



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS
ESTRATÉGICOS EM SAÚDE

PORTARIA CONJUNTA Nº 8, DE 14 DE ABRIL DE 2020.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Síndrome Nefrótica Primária em Adultos.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a Síndrome Nefrótica Primária em Adultos no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação nº 503/2020 e o Relatório de Recomendação nº 512 - Fevereiro de 2020 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAES/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Síndrome Nefrótica Primária em Adultos.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral da Síndrome Nefrótica Primária em Adultos, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da Síndrome Nefrótica Primária em Adultos.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no anexo a esta Portaria, disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria no 1.320/SAS/MS, de 25 de novembro de 2013, publicada no Diário Oficial da União nº 230, de 27 de novembro de 2013, seção 1, página 143.

FRANCISCO DE ASSIS FIGUEIREDO

DENIZAR VIANNA

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS SÍNDROME NEFRÓTICA PRIMÁRIA EM ADULTO

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome Nefrótica (SN) é definida pela presença de proteinúria ($>3,0-3,5$ g/1,73m²/dia em adultos), hipoalbuminemia ($<3,0$ 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 1**.

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 apresentarem os seguintes critérios:

- Síndrome nefrótica definida pela presença de proteinúria ($>3,0-3,5$ g/1,73m²/dia em adultos), hipoalbuminemia ($<3,0$ g/dl) e edema, frequentemente de hiperlipidemia, hipercoagulabilidade e outras alterações clínicas-laboratoriais; e

- diagnóstico histopatológico de material obtido por biópsia 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/1,73m² 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 corticosteroide (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 nefrítica primária nos quais a contraindicação para realização de biópsia 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 biópsia 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 imunossuppressores (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 tromboembólicos 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 contra-indicação 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 diabete 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-biopsia⁵.

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 hipervolemia, 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 a **Tabela 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 a **Tabela 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 intestinal 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}.

Tabela 1 - Tipos de diuréticos e mecanismos de ação nos diferentes sítios do néfron

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

TCD: túbulo contorcido distal; TCP: túbulo contorcido proximal; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; ATII: angiotensina II. Adaptado das referências ^{1, 13}.

6.2.2. Albumina humana

A indicação de albumina humana no edema nefrótico grave deve ser individualizada, não sendo possível recomendar o seu uso sistemático. 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 endovenoso 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 renal¹⁷. 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 edema¹⁷.

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 h⁶. 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 proteinúricos²³. 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 resistente 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 triglicérides 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 informação 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, assim, 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 endêmica³⁵.

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 negatificação 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 engravidar, 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 hematuria 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 negatificação 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 só acontece 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 antiproteinúrica 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) ^{55,37}. 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 dividada 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 aumentá-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 de ciclosporina deve ser 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 ≥ 1 g/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}.

6.3.4.2.4. 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 biópsia 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 humanas, 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 urina 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 triglicérides) 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 imunossuppressores 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/mL⁴⁰. 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 imunossupressoras

O tratamento da SN primária com imunossuppressores 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/mm³, os neutrófilos abaixo de 1.500/mm³ ou as plaquetas abaixo de 100.000/mm³, 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 associada 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 g/24h ou IPC < 0,3 com albumina > 3,5 g/dl) ou parcial (proteinúria 0,2 a 3,0 g/24h 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.

10. REFERÊNCIAS

1. J. F. Introduction to glomerular disease: clinical presentations. In: Saunders E, editor. Johnson RJ, Feehally J, Floege J, eds Comprehensive Clinical Nephrology. 5th ed. Philadelphia, PA2015. p. 182-94.

2. Polito MG, de Moura LA, Kirsztajn GM. An overview on frequency of renal biopsy diagnosis in Brazil: clinical and pathological patterns based on 9,617 native kidney biopsies. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2010;25(2):490-6.
3. Malafronte P, Mastroianni-Kirsztajn G, Betonico GN, Romao JE, Jr., Alves MA, Carvalho MF, et al. Paulista Registry of glomerulonephritis: 5-year data report. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2006;21(11):3098-105.
4. Costa DM, Valente LM, Gouveia PA, Sarinho FW, Fernandes GV, Cavalcante MA, 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 : 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*. 2017;39(1):29-35.
5. Kodner C. Diagnosis and Management of Nephrotic Syndrome in Adults. *American family physician*. 2016;93(6):479-85.
6. Wilmer WA, Rovin BH, Hebert CJ, Rao SV, Kumor K, Hebert LA. Management of glomerular proteinuria: a commentary. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2003;14(12):3217-32.
7. Floege J, Amann K. Primary glomerulonephritides. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10032):2036-48.
8. Radhakrishnan J, Cattran DC. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the (guide)lines—application to the individual patient. *Kidney International*.82(8):840-56.
9. Charlesworth JA, Gracey DM, Pussell BA. Adult nephrotic syndrome: non-specific strategies for treatment. *Nephrology (Carlton, Vic)*. 2008;13(1):45-50.
10. Veronese FV, Dode RS, Friderichs M, Thome GG, da Silva DR, Schaefer PG, et al. Cocaine/levamisole-induced systemic vasculitis with retiform purpura and pauci-immune glomerulonephritis. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*. 2016;49(5):e5244.
11. Siddall EC, Radhakrishnan J. The pathophysiology of edema formation in the nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 2012;82(6):635-42.
12. Cadnapaphornchai MA, Tkachenko O, Shchekochikhin D, Schrier RW. The nephrotic syndrome: pathogenesis and treatment of edema formation and secondary complications. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2014;29(7):1159-67.
13. Ellis D. Pathophysiology, Evaluation, and Management of Edema in Childhood Nephrotic Syndrome. *Frontiers in pediatrics*. 2015;3:111.

14. Duffy M, Jain S, Harrell N, Kothari N, Reddi AS. Albumin and Furosemide Combination for Management of Edema in Nephrotic Syndrome: A Review of Clinical Studies. *Cells*. 2015;4(4):622-30.
15. Tanaka M, Oida E, Nomura K, Nogaki F, Fukatsu A, Uemura K, et al. The Na⁺-excreting efficacy of indapamide in combination with furosemide in massive edema. *Clinical and experimental nephrology*. 2005;9(2):122-6.
16. Kapur G, Valentini RP, Imam AA, Mattoo TK. Treatment of severe edema in children with nephrotic syndrome with diuretics alone--a prospective study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2009;4(5):907-13.
17. Davenport A. Ultrafiltration in diuretic-resistant volume overload in nephrotic syndrome and patients with ascites due to chronic liver disease. *Cardiology*. 2001;96(3-4):190-5.
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*. 2001;96(3-4):196-201.
19. E Koushanpour, Esmail. *Renal Physiology - Principles, Structure, and Function*. New York: Springer-Verlag; 1986. 53–72 p.
20. Cruz D, Bellomo R, Kellum JA, de Cal M, Ronco C. The future of extracorporeal support. *Crit Care Med*. 2008;36(4 Suppl):S243-52.
21. Hoffmann JN, Faist E. Removal of mediators by continuous hemofiltration in septic patients. *World J Surg*. 2001;25(5):651-9.
22. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, 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*. 1994;330(13):877-84.
23. KDIGO. Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International*. 2013;3(suppl. 1).
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, England)*. 1997;349(9069):1857-63.
25. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Annals of internal medicine*. 2001;135(2):73-87.
26. Maranhao RC, Carvalho PO, Strunz CC, Pileggi F. Lipoprotein (a): structure, pathophysiology and clinical implications. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(1):76-84.

27. Thomas ME, Harris KP, Ramaswamy C, Hattersley JM, Wheeler DC, Varghese Z, et al. Simvastatin therapy for hypercholesterolemic patients with nephrotic syndrome or significant proteinuria. *Kidney Int.* 1993;44(5):1124-9.
28. Kong X, Yuan H, Fan J, Li Z, Wu T, Jiang L. Lipid-lowering agents for nephrotic syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2013(12):Cd005425.
29. BRASIL. PORTARIA CONJUNTA Nº 8, de 30 de julho de 2019. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dislipidemia: prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite. 2019.
30. Barbour SJ, Greenwald A, Djurdjev O, Levin A, Hladunewich MA, Nachman PH, et al. Disease-specific risk of venous thromboembolic events is increased in idiopathic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2012;81(2):190-5.
31. Lee T, Biddle AK, Lionaki S, Derebail VK, Barbour SJ, Tannous S, et al. Personalized prophylactic anticoagulation decision analysis in patients with membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2014;85(6):1412-20.
32. Wu HM, Tang JL, Cao L, Sha ZH, Li Y. Interventions for preventing infection in nephrotic syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2012(4):Cd003964.
33. Braz AS, de Andrade CA, da Mota LM, Lima CM. [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.* 2015;55(4):368-80.
34. Suputtamongkol Y, Premasathian N, Bhumimuang K, Waywa D, Nilganuwong S, Karuphong E, 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.* 2011;5(5).
35. Santiago M, Leitao B. Prevention of strongyloides hyperinfection syndrome: a rheumatological point of view. *European journal of internal medicine.* 2009;20(8):744-8.
36. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Nº 801, de 25 de abril de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas TGP do Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica. In: *Saúde Md*, editor. Brasília. 2017.
37. G MK. *Glomerulopatias: Manual prático.* 2ª ed. São Paulo: Editora Balieiro; 2017.
38. Skorecki K CG, Marsden PA, Taal MW, Yu ASL. *Brenner and Rector's The Kidney.* 10th ed. Elsevier, editor. Philadelphia 2016.
39. Waldman M, Crew RJ, Valeri A, Busch J, Stokes B, Markowitz G, et al. Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN.* 2007;2(3):445-53.
40. KDIGO. The 2012 KDIGO practice guideline on glomerulonephritis. *Kidney International.* 2012;2012 suppl.

41. Hogan J, Radhakrishnan J. The treatment of minimal change disease in adults. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2013;24(5):702-11.
42. Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B, Emma F. Minimal Change Disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2017;12(2):332-45.
43. Rydel JJ, Korbet SM, Borok RZ, Schwartz MM. Focal segmental glomerular sclerosis in adults: presentation, course, and response to treatment. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1995;25(4):534-42.
44. Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P, Hoyer PF, Johnston A, Meyrier A, et al. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome : workshop recommendations. *Kidney Int*. 2007;72(12):1429-47.
45. Li S, Wang L, Zhang M, Zhou W, Fang W, Wang Q, et al. Clinical Predictors of Response to Prednisone Plus Cyclophosphamide in Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy. *Nephron*. 2017;135(2):87-96.
46. Mastroianni-Kirsztajn G, Hornig N, Schlumberger W. Autoantibodies in renal diseases - clinical significance and recent developments in serological detection. *Frontiers in immunology*. 2015;6:221.
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*. 1979;301(24):1301-6.
48. Cattran DC, Delmore T, Roscoe J, Cole E, Cardella C, Charron R, et al. A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. *The New England journal of medicine*. 1989;320(4):210-5.
49. Shiiki H, Saito T, Nishitani Y, Mitarai T, Yorioka N, Yoshimura A, et al. Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. *Kidney Int*. 2004;65(4):1400-7.
50. Branten AJ, du Buf-Vereijken PW, Vervloet M, Wetzels JF. Mycophenolate mofetil in idiopathic membranous nephropathy: a clinical trial with comparison to a historic control group treated with cyclophosphamide. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2007;50(2):248-56.
51. Chan TM, Lin AW, Tang SC, Qian JQ, Lam MF, Ho YW, et al. Prospective controlled study on mycophenolate mofetil and prednisolone in the treatment of membranous nephropathy with nephrotic syndrome. *Nephrology (Carlton, Vic)*. 2007;12(6):576-81.
52. Senthil Nayagam L, Ganguli A, Rathi M, Kohli HS, Gupta KL, Joshi K, et al. Mycophenolate mofetil or standard therapy for membranous nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis: a pilot study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2008;23(6):1926-30.

