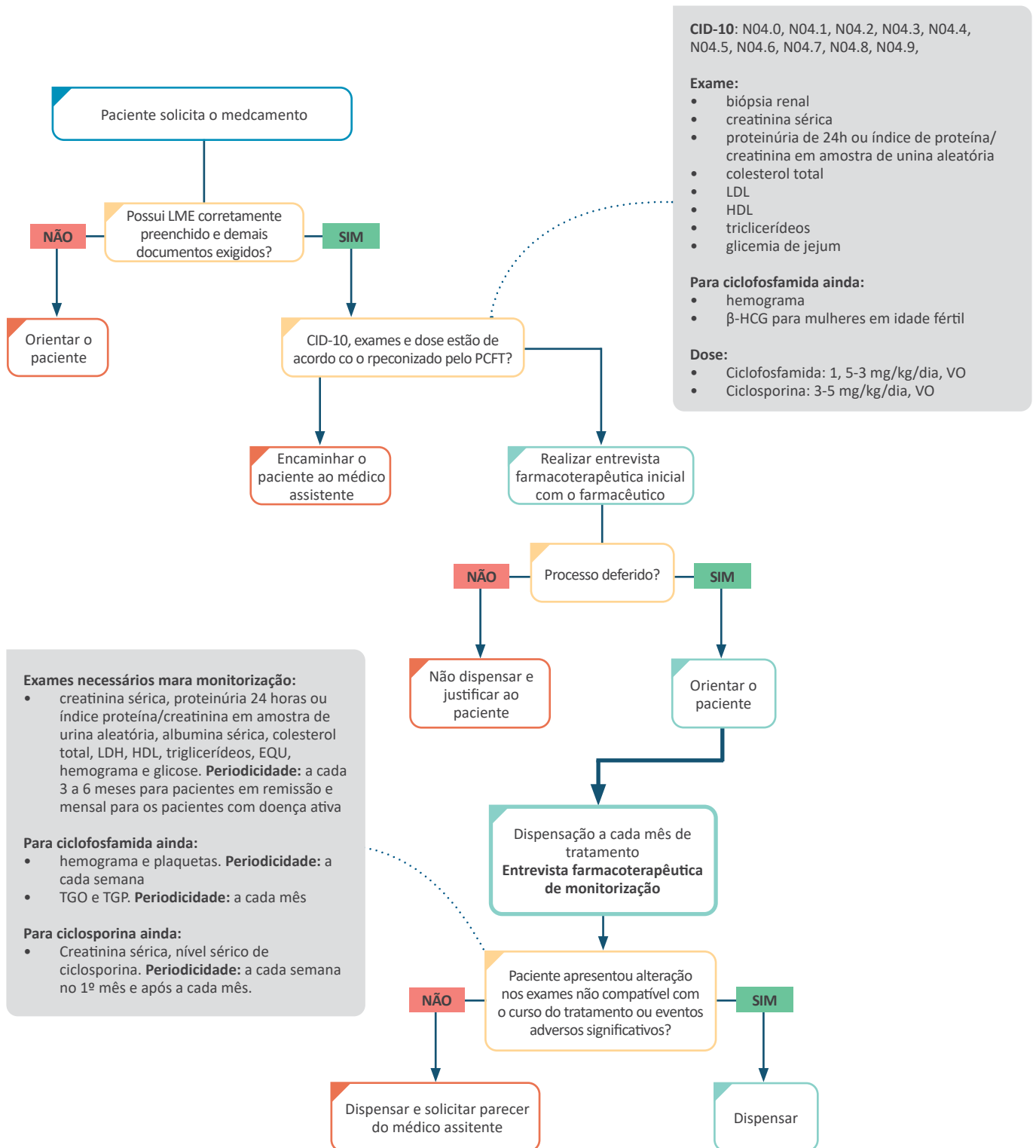
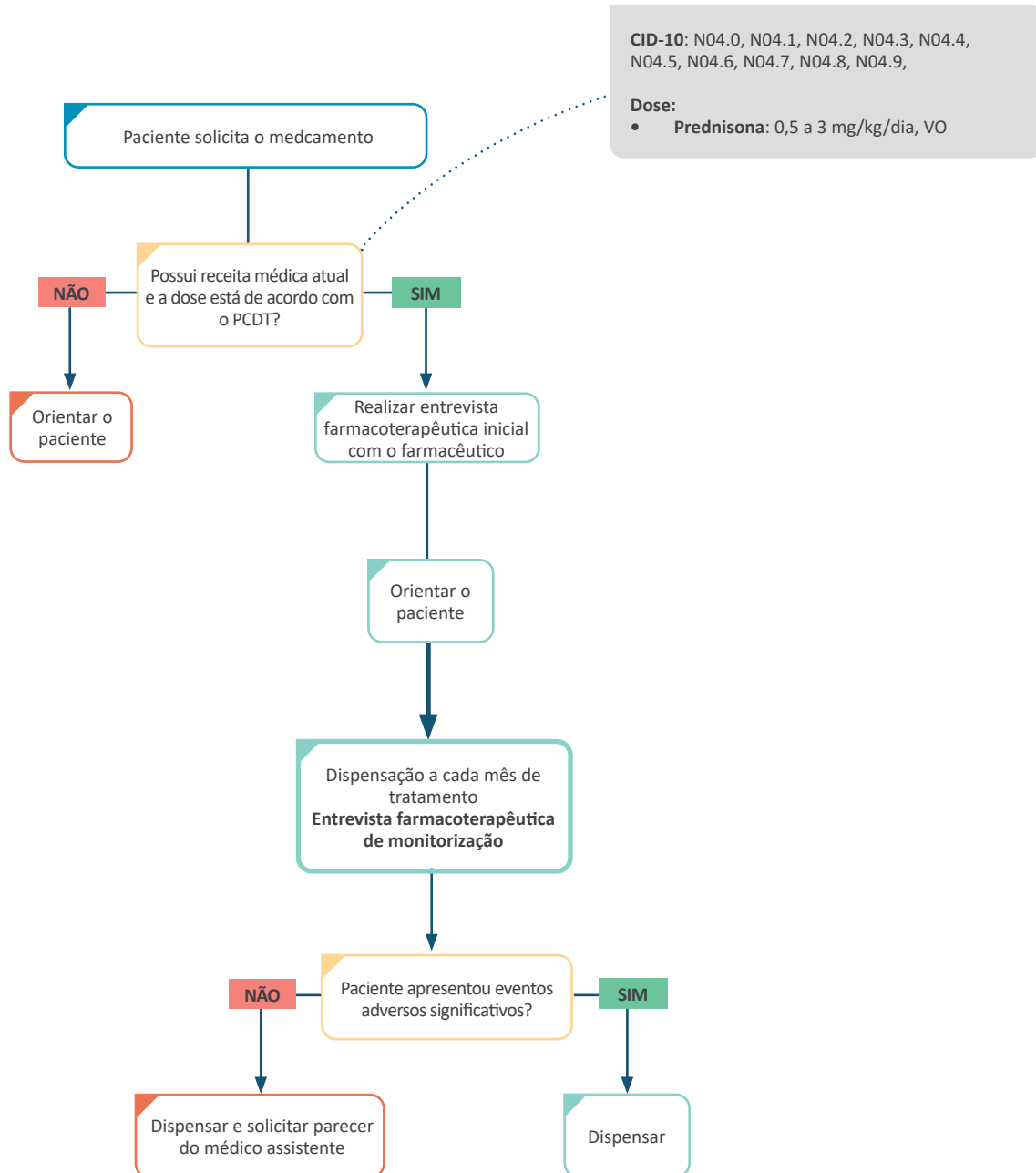