53. Dussol B, Morange S, Burtey S, Indreies M, Cassuto E, Mourad G, et al. Mycophenolate mofetil monotherapy in membranous nephropathy: a 1-year randomized controlled trial. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2008;52(4):699-705.
54. Ramachandran R, Yadav AK, Kumar V, Siva Tez Pinnamaneni V, Nada R, Ghosh R, et al. Two-Year Follow-up Study of Membranous Nephropathy Treated With Tacrolimus and Corticosteroids Versus Cyclical Corticosteroids and Cyclophosphamide. *Kidney International Reports*. 2017;2(4):610-6.
55. Ponticelli C, Altieri P, Scolari F, Passerini P, Roccatello D, Cesana B, 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*. 1998;9(3):444-50.
56. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B, Locatelli F, Pasquali S, et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int*. 1995;48(5):1600-4.
57. Ponticelli C, Zucchelli P, Imbasciati E, Cagnoli L, Pozzi C, Passerini P, et al. Controlled trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *The New England journal of medicine*. 1984;310(15):946-50.
58. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B. 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*. 1992;327(9):599-603.
59. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cagnoli L, Cesana B, Pozzi C, et al. A randomized trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *The New England journal of medicine*. 1989;320(1):8-13.
60. Ponticelli C, Passerini P, Altieri P, Locatelli F, Pappalètera M. Remissions and relapses in idiopathic membranous nephropathy. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1992;7 Suppl 1:85-90.
61. Hofstra JM, Branten AJ, Wirtz JJ, Noordzij TC, du Buf-Vereijken PW, Wetzels JF. Early versus late start of immunosuppressive therapy in idiopathic membranous nephropathy: a randomized controlled trial. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2010;25(1):129-36.
62. Branten AJ, Reichert LJ, Koene RA, Wetzels JF. Oral cyclophosphamide versus chlorambucil in the treatment of patients with membranous nephropathy and renal insufficiency. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 1998;91(5):359-66.

63. du Buf-Vereijken PW, Branten AJ, Wetzels JF. Cytotoxic therapy for membranous nephropathy and renal insufficiency: improved renal survival but high relapse rate. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2004;19(5):1142-8.
64. Ambalavanan S, Fauvel JP, Sibley RK, Myers BD. Mechanism of the antiproteinuric effect of cyclosporine in membranous nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 1996;7(2):290-8.
65. Guasch A, Suranyi M, Newton L, Hall BM, Myers BD. Short-term responsiveness of membranous glomerulopathy to cyclosporine. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1992;20(5):472-81.
66. Cattaran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int*. 2001;59(4):1484-90.
67. Alexopoulos E, Papagianni A, Tselamashvili M, Leontsini M, Memmos D. Induction and long-term treatment with cyclosporine in membranous nephropathy with the nephrotic syndrome. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2006;21(11):3127-32.
68. Praga M, Barrio V, Juarez GF, Luno J. Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: a randomized controlled trial. *Kidney Int*. 2007;71(9):924-30.
69. Li QH, Yang ZJ, Li L, Gou R, Guo YY, Yin LL, 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*. 2017;10(6):9764-70.
70. Omrani H, Golmohamadi S, Hichi F, Sadeghi M. Comparison of the efficacy of tacrolimus versus cyclosporine in the treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Nephro-Urology Monthly*. 2017;9(1).
71. Donadio JV, Jr., Holley KE, Anderson CF, Taylor WF. Controlled trial of cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int*. 1974;6(6):431-9.
72. Murphy BF, McDonald I, Fairley KF, Kincaid-Smith PS. Randomized controlled trial of cyclophosphamide, warfarin and dipyridamole in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Clinical nephrology*. 1992;37(5):229-34.
73. Meyrier A, Noel LH, Auriche P, Callard P. Long-term renal tolerance of cyclosporin A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. Collaborative Group of the Societe de Nephrologie. *Kidney Int*. 1994;45(5):1446-56.
74. Waldman M, Austin HA, 3rd. Controversies in the treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Nature reviews Nephrology*. 2009;5(8):469-79.

75. Suki WN, Trimarchi H, Frommer JP. Relapsing membranous nephropathy. Response to therapy of relapses compared to that of the original disease. *American journal of nephrology*. 1999;19(4):474-9.
76. Fellstrom BC, Barratt J, Cook H, Coppo R, Feehally J, de Fijter JW, et al. Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10084):2117-27.
77. Coppo R, Peruzzi L, Amore A, Piccoli A, Cochat P, Stone 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*. 2007;18(6):1880-8.
78. Li PK, Leung CB, Chow KM, Cheng YL, Fung SK, Mak SK, et al. Hong Kong study using valsartan in IgA nephropathy (HKVIN): a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2006;47(5):751-60.
79. Praga M, Gutierrez E, Gonzalez E, Morales E, Hernandez E. Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors: a randomized and controlled trial. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2003;14(6):1578-83.
80. Sarafidis PA, Khosla N, Bakris GL. Antihypertensive therapy in the presence of proteinuria. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2007;49(1):12-26.
81. Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi GB, Andrulli S, Altieri P, Ponticelli C, et al. Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 1999;353(9156):883-7.
82. Manno C, Torres DD, Rossini M, Pesce F, Schena FP. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2009;24(12):3694-701.
83. Lv J, Zhang H, Chen Y, Li G, Jiang L, Singh AK, 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 : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2009;53(1):26-32.
84. Manno C, Gesualdo L, D'Altri C, Rossini M, Grandaliano G, Schena FP. Prospective randomized controlled multicenter trial on steroids plus ramipril in proteinuric IgA nephropathy. *Journal of nephrology*. 2001;14(4):248-52.

85. Kim SM, Moon KC, Oh KH, Joo KW, Kim YS, Ahn C, et al. Clinicopathologic Characteristics of IgA Nephropathy with Steroid-responsive Nephrotic Syndrome. *Journal of Korean Medical Science*. 2009;24(Suppl 1):S44-9.
86. Lai KN, Lai FM, Chan KW, Ho CP, Leung AC, Vallance-Owen J. An overlapping syndrome of IgA nephropathy and lipoid nephrosis. *American journal of clinical pathology*. 1986;86(6):716-23.
87. Walker RG, Yu SH, Owen JE, Kincaid-Smith P. The treatment of mesangial IgA nephropathy with cyclophosphamide, dipyridamole and warfarin: a two-year prospective trial. *Clinical nephrology*. 1990;34(3):103-7.
88. Woo KT, Lee GS. The treatment of mesangial IgA nephropathy with cyclophosphamide, dipyridamole and warfarin. *Clinical nephrology*. 1991;35(4):184.
89. Pankhurst T, Lepenies J, Nightingale P, Howie AJ, Adu D, Harper L. Vasculitic IgA nephropathy: prognosis and outcome. *Nephron Clinical practice*. 2009;112(1):c16-24.
90. Tang Z, Wu Y, Wang QW, Yu YS, Hu WX, Yao XD, et al. Idiopathic IgA nephropathy with diffuse crescent formation. *American journal of nephrology*. 2002;22(5-6):480-6.
91. Tumlin JA, Lohavichan V, Hennigar R. Crescentic, proliferative IgA nephropathy: clinical and histological response to methylprednisolone and intravenous cyclophosphamide. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2003;18(7):1321-9.
92. Yoshikawa N, Ito H, Sakai T, Takekoshi Y, Honda M, Awazu M, 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*. 1999;10(1):101-9.
93. Maes BD, Oyen R, Claes K, Evenepoel P, Kuypers D, Vanwalleghem J, et al. Mycophenolate mofetil in IgA nephropathy: results of a 3-year prospective placebo-controlled randomized study. *Kidney Int*. 2004;65(5):1842-9.
94. Harmankaya O, Ozturk Y, Basturk T, Obek A, Kilicarslan I. Efficacy of immunosuppressive therapy in IgA nephropathy presenting with isolated hematuria. *International urology and nephrology*. 2002;33(1):167-71.
95. Dillon JJ, Hladunewich M, Haley WE, Reich HN, Cattran DC, Fervenza FC. Rituximab therapy for Type I membranoproliferative glomerulonephritis. *Clinical nephrology*. 2012;77(4):290-5.
96. Jones G, Juszczak M, Kingdon E, Harber M, Sweny P, Burns A. Treatment of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis with mycophenolate mofetil and steroids. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2004;19(12):3160-4.

97. Sandoval D, Poveda R, Draibe J, Perez-Oller L, Diaz M, Ballarin J, et al. Efficacy of mycophenolate treatment in adults with steroid-dependent/frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Kidney J.* 2017;10(5):632-8.
98. Jha V, Ganguli A, Saha TK, Kohli HS, Sud K, Gupta KL, 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.* 2007;18(6):1899-904.
99. Ruggenti P, Ruggiero B, Cravedi P, Vivarelli M, Massella L, Marasa M, et al. Rituximab in steroid-dependent or frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 2014;25(4):850-63.
100. Fan L, Liu Q, Liao Y, Li Z, Ji Y, Yang Z, 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.* 2013;45(2):459-68.
101. Barros RT R-AM, Dantas M, Kirsztajn GM, Sens YA. *Glomerulopatias. Patogenia, Clínica e Tratamento.* Sarvier, editor. São Paulo 2012.
102. EG B. *Medicamentos de A a Z.* ARTMED, editor. Porto Alegre 2012.

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

Local: _____	Data: _____
Nome do paciente: _____	
Cartão Nacional de Saúde: _____	
Nome do Responsável legal: _____	
Documento de identificação do Resp. Legal: _____	

Assinatura do responsável legal ou do paciente	
Médico Responsável: _____	CRM: _____ UF: _____

Assinatura e carimbo do médico	

- () prednisona

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.

FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO
SÍNDROME NEFRÓTICA PRIMÁRIA EM ADULTOS

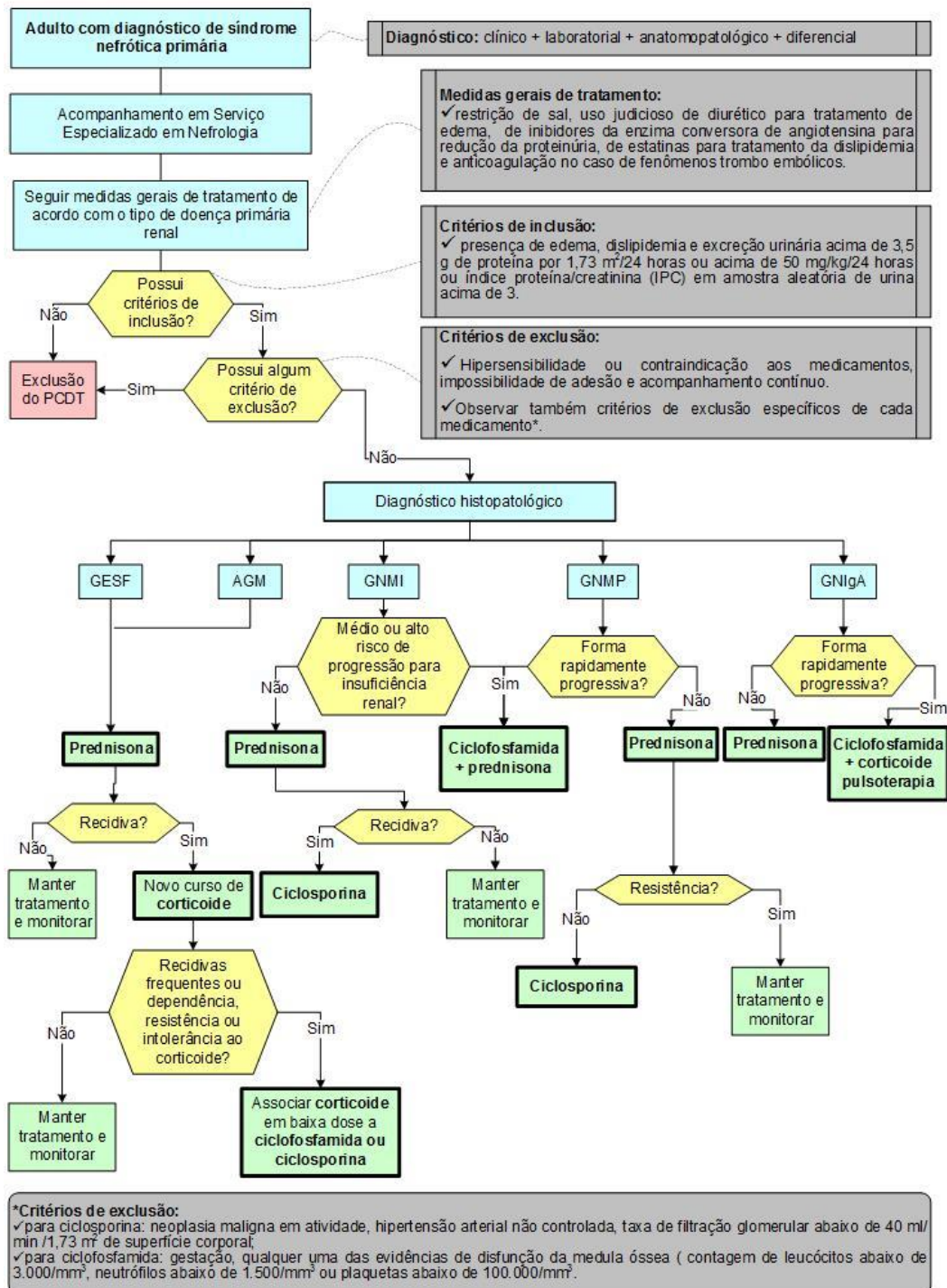


Figura 1 - Fluxograma de tratamento e de dispensação de ciclosporina e de ciclofosfamida

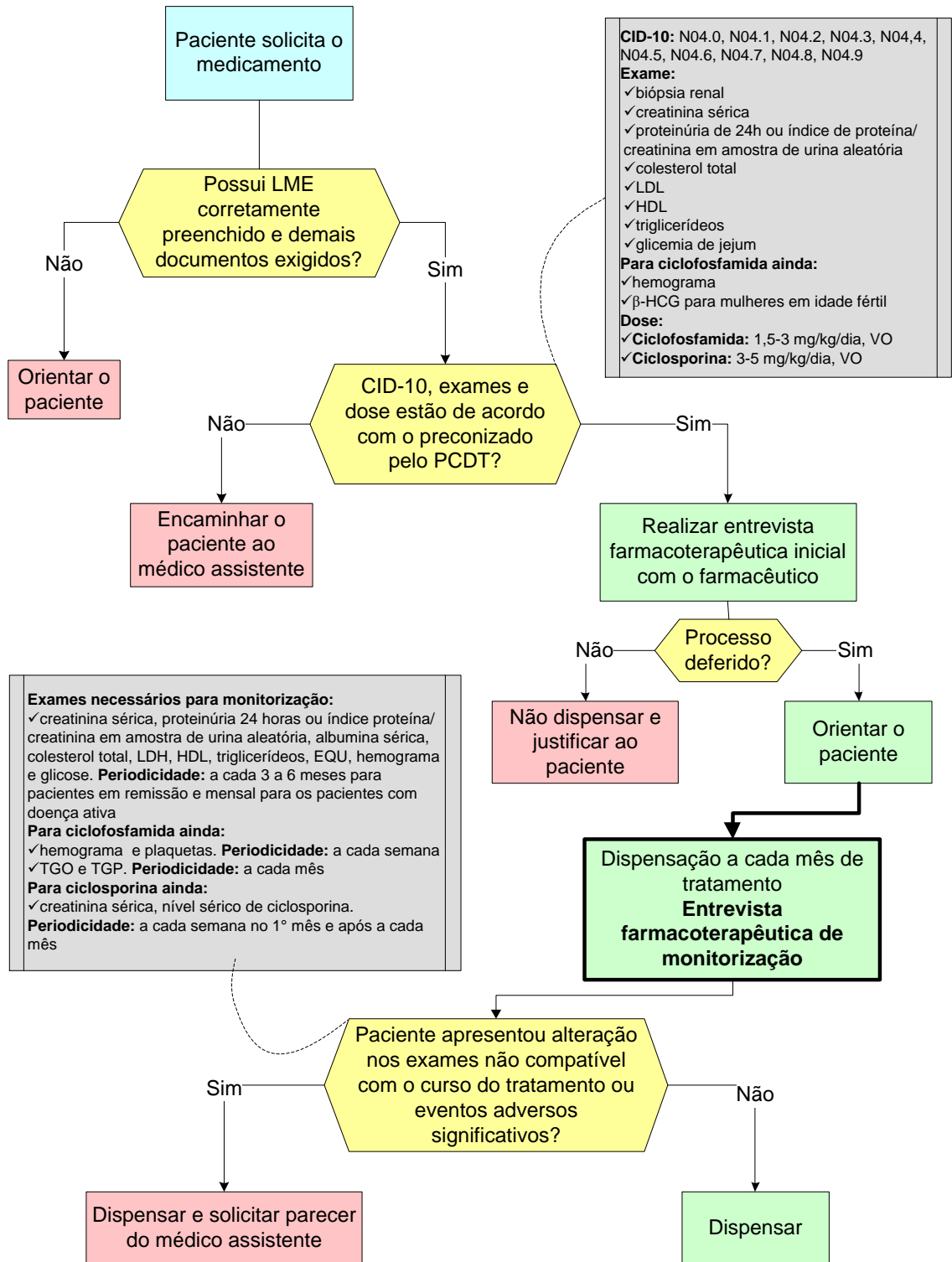


Figura 2 - Fluxograma para dispensação de prednisona

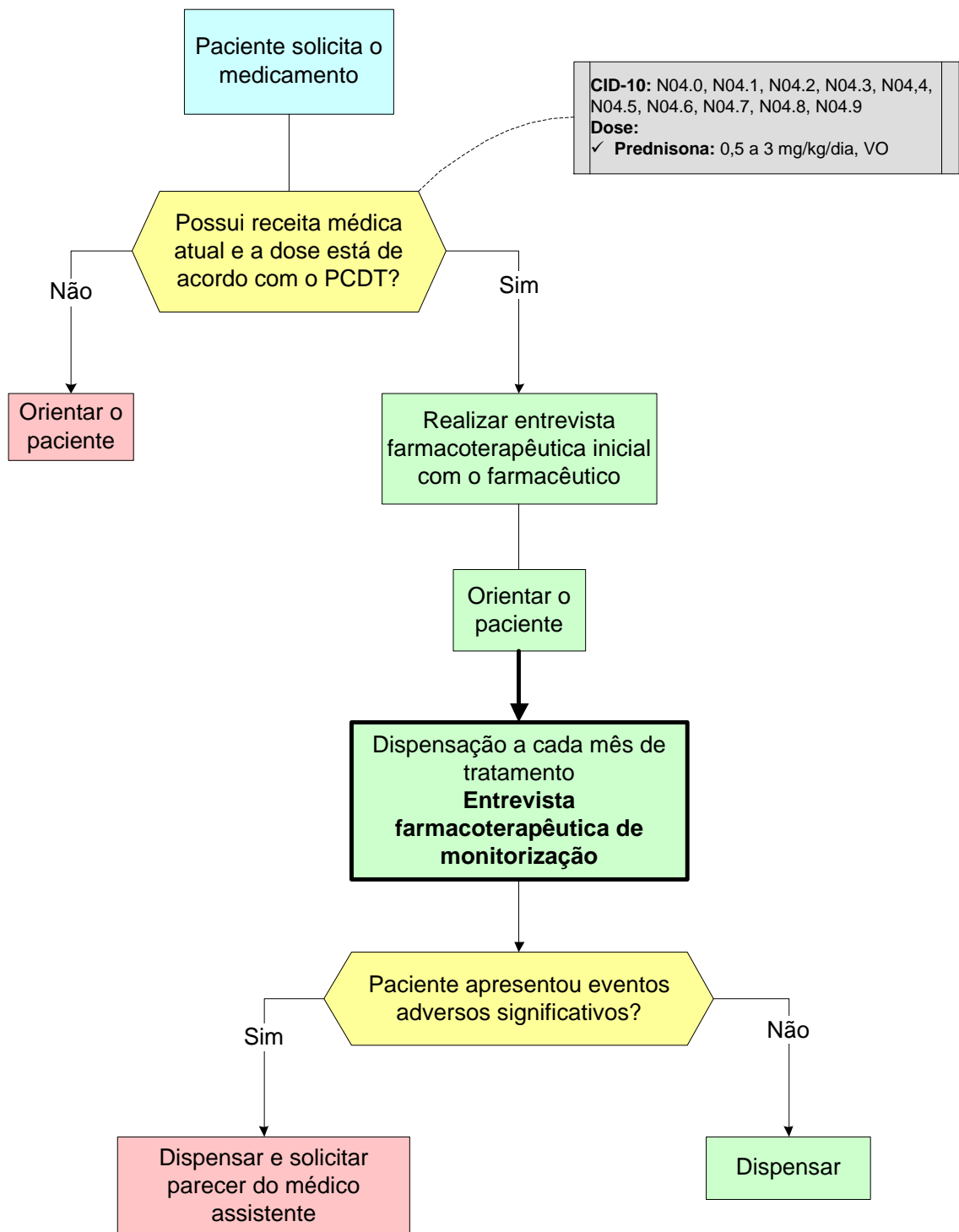


Figura 3 – Fluxograma de atendimento na Assistência Farmacêutica da Secretaria de Saúde

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.

APÊNDICE 1

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 A**), 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.