Figura 3 – Fluxograma de atendimento na Assistência Farmacêutica da Secretaria de Saúde



Ficha Farmacoterapêutica

Síndrome nefrótica primária em adultos

1 Dados do Paciente

Nome: _____

CNS: _____ RG: _____

DN: ___/___/___ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____ Sexo: F M

Endereço: _____

Telefones: _____

Médico assistente: _____ CRM: _____

Telefones: _____

Nome do cuidador: _____

Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____

2 Avaliação Farmacoterapêutica

2.1 Quais as causas da síndrome nefrótica primária?

- glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF)
 glomerulonefrite membranosa idiopática (GNMI)
 alterações glomerulares mínimas (AGM)
 glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP)
 glomerulonefrite por IgA (GNIgA)

2.2 Apresenta outras doenças diagnosticadas?

- não
 sim → Quais? _____

2.3 Faz uso de outros medicamentos? não sim → Quais?

| Nome comercial | Nome genérico | Dose total/dia; Via | Data de início | Prescrito |
|----------------|---------------|---------------------|----------------|---|
| | | | | <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim |
| | | | | <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim |
| | | | | <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim |
| | | | | <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim |

2.4 Já apresentou reação alérgica a medicamentos?

- não
 sim → Quais reações? _____ A que medicamentos? _____

3 Monitorização do Tratamento

Exames laboratoriais

| | Inicial | 1° mês | 2° mês | 3° mês | 4° mês | 5° mês | 6° mês |
|----------------|---------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Data prevista* | | | | | | | |
| Data | | | | | | | |
| Hemoglobina | | | | | | | |
| Leucócitos | | | | | | | |