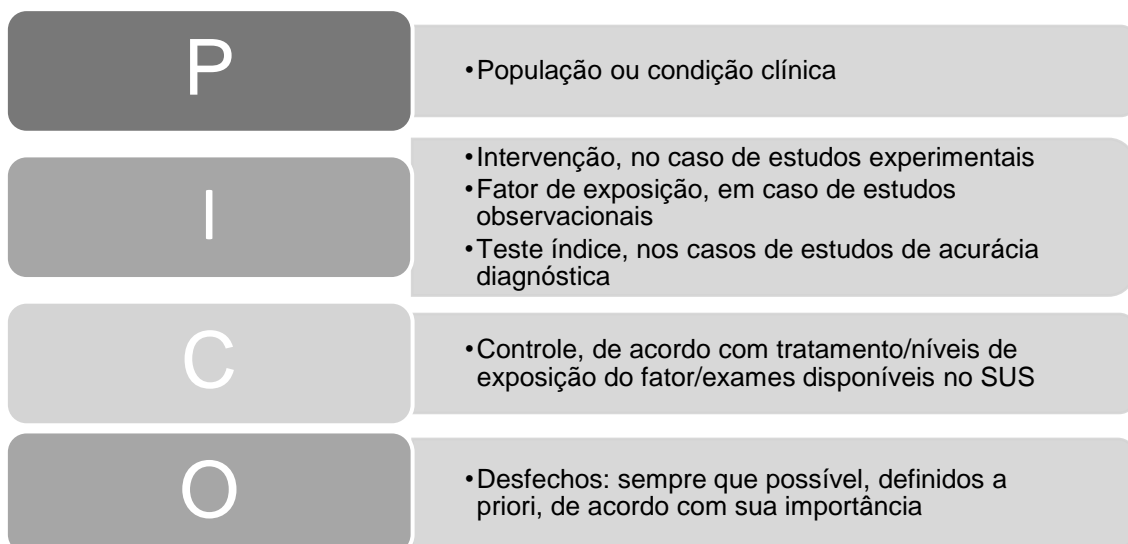


Figura A – Definição da questão de pesquisa estruturada de acordo com o acrônimo PICO

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

Quadro A – 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,	Tratamento Medicamentoso

Número	Descrição	Seção
	resistência aos tratamentos anteriores ou imunossupressão dependente?	
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	Tratamento Medicamentoso

Número	Descrição	Seção
	frequentes, resistência aos tratamentos anteriores ou imunossupressão dependente?	
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

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, checkou-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 significativas 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 et al. 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 et al. 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 variaria de acordo com o nível de atividade	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

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
		física do paciente							
Antunes et al. 2008 (105)	Transversal	Compreender a relação entre UPCR e P24h	Pacientes com glomerulopatias primárias sob tratamento com imunossuppressores 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
Morales et al. 2004 (106)	Transversal	Determinar se UPCR fornece uma quantificação precisa da excreção de P24h	Pacientes ambulatoriais com glomerulonefrit e primária e diferentes níveis de função renal; n:172	UPCR amostradas 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

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
Kristal et al. 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 et al. 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

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 ≥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.

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 et al. 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
Monteiro et al. 2012 (103)	Pacientes com diferentes graus de falência renal; n: 159	UPCR	P24h	NR	NR	NR	NR	Todos (n:159): r: 0.91; p<0.05 Proteinúria 24h <300 mg (n: 60): r: 0.498; p<0.001	NR	NR

Autor, ano	População	Índice	Referência	Sensibilidade (%) (IC95%)	Especificidade (%) (IC95%)	VPP	VPN	Coeficiente de correlação/ determinação	AUC	Acurácia geral (%)
								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		
								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):		

Autor, ano	População	Índice	Referência	Sensibilidade (%) (IC95%)	Especificidade (%) (IC95%)	VPP	VPN	Coefficiente de correlação/determinação	AUC	Acurácia geral (%)
								r: 0.901; p<0.001		
Sadjadi e Jaipaul, 2010 (104)	Pacientes ambulatoriais clinicamente estáveis veteranos dos Estados Unidos; n:48	UPCR	P24h	NR	NR	NR	NR	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 P24h mg/dia/1.73m² <3500: Todos: r: 0.63, p<0.001;	NR	NR

Autor, ano	População	Índice	Referência	Sensibilidade (%) (IC95%)	Especificidade (%) (IC95%)	VPP	VPN	Coefficiente de correlação/determinação	AUC	Acurácia geral (%)
								FI: r:0.95, p<0.01; FSA: r: 0.54; FA: r: 0.59, p<0.05		
								Basal: r: 0.90 1° mês: r: 0.90 2° mês: r: 0.92 3° mês: r: 0.89 4° mês: r: 0.91		
Antunes et al. 2008 (105)	Pacientes com glomerulopatias primárias (n: 41)	UPCR	P24h	NR	NR	NR	NR	5° mês: r: 0.93 6° mês: r: 0.94 < 0.001 para todas as correlações Coefficientes de correlação intra-individual: UPCR: 25% P24h: 24% Coefficientes Kappa: Basal: 1	P24 > 0.20 g: 0.99 (IC 95%: 0.97–1.00) P24 > 3.5 g:0.99 (IC 95%: 0.99–1.00)	NR

Autor, ano	População	Índice	Referência	Sensibilidade (%) (IC95%)	Especificidade (%) (IC95%)	VPP	VPN	Coefficiente de correlação/determinação	AUC	Acurácia geral (%)
								Aos 6 meses: 0.86		
Morales et al. 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</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

Autor, ano	População	Índice	Referência	Sensibilidade (%) (IC95%)	Especificidade (%) (IC95%)	VPP	VPN	Coefficiente de correlação/determinação	AUC	Acurácia geral (%)
------------	-----------	--------	------------	---------------------------	----------------------------	-----	-----	---	-----	--------------------

Grupo 3: 91, 96, 98

Kristal et al. 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	UPCR as 8h†: Média (DP): 2.627 (1.994) R ² :0.879 UPCR as 12h†: Média (DP): 2.665 (2.033) R ² : 0.900 UPCR as 16h†:	NR	NR
----------------------------------	--	------	------	----	----	----	----	---	----	----

Autor, ano	População	Índice	Referência	Sensibilidade (%) (IC95%)	Especificidade (%) (IC95%)	VPP	VPN	Coeficiente de correlação/determinação	AUC	Acurácia geral (%)
								Média (DP): 2.378 (1.726) R ² : 0.726 P<0.025 UPCR as 16h vs. 08h e 12h 40 de 48 pacientes foram classificados corretamente baseado UPCR as 8h† 39 de 48 pacientes foram classificados corretamente baseado UPCR as 12 e 16h†		
Gisberg et al. 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	NR	NR

Autor, ano	População	Índice	Referência	Sensibilidade (%) (IC95%)	Especificidade (%) (IC95%)	VPP	VPN	Coefficiente de correlação/determinação	AUC	Acurácia geral (%)
								<p>Grupo C: r: 0.93</p> <p>Grupo D: r: 0.94</p> <p>Grupo E: r:0.83</p> <p>p <0.05 grupos D e E vs. A, B e C</p> <p>Grupo Cr F: r: 0.82 Média Ccr/24h: 0.756 (0.20)</p> <p>Grupo Cr G: r: 0.90 Média Ccr/24h: 1.232 (0.16)</p> <p>Grupo Cr H: r: 0.97 Média Ccr/24h: 1.8532 (0.26)</p>		

Autor, ano	População	Índice	Referência	Sensibilidade (%) (IC95%)	Especificidade (%) (IC95%)	VPP	VPN	Coefficiente de correlação/determinação UPCR Controle: Média:0.033 (0.022)	AUC	Acurácia geral (%)
------------	-----------	--------	------------	---------------------------	----------------------------	-----	-----	--	-----	--------------------

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 paraUPCR 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 imunossuppressores; 3 estudos por não abordar desfechos de interesse.

No final, sete estudos foram considerados elegíveis para a questão de pesquisa 2¹⁰⁹⁻¹¹⁵. Para a questão de pesquisa 3, foi incluído somente um estudo¹¹⁶.

Foram considerados elegíveis quatro estudos¹¹⁷⁻¹²⁰ 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 rituximabe para o tratamento de Alterações Glomerulares Mínimas

Autor, ano	Desenho do estudo	Objetivo	População	Intervenção	Comparador	Risco de viés
Iwabuchi et al. 2014; Takei et al. 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 + ET£ (RTX)	NA	Alto (Não comparativo, amostra pequena)
Brown et al. 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 et al. 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 et al. 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 de RTX (375 mg/m ²); e 2	NA	Alto (Série de casos para avaliar eficácia)

Autor, ano	Desenho do estudo	Objetivo	População	Intervenção	Comparador	Risco de viés
				receberam 3 infusões semanais de 375 mg/m ² + ET† (RTX)		
Bruchfeld et al. 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 ε (RTX)	NA	Alto (Série de casos para avaliar eficácia)
Munyentwali et al. 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 RTZ 1000mg no dia 1 e 15 +ETα (RTX)	NA	Alto (Série de casos para avaliar eficácia)

AGM: alterações glomerulares mínimas; RXT: 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)

RXT: rituximabe; DP: desvio padrão; min-máx.: valores mínimo e máximoNA: não se aplica.

Tabela 5 – Desfechos de eficácia reportados nos estudos que analisaram o rituximabe para o tratamento de Alterações Glomerulares Mínimas

Autor	Remissão/ Relapso	Valor p	Desfechos bioquímicos relevantes	Valor p	Outros desfechos	Valor p
Iwabuchi et al. 2014; Takei et al. 2012(109, 110)	Número de relapsos, média (DP): 24 meses antes de RTX:4.3 (2.8) 24 meses depois de RTX: 0.3 (0.5) RC:	<0.05	Proteína na urina (g/dia), média (DP): Basal, 1º dose de RTX:2.5 (4.9); 1º mês:0.1 (0.3) *; aos 6 meses, 2º dose: 1.8 (4.0) *;	*<0.05 vs. basal	Células CD19+/ CD20+, média (DP): Basal, 1º dose de RTX:98 (104) /101(97) 1º mês:2.5 (2.6) * / 1.8 (1.2) * Aos 6 meses, 2º dose: 26(37) * / 27 (36) *;	*<0.05 vs. basal

Autor	Remissão/ Relapso	Valor p	Desfechos bioquímicos relevantes	Valor p	Outros desfechos	Valor p
	<p>1º mês: 100% dos 7 pacientes com SN na linha de bases</p> <p>24 meses após 1º dose de RTX: 100% dos 25 pacientes</p> <p>Grupo que continuou o tto: 4 suspenderam após 5º infusão de RTX; 2 d após 6º infusão; RC foi mantida em todos os 20 pacientes por 36-54 meses após 1º dose de RTX</p> <p>Grupo que suspendeu o tto: 1 desenvolveu relapso com depleção de células B depois de 8 meses; 4 não relapso</p>		<p>Aos 12 meses, 3º dose: 1.3 (4.8); aos 18 meses, 4º dose: 0 (0) *;</p> <p>Aos 24 meses: 0 (0) *; aos 36 meses: 0 (0) *</p> <p>Albumina sérica (g/dL), média (DP): Basal, 1º dose de RTX: 3.6 (0.8); 1º mês: 4.0 (0.6) *; aos 6 meses, 2º dose: 4.0 (0.7) *;</p> <p>Aos 12 meses, 3º dose: 4.3 (0.7) *; aos 18 meses, 4º dose: 4.5 (0.3) *;</p> <p>Aos 24 meses: 4.6 (0.3) *; aos 36 meses: 4.5 (0.3) *</p> <p>Creatinina sérica (g/dL): Basal, 1º dose de RTX: 0.7 (0.2); 1º mês: 0.7 (0.1); aos 6 meses, 2º dose: 0.7 (0.2);</p> <p>Aos 12 meses, 3º dose: 0.7 (0.2); aos 18 meses, 4º dose: 0.7 (0.1);</p> <p>Aos 24 meses: 0.7 (0.1); aos 36 meses: 0.7 (0.1)</p>		<p>Aos 12 meses, 3º dose: 4.3 31(89) */ 33 (78) *;</p> <p>Aos 18 meses, 4º dose: 13 (29) */ 13 (36) *;</p> <p>Aos 24 meses: 11 (17) */ 11 (19) *;</p> <p>Aos 36 meses: 21 (45) *; 22 (47) *</p> <p>Depleção de células B, n: Basal, 1º dose de RTX: 0 1º mês: 25</p> <p>Aos 6 meses, 2º dose: 18;</p> <p>Aos 12 meses, 3º dose: 18;</p> <p>Aos 18 meses, 4º dose: 22;</p> <p>Aos 24 meses: 21;</p> <p>Aos 36 meses: 21</p> <p>Número de pacientes recebendo ET; dose média de ET (DP): Basal, 1º dose de RTX vs. 24 meses após RTX 28 vs. 4 **;</p> <p>24.2 (12.4) vs. 0.6 (1.3) mg/dia **</p> <p>Número de pacientes recebendo CA; dose média de CA (DP.): Basal, 1º dose de RTX vs. 24 meses após RTX 20 vs. 5 **;</p>	<p>**<0.001 vs. basal</p>

Autor	Remissão/ Relapso	Valor p	Desfechos bioquímicos relevantes	Valor p	Outros desfechos	Valor p
Brown et al. 2017 (111)	Remissão (Pt<0.3 g, Ab >3.5 g/dl e Cr normalizada) n (%): 10 (100)	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)	NR	Tempo de suspensão de ET, mediana (min-máx.): 9 pacientes; 3.5 meses (1–6).	NR
	Tempo do uso do RTX e remissão, mediana (min-máx.): 2 meses (1–32)		Albumina sérica (g/dl), mediana (min-máx.): Basal:2.5 (1.9–4) Após remissão: 4.1 (3.7–4.5)			
	Relapso: 3 pacientes		UPCR basal mediana (min-máx.): 6.5 (0.44–15.75)			
King et al. 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)	p≤ 0.05 antes vs. depois de RTX			Mediana (min-máx.) do número de doses de RTX: 1 (1–5)	
	Tempo até o primeiro relapso, mediana (min-máx.): 10 meses (1–11)		NR	NR	Tempo (mediana; min-máx.) até a suspensão de ET para pacientes dependentes de ET: 4.5 meses (2–31)	
	Em remissão na última visita: n:13				Número médio de imunossupressores (incluindo ET): Antes de RTX:2 (1–4) Depois de RTX: 0 (0–1)	NR
	Duração da remissão, mediana (min-máx.): 11 (1–38)				Número pacientes ET-dependentes: Antes de RTX:10 Depois de RTX: 2	

Autor	Remissão/ Relapso	Valor p	Desfechos bioquímicos relevantes	Valor p	Outros desfechos	Valor p
	Dos 6 pacientes que eram proteinúricos no momento de iniciação de RTX, 5 conseguiram remissão completa após RTX.				Número pacientes tratados com anti-hipertensivos: Antes de RTX:5; Depois de RTX: 2	
Guitard et al. 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%) 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)</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

Autor	Remissão/ Relapso	Valor p	Desfechos bioquímicos relevantes	Valor p	Outros desfechos	Valor p
	<p>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>					
	<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>					
Bruchfeld et al. 2014 (114)	<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>

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

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 redicivante; isto é ≥ 2 recaídas observadas nos últimos 6 meses ou ≥ 4 recaídas observadas durante qualquer período de 12 meses) ou com contraindicação 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 uso 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 et al. 2014; Takei et al. 2012(109, 110)		Brown et al. 2017(111)		King et al. 2016(112)		Guitard et al. 2014(113)		Bruchfeld et al. 2014(114)		Munyentwali et al. 2013(115)	
	RTX	NA	RTX	NA	RTX	NA	RTX	NA	RTX	NA	RTX	NA
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

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 et al. 2004 (116)	Relato de casos	Descrever o uso da terapia com MMF	Adultos com AGM frequentemente recidivante que respondem aos esteroides e que a	MMF (Dose inicial/ dose final), mg/d, doses divididas: Paciente 1: 1000 / 1000 Paciente 2: 1500 / 1500 Paciente 3: 1500 / 1500	NA	Alto (Relatos de casos para avaliar eficácia)

Autor, ano	Desenho do estudo	Objetivo	População	Intervenção	Comparador	Risco de viés
			terapia com ciclofosfamida falhou	Paciente 4: 1500 / 1000		

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 et al. 2004 (116)	MMF (4)	NA	Paciente 1: 78	Paciente 1: feminino	Paciente 1: 2100	6 meses
			Paciente 2: 61	Paciente 2: masculino	Paciente 2: 13825	
			Paciente 3: 33	Paciente 3: feminino	Paciente 3: 7000	
			Paciente 4: 53	Paciente 4: feminino	Paciente 4: 16800	

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 et al. 2004 (116)	Número de relapsos: Antes de MMF vs. depois de MMF	NR	Proteinúria (g/24h) Antes de MMF vs. depois de MMF	NR	Dose de prednisona (mg/d): Antes de MMF vs. depois de MMF	NR
	Paciente 1: 2 vs. 1 Paciente 2: 4 vs. 0 Paciente 3: 4 vs. 0 Paciente 4: 3 vs. 0		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		Paciente 1: 30 vs. 10 Paciente 2: 0 vs. 0 Paciente 3: 30 vs. 5 Paciente 4: 60 vs. 10	
	Meses em remissão:					

Autor	Remissão/ Relapso	Valor p	Desfechos bioquímicos relevantes	Valor p	Outros desfechos	Valor p
	Paciente 1: 19; Paciente 2: 42 Paciente 3: 32; Paciente 4: 27		Creatinina sérica (mg/dl) Depois de MMF Paciente 1: 0.9; Paciente 2: 0.8 Paciente 3: 0.6; Paciente 4: 1.1			
	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					

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 et al. 2004 (116)
Grupo	MMF
Infecção do trato respiratório	0
EA não sérios	0
EA sérios	0
Morte	0

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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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	NA	Alto (Série de casos para avaliar eficácia)

Autor, ano	Desenho do estudo	Objetivo	População	Intervenção (TAC)	Comparador	Risco de viés
------------	-------------------	----------	-----------	----------------------	------------	---------------

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 et al. 2012 (117)	TAC (19)	CF (14)	29.6 (11.0)	35.9 (12.7)	12 (63)	8 (57)	12 meses
Li et al. 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 et al. 2012 (119)	TAC (14)	NA	33.8(20–72)	NA	10 (71)	NA	16 semanas
Xu et al. 2017 (120)	TAC (11)	NA	30.18 (14.35)	NA	7 (64)	NA	Tto: 6 meses Após tto: 25.82 meses (DP: 19.26)

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 et al. 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 B) Imediato (<1 mês) após tto: 1/15 vs. 0/7	NS				
	C) Durante o primeiro ano de seguimento: 5/15 vs. 1/7 D) Total ocorrido durante tto e seguimento: 6/15 vs. 1/7	NS				

Autor	Remissão/ Relapso	Valor p	Desfechos bioquímicos relevantes	Valor p	Outros desfechos	Valor p
	RC TAC:90.9% de 11 CPA:76.9% de 13					
	Tempo necessário até a remissão, média (DP), (TAC vs. CPA): 31.5 dias (25.8)vs. 59.9 (28.3)	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)	
	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		Proteinúria NR valores TAC apresentou níveis significativamente menores do que CPA em 2 e 8 semanas	0.034, 0.026	Dose média (DP) de prednisolona: TAC:50.6 (25.0) CPA:66.3 (23.1)	NS
Li et al. 2008 (118)	Sem resposta TAC:0; CPA: 2 (15.4%)				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
	% 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%		Creatinina sérica e depuração de creatinina NR valores; não foram encontradas diferenças significativa entre os grupos	NS		
	Ocorrência de pelo menos 1 relapsonos pacientes(TAC vs. CPA):	NS				

Autor	Remissão/ Relapso	Valor p	Desfechos bioquímicos relevantes	Valor p	Outros desfechos	Valor p
	50% vs. 40%					
Kim et al. 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)	NR	Albumina sérica (g/dl) Os níveis aumentaram comparado a linha de base Níveis basais:2.2 (0.5) NR valores Colesterol total	<0.05 <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

Autor	Remissão/ Relapso	Valor p	Desfechos bioquímicos relevantes	Valor p	Outros desfechos	Valor p
	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%		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	NS		
			eGFR (ml/min/1.73m²) Basal: 109.2 (30.4) Em 16 semanas: 106.5 (8.1)			
	Remissão de proteinúria 10 de 11 RC: 8 RP: 2 Sem resposta: 1		Excreção de proteína na urina (g/dia), média (DP) Linha de base vs. 6 meses 5.65 (0.83) vs. 1.73 (1.25)	0.018		
Xu et al. 2017 (120)	Tempo necessário até RC: 1-2 meses	NR	Albumina sérica (g/dl), média (DP) Linha de base vs. 6 meses 17.55 (1.32) vs. 38.18 (3.12)	<0.001	Dose de manutenção de TAC, média (DP) 1.05 mg/dia (0.44)	NR
	Relapsos n:5 pacientes Média (DP):1.1 (1.66)					
	7 pacientes permaneceram em remissão somente com o uso de TAC; 3 pacientes					

Autor	Remissão/ Relapso	Valor p	Desfechos bioquímicos relevantes	Valor p	Outros desfechos	Valor p
	permaneceram em remissão com a combinação TAC + prednisolona					
	Pacientes CPA- dependentes (n:4) atingiram remissão em menos de 2 meses com TAC					
	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					

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 et al. 2012 (117)		Li et al. 2008(118)		Kim et al. 2012 (119)		Xu et al. 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

Evento adversos	Li et al. 2012 (117)		Li et al. 2008(118)		Kim et al. 2012 (119)		Xu et al. 2017 (120)	
Grupo	TAC	CF	TAC	CPA	TAC	NA	TAC	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

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 et al. 2012 (121)	Série de casos prospectiva	Avaliar o papel do RTX no tratamento de pacientes resistentes à ET 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 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 et al. 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/μl) (RTX)	NA	Alto (Resumo de congresso, não contém todas as informações para julgamento; estudo não randomizado, não comparativo para avaliar eficácia)

Autor, ano	Desenho do estudo	Objetivo	População	Intervenção	Comparador	Risco de viés
Fernandez-Fresnedo et al. 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 et al. 2016 (124)	Série de casos prospectivos	Avaliara 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 et al. 2012 (125)	Relato de casos	Descrever o uso 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)

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 et al. 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 et al. 2016 (122)	RTX (22)	NA	22.77 (7.45)	NA	NR	NA	6 meses
Fernandez- Fresnedo et al. 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 et al. 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 et al. 2012 (125)	RTX (4)	NA	Paciente 1: 25 Paciente 2: 27 Paciente 3: 21 Paciente 4: 26	NA	1 (25)	NA	NR

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 et al. 2012 (121)	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					
	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;	NR	NR	NR	Tempo de resposta ao RTX RTX DLM: 1° mês RTX GESF: 3° mês (gradualmente) RTX GM: 3° mês (gradualmente)	NR
	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;					
Rao et al. 2016 (122)	RC e RP: 16 (84.2%) de 19 pacientes				Doses de RTX: Média acumulada:900 (600-2400) mg Pacientes n(%) que precisaram de dose adicional: 1052.6%	
	RC: 10 (52.6%) de 19 pacientes				Tempo para reconstituição de CD19: 4.7 meses	
	RP: 6 (31.6%) de 19 pacientes		NR	NR		
	Sem resposta: 3(15.8%) de 19 pacientes				Uso de imunossupressores	

Autor	Remissão/ Relapso	Valor p	Desfechos bioquímicos relevantes	Valor p	Outros desfechos	Valor 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			<p>Basal:16</p> <p>Aos 6 meses: 1</p>	
<p>Fernandez-Fresnedo et al. 2009 (123)</p>	<p>2 pacientes de 8 demonstraram uma melhora sustentada após o uso do RTX</p>	NR	<p>Creatinina sérica (mg/dl), basal vs. última visita do seguimento: 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: 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</p>	NR	<p>Todos os pacientes utilizavam imunossupressores na linha de base e mantiveram após o uso do RTX</p> <p>Tempo para recuperar células CD20+: 9.7 (2.1)</p>	NR