| | | | | | | |
|---------------------|---------------|---------------|---------------|----------------|---------------|----------------|
| Neutrófilos | | | | | | |
| Linfócitos | | | | | | |
| Plaquetas | | | | | | |
| ALT | | | | | | |
| AST | | | | | | |
| Albumina | | | | | | |
| Glicose | | | | | | |
| Creatinina | | | | | | |
| Colesterol total | | | | | | |
| HDL | | | | | | |
| LDL | | | | | | |
| Triglicerídeos | | | | | | |
| EQU** | | | | | | |
| Ciclosporina sérica | | | | | | |
| | 7° mês | 8° mês | 9° mês | 10° mês | 11°mês | 12° mês |
| Data prevista* | | | | | | |
| Data | | | | | | |
| Hemoglobina | | | | | | |
| Leucócitos | | | | | | |
| Neutrófilos | | | | | | |
| Linfócitos | | | | | | |
| Plaquetas | | | | | | |
| ALT | | | | | | |
| AST | | | | | | |
| Albumina | | | | | | |
| Glicose | | | | | | |
| Creatinina | | | | | | |
| Colesterol total | | | | | | |
| HDL | | | | | | |
| LDL | | | | | | |
| Triglicerídeos | | | | | | |
| EQU** | | | | | | |
| Ciclosporina sérica | | | | | | |

*Os exames e a sua periodicidade variam conforme o medicamento. Os pacientes em uso de ciclofosfamida deverão realizar hemograma semanalmente durante o tratamento. **EQU - Exame Qualitativo da Urina

3.1 Houve alteração significativa dos exames?

não → Dispensar o(s) medicamento(s) sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (a dose deve ser reavaliada ou o medicamento, suspenso)

3.2 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (Ver o TER.)

não → Dispensar o(s) medicamento(s)

sim → Passar para pergunta 3.3

3.3 O(s) evento(s) adverso(s) necessita(m) de avaliação do médico assistente?

não → Dispensar o(s) medicamento(s) sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente.

Guia de Orientação ao Paciente

Síndrome nefrótica primária em adultos

- Ciclofosfamida □ Ciclosporina □ Prednisona □ Furosemida □ Espironolactona □ Enalapril
□ captopril □ Losartana □ hidroclorotiazida

Este é um guia que contém orientações sobre sua doença e o medicamento que você está recebendo gratuitamente pelo SUS.

Seguindo as orientações, você terá mais chance de se beneficiar com o tratamento.

1 Doença

- É uma doença que afeta primeiramente os rins, sendo caracterizada por um conjunto de sinais e sintomas que incluem inchaço, perda anormal de proteína na urina e aumento de colesterol e triglicérides no sangue.
- As complicações da doença incluem infecções, formação de coágulos nas veias ou artérias (trombose venosa ou arterial), insuficiência renal aguda ou crônica, desnutrição e alterações hormonais, entre outras.

2 Medicamento

- Estes medicamentos não curam a doença, porém melhoram os sinais e sintomas e previnem a insuficiência renal.

3 Guarda do medicamento

- Conserve os medicamentos na embalagem original, bem fechados.
- Mantenha os medicamentos fora do alcance das crianças.
- Guarde o medicamento protegido do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro).

4 Administração do medicamento

- Tome as drágeas/cápsulas/comprimidos com água, sem mastigar, abrir ou triturar, de preferência durante as refeições.
 - Tome exatamente a dose e nos dias que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário todos os dias.
 - Em caso de esquecimento de uma dose tome assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.
-

5 Reações Adversas

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações adversas, desagradáveis, que variam de acordo com o medicamento, tais como dor de cabeça, náusea, vômitos, diarreia, perda de cabelo, perda de apetite, reações alérgicas, febre, calafrios, falta de ar, entre outras
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Ver as reações adversas que constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você, ou seu responsável legal, e pelo médico.

6 Uso de outros medicamentos

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde.

7 Realização dos exames de laboratório

- A realização dos exames garante uma correta avaliação sobre o que o medicamento está fazendo no seu organismo. Em alguns casos pode ser necessário ajustar a dose ou até interromper o tratamento.

8 Outras informações importantes

- **Ciclosporina:** os riscos de uso na gravidez ainda não são bem conhecidos; portanto, caso engravide, avise imediatamente ao médico;
- **Ciclofosfamida:** não deve ser usada durante a gestação pelo risco de má formação do feto.
- Estes medicamentos diminuem as defesas do organismo, por isso, evite contato com pessoas com doenças infecciosas.

9 Renovação da continuidade do tratamento

- Converse com o farmacêutico do SUS para saber quais os documentos e exames são necessários para continuar recebendo os medicamentos.

10 Em caso de dúvidas

- Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação com o médico ou farmacêutico do SUS.

11 Outras informações

Se, por algum motivo, não usar o medicamento, devolva-o à farmácia do SUS de onde o retirou.

Conte-nos o que pensa sobre esta publicação. Responda a pesquisa disponível por meio do link:
<https://ncv.microsoft.com/BazoIU6zAn>

ISBN 978-85-334-2897-3



9 788533 428973

DISQUE SAÚDE **136**

BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE DO
MINISTÉRIO DA SAÚDE
BVSMS.SAUDE.GOV.BR



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

Governo
Federal