Autor	Remissão/ Relapso	Valor p	Desfechos bioquímicos relevantes	Valor p	Outros desfechos	Valor p
			Paciente 8: 23.0vs.3.9 Todos: 14.0 (DP: 4.4) vs.10.5 (DP:4.9)			
Rizzo et al. 2016 (124)	RC (excreção de proteína na urina <0.3 g/dia): 1 paciente	NR	Proteinúria (g/24h), basal vs. última visita do seguimento: 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	NR	NR	NR
Ochi et al. 2012 (125)	Remissão: Paciente 1:Não Paciente 2: Sim Paciente 3:Não Paciente 4: Sim Relapso Antes de RTX vs. depois de RTX Paciente 1:0 vs.0 Paciente 2: 6 vs. 1.5 Paciente 3:0 vs.0 Paciente 4: 3 vs.0.5	NR	NR	NR	Uso de prednisolona (mg/dia) Paciente 1:5 vs.0.1 Paciente 2: 20 vs. 9 Paciente 3: 20 vs. 30 Paciente 4: 29 vs.19	NR

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 et al. 2012 (121)		Rao et al. 2016 (122)		Fernandez-Fresnedo et al. 2009 (123)		Rizzo et al. 2016 (124)		Ochi et al. 2012 (125)	
	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

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 et al. 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 imunossuppressores, 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)

Autor, ano	Desenho do estudo	Objetivo	População	Intervenção	Comparador	Risco de viés
Choi et al. 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 imunossuppressores, 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 eavançou 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)

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 et al. 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 et al. 2002 (127)	MMF (46)	NA	GESF (n:18; 39.1%); DML (n:7; 15.2%);GNMP (n:17; 37%);NIgA (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

MMF: micofenolato de mofetila;GM: glomerulopatia membranosa; GNMP: glomerulonefrite membranoproliferativa; GNMSP: glomerulonefrite mesangioproliferativa GESF; glomeruloesclerose segmentar focal; NIgA: nefropatia por IgA DLM: doença de lesão mínima; tto; tratamento; * suspensão antes do início do tto com MMF; DP: desvio padrão.

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

Autor	Remissão/ Relapso	Valor p	Desfechos bioquímicos relevantes	Valor p	Outros desfechos	Valor p
Dimkovic et al. 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)	<0.001	Dose de ET (mg/d), mediana (IQ): Antes de MMF vs. depois de MMF 20 mg (I20–25) 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		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)		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		GESF: 3.26 (1.52–7.92) vs. 0.86 (0.45–2.07)		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 (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) Proteinúria nos subgrupos basal vs. 12 meses:	0.000 basal vs. 12 meses	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

Autor	Remissão/ Relapso	Valor p	Desfechos bioquímicos relevantes	Valor p	Outros desfechos	Valor p
	Preditores de RC:		GESF: 5.1 (2.7–8.9) vs. 1.9 (0.56–3.05)			
	Idade RR: 0.94 (IC 95%: 0.88–0.99)	0.036	GM: 4.7 (3.12–6.57) vs. 1.4 (0.11–2.7)			
	Preditores de RP:		GNMP: 5.3 (3.19–8.6) vs. 1.92 (0.5–4.2)			
	Idade RR: 0.95 (IC 95%: 0.91–0.99)	0.047	GNMSP: 7.03 (1.6–12.23) vs. 0.76 (0.45–1.34)	<0.001		
			Proteinúria AUC, entre basal e 3 meses vs. AUC entre 9 e 12 meses, média (DP):	<0.001		
			Geral: 4.99 (3.46) vs. 2.16 (2.46)	<0.001		
			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)	0.000		
			GNMSP: 4.40 (3.25) vs. 1.52 (2.57)	basal vs. 12 meses		
			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)	0.000		
			Aos 9 meses: 61.2 (7.2)	basal		
			Aos 12 meses: 62.3 (9.4)	vs. 12 meses		
			Albumina (g/l), média (DP):			
			Baseline: 30.8 (7.8)			
			Aos 3 meses: 33.8 (7.6)			
			Aos 6 meses: 36.3 (8.1)			

Autor	Remissão/ Relapso	Valor p	Desfechos bioquímicos relevantes	Valor p	Outros desfechos	Valor p
			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)	NS		
			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)			
Choi et al. 2002 (127)	RC: Geral:7 (15.6%) de 46; média de redução de proteína de 98% DLM: 3 de 5 pacientes inicialmente nefróticos, sendo que 1 paciente sofreu 2 relapsos GESF: 2 GM: 2		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)	<0.001 0.001 0.05 0.001 <0.001 0.01	Dose de MMF (g/d), mediana (min.-max.): 2 (0.75, 3.00) Duração da tto com MMF mediana (min.-max.): 8 meses (3, 26) Uso de Mudança mediana (min.-máx.) na pressão arterial: - 5.3 (-32, 19.3) mm Hg	0.008
	RP: 17 (37.8%) de 46; média de redução de proteína de 74% GESF: 6					

Autor	Remissão/ Relapso	Valor p	Desfechos bioquímicos relevantes	Valor p	Outros desfechos	Valor p
	GM: 8 NIgA: 1 (sofreu relapso depois) GNMP:1 Não atingiu remissão (aumento de proteinúria): Geral:5 (11%) GESF: 2 (11.1%) GM: 2		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) Creatinina séricamg/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) Colesterol sérico (mg/dl), mediana (min.-máx.): Geral (n:29): 275 (168, 795) vs. 218 (140,309) GFRml/min/1.73 m² Geral: 59.4 (11.4, 191.0) vs. 67.3 (10.3, 191.0)	NS 0.006 NS NS NS 0.03 <0.001 0.032	GERAL: 16 dos 31 (51,6%) pacientes inicialmente nefróticos melhoraram a o limite de proteinúria para não nefrótico no final do estudo 4 dos 23 (17.4%) pacientes inicialmente com insuficiência renal foram resolvidas 7 de 46 (15.2%) tiveram suspenso o IECA/BRA's, sendo que 28 (60.9%) continuaram a mesma dose e 11 (23.9%) aumentaram a dose GESF: 12 pacientes com insuficiência renal inicial: 1 foi resolvido; 2 experenciaram 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/BRA's, 4 aumentaram a dose;7 continuaram a mesma dose e 6 diminuiram 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	

Autor	Remissão/ Relapso	Valor p	Desfechos bioquímicos relevantes	Valor p	Outros desfechos	Valor p
					3 pacientes CF-dependentes e 1 paciente AZA-dependente não necessitou utilizá-los mais.	

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 et al. 2009 (126)	Choi et al. 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

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 et al. 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) + E 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 et al. 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 et al. 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)

Autor, ano	Desenho do estudo	Objetivo	População	Intervenção	Comparador	Risco de viés
Li et al. 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 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 (Estudo não comparativo, amostra pequena para avaliar eficácia)

TAC: tacrolimo; CF: ciclofosfamida; ET: esteroides; ET¹: prednisona; GM: glomerulopatia membranosa; GNMP: glomerulonefrite membranoproliferativa; GNMSP: glomerulonefrite mesangioproliferativa; GESF; glomerulosclerose segmentar focal; NIGa: 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 Glomerulosclerose 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 et al. 2013 (128)	TAC (15)	CF (18)	GESF (100%)	32 (83)	31 (83)	11 (73)	13 (72)	12 meses

Fan et al. 2013 (129)	TAC (24)	NA	GESF: 7 (29.2%) DLM: 8 (33.3%) GNMSP: 6 (25.0%) NIgA:2 (8.3%) GNMP: 1 (4.2%)	28.2 (12.4)	NA	16 (67)	NA	Tto: 6 meses Após tto: 6 meses
Ramachandran et al. 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 et al. 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)

TAC: tacrolimo; CF: ciclofosfamida; GM: glomerulopatia membranosa; GNMP: glomerulonefrite membranoproliferativa; GNMSP: glomerulonefrite mesangioproliferativa; GESF; glomeruloesclerose segmentar focal; NIgA: 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 et al. 2013(128)	TAC vs. CF	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)	NS	Creatinina sérica (µmol/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)	¥ NS TAC vs. CS * <0.05 vs. basal	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
		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)		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) *			
		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)		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) *¥			
		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)					
		Relapso, n (%), TAC vs. CF: 26.7% vs. 27.8%					

Autor	Grupos de comparação	Remissão/ relapso	Valor p	Desfechos bioquímicos relevantes	Valor p	Outros desfechos	Valor p
				CF:24 (2) vs. 37.5 (1.8) * vs.38 (9-45) *			
Fan et al. 2013(129)	TAC (Não comparativo)	RC Geral, n (%): Aos 6 meses: 14 (58.3%) Aos 12 meses: 11 (45.8%)		Creatinina sérica (mg/l), média (DP), basal vs. 6 meses: Geral: 0.92 (0.33) vs. 1.08 (0.39)	NS		
		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)		eGFR (ml/min), média (DP), basal vs. 6 meses: Geral: 98.6 (42.7) vs. 97.2 (44.3)	NS		Nível efetivo de TAC (ng / ml, média ± DP): Aos 6 meses:7.1 ± 3.4 Aos 12 meses: 5.6 ± 1.8
		RC+ RP Geral, n (%): Aos 6 meses: 18 (75.0) Aos 12 meses: 16 (66.7)		Albumina sérica (g/l), média (DP), basal vs. 6 meses: Geral: 2.3 (0.9) vs. 4.3 (0.7)	<0.001		Dose eficaz de TAC (mg / dia, média ± DP) Aos 6 meses:5.0 ± 1.3 Aos 12 meses:3.5 ± 1.4
		Relapso Geral, n (%): Aos 12 meses: 2 (8.3)		Proteinúria (g/dia), média (min-máx.) Basal vs. 6 meses: Geral: 4.2 (3.5, 5.8) vs. 0.3 (0.1, 1.6)	<0.001		
		RC + RP por subgrupo, n: GESF: 6; DLM: 6; GNMSP: 4; NIgA:2; GNMP: 0	NS				
		RC por subgrupo, n: GESF: 3; DLM: 6; GNMSP: 3; NIgA:2;	NS				

Autor	Grupos de comparação	Remissão/ relapso	Valor p	Desfechos bioquímicos relevantes	Valor p	Outros desfechos	Valor p
		GNMP: 0 RP por subgrupo, n: GESF: 3; DLM: 0; GNMSP: 1; NIgA:0 GNMP: 0	NS	Geral: 11.0 (4.1) vs. 5.3 (1.5)			
		Relapso por subgrupo, n: GESF: 1; DLM: 0; GNMSP: 1; NIgA:0 GNMP: 0	NS				

Autor	Grupos de comparação	Remissão/ relapso	Valor p	Desfechos bioquímicos relevantes	Valor p	Outros desfechos	Valor p
Ramachandran et al. 2014(130)	TAC (Não comparativo)	<p>RC + RP Geral, n (%): 23 (52.2%)</p> <p>RC Geral, 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) * TAC sensitivo: 0.90 (0.17) vs. 0.94 (0.19) * vs. 0.95 (0.17) * 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) * TAC sensitivo: 98.42 ± 22.37 vs. 94.33 (22.27) vs. 91.87 (21.63) 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>	* < 0.05 vs. basal	NR	NR

Autor	Grupos de comparação	Remissão/ relapso	Valor p	Desfechos bioquímicos relevantes	Valor p	Outros desfechos	Valor 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</p> <p>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>			

Autor	Grupos de comparação	Remissão/ relapso	Valor p	Desfechos bioquímicos relevantes	Valor p	Outros desfechos	Valor p
Li et al. 2009(131)	TAC (Não comparativo)	RC, n (%): Geral:11 (64.7) GESF: 3 (42.9) DLM: 5 (100) GNMSP: 3 (60)	0.05 GESF vs. DLM	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) *	*<0.001 vs. basal	Dose média (DP) de TAC (mg/kg/d): Nas primeiras 24 semanas: 0,06 (0,01) Nas 24 seguintes: 0,04 (0,01)	NR
		RP, n (%): Geral:3 (17.6) GESF: 1 (14.3) DLM: 0 (0) GNMSP: 2 (40)		GESF: 7.0 (4.5-8.5) vs. 0.9 (0.1-6.3) vs. 1.4 (0.1-6.7) DLM: 6.4 (5.4-6.8) vs. 0.1 (0.1-0.2) vs. 0.1 (0.1-0.2) GNMSP: 7.5 (5.3-12.9) vs.0.2 (0.1-1.8) vs. 0.1 (0.1-2.3)			
		Sem resposta, n (%): Geral:3 (17.6) GESF: 3 (42.9) DLM: 0 (0) GNMSP: 0 (0)		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) *			
		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)		Relapsos, n: Geral:5 GESF: 1 DLM: 2			

Autor	Grupos de comparação	Remissão/ relapso	Valor p	Desfechos bioquímicos relevantes	Valor p	Outros desfechos	Valor p
-------	----------------------	-------------------	---------	----------------------------------	---------	------------------	---------

GNMSP: 2

Tempo médio (DP) para relapso:

37.6 meses (13.4)

TAC: tacrolimo; CF: ciclofosfamida; GM: glomerulopatia membranosa; GNMP: glomerulonefrite membranoproliferativa; GNMSP: glomerulonefrite mesangioproliferativa; GESF; glomeruloesclerose segmentar e focal; NIgA: 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 significante; 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 et al. 2013(129)		Ren et al. 2013(128)		Ramachandran et al. 2014(130)		Li et al. 2009(131)	
	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

Evento adversos	Fan et al. 2013(129)		Ren et al. 2013(128)		Ramachandran et al. 2014(130)		Li et al. 2009(131)	
	Grupo	TAC, n (%)	NA	TAC, n (%)	CF, n (%)	TAC, n (%)	NA	TAC, n
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

TAC: tacrolimo; CF: ciclofosfamida; EA: eventos adversos; * p<0.05 TAC vs. CF; NA: não se aplica; NR: não reportado.

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 manual¹³².

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 et al. 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 et al. 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 et al. 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

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 et al. 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 et al. 1994 (132)	CA (9)	CF (9)	45 (min-máx.: 31-65)	49 (min-máx.: 24-65)	9 (100)	8 (88)	6-12 meses
Branten et al. 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)

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 et al. 1998(49)		Δ basal e 6, 12 meses: NR	<0.0055	NR	NR	Remissão completa ou parcial CA: 36 (82%; IC 95%: 67.3, 91.8%) CF: 40 (93%; IC 95%: 80.9, 98.5%)0 Remissão Completa (n) CA: 12 CF: 16 Remissão Parcial (n) CA: 12 CF: 24 Relapso: CA: 11 CF: 10	CA vs. CF: 0.116
		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				Δ basal e 12, 24 e 36 meses: NR 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	0.0001

Autor	Grupos de comparação	Creatinina Sérica	Valor p	Albumina Sérica (g/l)	Valor p	Proteinúria (g/10 mmol creatinina)	Valor p	
Reichert et al. 1994 (132)	CA vs. CF	Δ basal e 6 meses (μmol/l), média (IC 95%): CA: -74 (-19, -175), n:9 CF:+79 (-67, 204), n:7	0.003	Δ basal e 6 meses, média (IC 95%): CA: 9.4 (4.1, 14.8) CF:6.3 (-1.1, 13.7)	<0.005	Δ basal e 6 meses, média (IC 95%): CA: -2.6 (-5.7, 0.6) CF:-3.1 (-6.3, 0.0)	0.05	
			0.02					
			CA vs. CF: <0.001					
		Δ basal e 12 meses (μmol/l), média (IC 95%): CA: -38 (-19, -175), n:9 CF: +322 (44, 600)	0.05	Δ basal e 12 meses. média (IC 95%): CA: 10.8 (5.1,16.5) CF:9.0 (-6.3, 24.3)	<0.005	Δ basal e 12 meses, média (IC 95%): CA: -2.8 (-6.8, 1.2) CF:-2.9 (-9.9, 4.1)		
		ERSD: CA: 1; CF:4				Remissão Completa (n) CA: 1 CF: 2		
						Remissão Parcial (n) CA: 3; CF: 1		
Branten et al. 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) *	*0.01 vs. 0 meses	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) **	*0.01 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)	*0.01 vs. 0 meses	
			**0.001 vs. 0 meses		**0.001 vs. 0 meses		**0.001 vs. 0 meses	
			0.001 vs. 0 meses				* 0.05 vs. 0 meses	
		CF: a)274 (126); b) 171 (82) **; c) 165 (80) **; d) 174 (78) **	Δ0 e 12 meses	CF: a)22 (6.0); b) 29 (5.1) **; c) 34 (5.2) **; d) 40 (4.7) **		CF: a)11.2 (5.3); b) 4.9 (2.3) **; c) 3.0 (2.3) **; d) 2.0 (3.0) *		
		Δ0 e 12 meses: CA: -6.3 (IC 95%: -65, 52)	CA vs. CF: <0.01					

Autor	Grupos de comparação	Creatinina Sérica	Valor p	Albumina Sérica (g/l)	Valor p	Proteinúria (g/10 mmol creatinina)	Valor p
		CF: -121 (IC 95%: -166, -76)				Remissão de proteinúria, n (%)	<0.01
		Creatinina Sérica/1000:				A) Parcial	<0.01
		1. CA				CA: 5 (33%)	
		6 meses antes do tratamento:				CF: 15 (91%)	
		-0,38 (IC 95%: -0.48, -0.29)				B) Total	
		6 meses após o tratamento:				CA: 0 (0%)	
		0.29 (IC 95%: 0.13, 0.44)				CF: 6 (35%)	
		Δ 6 e 12 meses: -0.16(IC 95%: -0.24, 0.08)				Intervalo de tempo entre o início do tratamento e o desenvolvimento de remissão parcial	
		2. CF				CA: 6 meses (1-24)	
		6 meses antes do tratamento:				CF: 12 meses (1-24)	
		-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					

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 et al. 1998(49)		Reichert et al. 1994 (132)		Branten et al. 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**

*p <0.01; ** p <0.05; CA: Clorambucila; CF: Ciclofosfamida; EA: eventos adversos; NA: não se aplica; NR: não reportado.

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 et al. 2010 (55)	ECR, aberto	Analisar se o início precoce da terapia é mais eficaz e / ou	Adultos (>18-75 anos) com nefropatia membranosa	CF1.5 mg/kg por dia oral / durante 12 meses + corticosteroides*	CF1.5 mg/kg por diaoral / durante 12 meses + corticosteroides*	Alto Estudo aberto, métodos de randomização e sigilo de

Autor, ano	Desenho do estudo	Objetivo	População	Intervenção	Comparador	Risco de viés
		menos tóxico do que o início tardio	idiopática, com função renal normal e com risco de ERSD (início imediato após a randomização †: (CF início)	iniciada após detecção de função renal deteriorada †: (CF tardio)	alocação não reportados, análise não foi por intenção de tratar
Jha et al. 2007;Wetzels et al.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 orala 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.
Eriguchiet al. 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 et al. 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)

CF: ciclofosfamida; TS: terapia de suporte; ECR: ensaio clínico randomizado; * 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 diasno primeiro, terceiro e quinto mês; ***prednisolona oral 30mg/dia na primeira semana e foi reduzido para 20 mg/dianas próximas 2 semanas, 15 mg/diapor 1 mês, 10 mg/dia por 6 meses, 5 mg/diapor 6–12 meses e 2.5 mg/dia for 6–12 meses; NA: não se aplica.

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 et al. 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 et al. 2007;Wetzels et al.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 et al. 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)

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 et al. 2010 (55)	CF início vs. CF tardio	Índice de proteína-creatinina (gramas por 10 mmol de creatinina)					NR
		Remissão no primeiro ano CF início: 71% CF tardio: 8%	< 0.001	Aumento (temporário) de 25% durante o seguimento: CF início: 21% CF tardio: 75%		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)	
		Remissão parcial ou completa CF início: 12 (86%); incidência cumulada: 93% CF tardio: 8 (67%); incidência cumulada: 92%	0.003	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)	0.005	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)	NS
		Remissão parcial CF início: 4 (29%) CF tardio: dos 8 que tiveram FRD e foram tratados tardiamente, 3 (37.5%) tiveram remissão parcial				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
		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					
		Relapso para SN CF início: 3 (23%); 36 meses após tratamento (25–106)					

Autor	Grupos de comparação	Remissão da SN	Valor p	Creatinina Sérica	Valor p	Outros parâmetros relevantes	Valor p
		CF tardio: 3 (27%); 38 meses após tratamento (13–76)					
		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				
		Remissão Completa (proteinúria <200 mg) TS: 5 CF: 15				Sobrevivência livre de diálise em 10 anos CF: 89% TS: 65%	0.016
Jha et al. 2007; Wetzels et al.2007(9 2, 133)	CF vs. TS	Remissão Parcial (proteinúria >200 mg/d, mas <2 g/d ou <50% da linha de base) TS: 11 CF: 19	CF vs. TF: <0.000 1	NR	NR	Probabilidade de sobrevivência sem atingir desfechos principais CF: 79% TS: 44%	0.0006
		Remissão dentro de 1 ano: TS: 5 CF: 15				Hipertensão Basal; 1, 2, 5 e 10 anos: TS: 7; 13, 19, 26, 35 CF: 5; 6, 8*, 11*, 16**	* CF vs. TF: <0.05 ** CF vs. TF: <0.01
		Relapsos depois de 5.4 meses: TS: 4 CF: 8				Edema Basal; 1, 2, 5 e 10 anos: TS: 44; 30,28,24,22	

Autor	Grupos de comparação	Remissão da SN	Valor p	Creatinina Sérica	Valor p	Outros parâmetros relevantes	Valor p
						<p>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>	
Eriguchiet al. 2009(134)	CF	<p><i>1. Durante o período de observação</i> Remissão completa ou incompleta (proteinúria <1g/g): 90 (87.4%)</p>		NR	NR	<p>Função renal Normal: 91 (88.3%) Insuficiência: 8 (7.8%) Falência: 2 (1.9%)</p>	

Autor	Grupos de comparação	Remissão da SN	Valor p	Creatinina Sérica	Valor p	Outros parâmetros relevantes	Valor p
						Morte: 2 (1.9%)	
		Remissão completa (proteinúria <0.2 g/g): 78 (75.7%)					
		Incidência acumulada de remissão completa em 2, 5 e 8 anos: 60.8, 76.1 e 82.5%				Fatores de risco para prognóstico renal	0.003
		Incidência acumulada de remissão completa ou incompleta em 2, 5 e 8 anos: 80.5, 89.5 e 93.5%				Taxa de não remissão >80% RR: 12.3 (IC 95%: 2.35–63.9)	
		% de pacientes com remissão completa ou incompleta (proteinúria <1g/g) em 1 e 2 anos: 67% e 78% (desses 74–88% permaneceu em remissão)				Fatores relacionados a não remissão	0.03 <0.001
						Proteinúria: β : 0.210 Lesão segmentar: β : 0.390	
						Fatores relacionados à taxa de progressão da disfunção renal	
						Taxa de filtração glomerular estimada basal: β : 0.2589	0.02 0.03
						Fibrose intersticial: β : -0.256 Taxa de não remissão: β : -0.296	0.008
		2. <u>Na última observação</u>					
		Remissão completa ou incompleta (proteinúria <1g/g): 88 (83.5%); remissão completa: 64 e remissão incompleta: 22					
		Relapsos: 40 em 30 pacientes					

Autor	Grupos de comparação	Remissão da SN	Valor p	Creatinina Sérica	Valor p	Outros parâmetros relevantes	Valor p
West et al. 1987(135)	CF vs. Controle	Escala Nefrótica CF: 0 Controle: 11 (65%)	<0.001	Média, DP Início do tratamento vs. Observação final: CF: 222(31) vs. 173 (24) Controle: 216 (19) vs. 433 (72)	CF vs. controle: 0.02	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)	CF início vs. final: <0.01 CF vs. controle: <0.01
		Remissão Parcial CF: 5 (56%) Controle: 6 (35%)	<0.001			Albumina sérica Início do tratamento vs. Observação final: CF: 28(3) vs. 40 (2) Controle: 28 (2) vs. 33 (2)	CF início vs. final: <0.02 CF vs. controle: <0.05
		Remissão Total CF: 4 (45%) Controle: 0	<0.001				

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 et al. 2010 (55)		Jha et al. 2007; Wetzels et al.2007(92, 133)		West et al. 1987 (135)		Eriguchi et al. 2009(134)	
	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

Evento adversos	Hofstra et al. 2010 (55)		Jha et al. 2007; Wetzels et al.2007(92, 133)		West et al. 1987 (135)		Eriguchi et al. 2009(134)		
	Grupo	CF início, n (%)	CF tardio, n (%)	CF oral	TS	CF	Controle	CF oral	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	

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 et al. 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 (RTXtto prévio)	RTX (375 mg/m ²) como primeira linha (RTX 1° linha)	Baixo (Amostra pequena)
van den Brand et al. 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 et al. 2016 (138)	Série de casos prospectiva	Avaliar se, em pacientes com nefropatia membranosa idiopática e alterações iniciais no perfil de	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	RTX, 375 mg/m ² (intravenoso) no dia 1, 8, 15 e 22. (RTX)	NA	Alto (Série de casos para avaliar eficácia)

Autor, ano	Desenho do estudo	Objetivo	População	Intervenção	Comparador	Risco de viés
		linfócitos e nível de IL-35, poderia prever a resposta do RTX	tolerado de IECA por pelo menos 4 meses			
Busch et al. 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)
El-Reshaid et al. 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	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)

Autor, ano	Desenho do estudo	Objetivo	População	Intervenção	Comparador	Risco de viés
			IV (0,75 g / m ²) sem benefício.			
Ruggenenti et al. 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)
Ruggenenti et al. 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	RTX, 375 mg/ m ² infusões semanais por 4 semanas + terapia conservadora (RTX)	NA	Alto (Série de casos para avaliar eficácia)

Autor, ano	Desenho do estudo	Objetivo	População	Intervenção	Comparador	Risco de viés
			não teve remissão da doença			

RXT: rituximabe; CF: ciclofosfamida; CT: corticosteroides; SN: síndrome nefrótica; 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 et al. 2011 (136)	RTX tto prévio (11)	RTX 1º linha (11)	48.68 (13.9)	50.18 (12.3)	10 (88)	10 (88)	2 anos
van den Brand et al. 2017(137)	RTX (100)	CF+CT (103)	51.5 (15.9)	55.3 (12.7)	72%	76%	Mediana: 40 meses (18–60)
Roccatello et al. 2016 (138)	RTX (17)	NA	67 (min-máx.: 29–86)	NA	11 (64)	NA	24 meses
Busch et al. 2013(139)	RTX (14)	NA	47 (14)	NA	10 (71%)	NA	Mediana: 3 anos (1 – 6)
El-Reshaid et al. 2012 (121)	RTX DLM (23 adultos + 9 pediátricos) RTX GESF (16 adultos + 2 pediátricos)	NA	Adultos: 22 (4) Pediátricos: 7 (4)	NA	Adultos: 14 (57) Pediátricos: 6 (67)	NA	12 meses
			Adultos: 29 (10) Pediátricos: 4 (1)		Adultos: 11 (69) Pediátricos: 1 (50)		

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
	RTX GM (28) adultos		Adultos: 36 (9)		Adultos: 16 (61)		
Ruggenti et al. 2012 (141)	RTX (100)	NA	51.5 (5.9)	NA	72 (72)	NA	Mediana: 29 meses (6-121)
Ruggenti et al. 2003 (140)	RTX (8)	NA	52.8 (19.6)	NA	3 (37.5)	NA	12 meses

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 et al. 2011 (136)	RTX tto prévio vs. RTX 1° linha	<p>Remissão Parcial (n) em a)0; b) 3; c) 6; d)12 e e) 24 meses</p> <p>RTX tto prévio: a)0; b) 0; c) 0; d)5; e)5</p> <p>RTX 1° linha: a)0; b) 0; c) 0; d)5; e)5</p> <p>Remissão completa (n) em a)0; b) 3; c) 6; d)12 e e) 24 meses</p> <p>RTX tto prévio:</p>	NS	<p>Creatinina sérica (mg/dl), média (DP) em a)0; b) 3; c) 6; d)12 e e) 24 meses</p> <p>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)</p> <p>RTX 1° linha:</p>	<p>* p < 0.05 vs. mês 0;</p> <p>** p < 0.01 vs. mês 0;</p> <p>*** p < 0.05 vs. RTX 1° linha, no mesmo tempo</p>	<p>Colesterol sérico (mg/dl), média (DP) em a)0; b) 3; c) 6; d)12 e e) 24 meses</p> <p>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) **, ***</p> <p>RTX 1° linha:</p>	<p>* p < 0.05 vs. mês 0;</p> <p>** p < 0.01 vs. mês 0;</p> <p>*** p < 0.05 vs. RTX 1° linha, no mesmo tempo</p>

Autor	Grupos de comparação	Remissão	Valor p	Desfechos relevantes	Valor p	Outros desfechos	Valor p
		a)0; b) 0; c) 0; d)2; e)2 RTX 1° linha: a)0; b) 0; c) 0; d)2; e)3		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)		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) **	
				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) **;		Pressão Arterial Diastólica (mmHg), média (DP) em a)0; b) 3; c) 6; d)12 e e) 24 meses RTX tto prévio:	

Autor	Grupos de comparação	Remissão	Valor p	Desfechos relevantes	Valor p	Outros desfechos	Valor p
				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) **		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)	
		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)	RTX vs. CF-CT: 0.01			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%)	
van den Brand et al. 2017(137)	RTX vs. CF-CT	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)	RTX vs. CF-CT: 0.95	NR	NR		NR
		Falência renal RTX: n: 11					

Autor	Grupos de comparação	Remissão	Valor p	Desfechos relevantes	Valor p	Outros desfechos	Valor p
		CF-CT: n: 17 HR: 0.94 (IC 95%: 0.42-2.09)					
Roccatello et al. 2016 (138)	RTX	Remissão completa (n) a) aos 6 meses; b) 24 meses a) 7; b) 14 Remissão parcial (n) a) aos 6 meses; b) 24 meses a) 4; b) 1 Sem resposta (n) a) aos 6 meses; b) 24 meses		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) 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)	<0.05 <0.01	Necessidade de outras doses de RTX n:4 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%)	0,02 basal vs. 12 meses Respondentes vs. não respondentes: 0.04 0.043 0.05, basal vs. 6 e 12 meses

Autor	Grupos de comparação	Remissão	Valor p	Desfechos relevantes	Valor p	Outros desfechos	Valor 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%)	respectivamente e 0.04, 6 meses vs. basal
						Níveis de IL35,pg/ml Basal: 162.37 (99.2–247.1) Aos 6 meses: 74.63 (49.96–111.96)	
Busch et al. 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 Remissão Parcial, n (%) em a) basal (n:14); b) 3		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) 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);	

Autor	Grupos de comparação	Remissão	Valor p	Desfechos relevantes	Valor p	Outros desfechos	Valor p
		<p>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):</p> <p>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;</p> <p>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):</p> <p>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%).</p>		<p>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):</p> <p>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</p> <p>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):</p> <p>a)28 (6); b) 36 (6) **; c) 39 (5) **; d) 38 (7) **; e) 37 (6) **; f) 34 (8);</p>	<p>**≤ 0.012 vs. basal</p>	<p>e) 7.3 (2.0); f) 7.5 (2.0); g)7.7 (2.0); h) 9.3 (2.1); i) 6.5</p>	

Autor	Grupos de comparação	Remissão	Valor p	Desfechos relevantes	Valor p	Outros desfechos	Valor p
		Relapso No primeiro ano: 1 Entre 3-4 anos: 1		g)36 (7); h) 65 (12); i) 41			
El-Reshaid et al. 2012 (121)	RTX	Remissão completa (n) em a) antes do tto com RTX; b) 8 meses após RTX; c) 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	NR	NR	NR	Tempo de resposta ao RTX RTX DLM: 1º mês RTX GESF: 3º mês (gradualmente) RTX GM: 3º mês (gradualmente)	NR
		Remissão Parcial (n) em a) antes do tto com RTX; b) 8 meses após RTX; c) 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;					

Autor	Grupos de comparação	Remissão	Valor p	Desfechos relevantes	Valor p	Outros desfechos	Valor 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;					
		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 m²: Média, DP: 6.46 (20.7) Remissão completa: 13.26 (19.6) Remissão parcial: 3.86 (11.1)	0.021
Ruggenti et al. 2012 (141)	RTX	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) Proteinúria: HR: 0.365 (IC 95%: 0.147-0.908)	0.03
		Relapso: 18 pacientes. Desses, 4 tiveram remissão completa e 7 parcial. Progressão para ESRD: 4		Aumento da albumina sérica NR (figuras)	<0.0001		
				Aumento da creatinina sérica >50%: 13 >100%: 5			0.101

Autor	Grupos de comparação	Remissão	Valor p	Desfechos relevantes	Valor p	Outros desfechos	Valor p
						Variáveis preditoras para remissão completa ou parcial	0.025
						Gênero:HR: 2.496 (IC 95%: 1.095-5.690)	<0.0001
						Creatinina sérica: HR: 0.275(IC 95%: 0.062-1.221)	
						Proteinúria: HR0.19 (IC 95%: 0.107-0.338)	
				Redução de proteinúria aos 12 meses em relação à linha de base: 66%	<0.05	Função renal estabilizou em todos os pacientes, média (DP):	
				Redução de depuração de albumina fracionada aos 12 meses em relação à linha de base: 76%		▲ 1/creatinina: +0.002 (0.007)	
Ruggenti et al. 2003 (140)		Remissão completa: 2 Remissão parcial: 4	NR	Aumento de albumina sérica aos 12 meses em relação à linha de base: 41%		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:	
				Creatinina sérica, média (DP) em a) basal; b) 1 mes; c) 2 meses; d) 3 meses; e) 6 meses; f) 9 meses; g) 12 meses:	* <0.01 vs. mês 0 ** <0.05 vs. mês 0	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)	
				a) 1.5 (0.9); b)1.5 (0.8);			

Autor	Grupos de comparação	Remissão	Valor p	Desfechos relevantes	Valor p	Outros desfechos	Valor p
				<p>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) *;) 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) *;) 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>			

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. †: definido como duplicação da creatinina sérica; ESRD, a necessidade de terapia de substituição renal crônica ou morte por qualquer causa; 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.

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

Evento adversos	Cravedi et al. 2011 (136)		van den Brand et al. 2017 (137)		Roccatello et al. 2016 (138)		El-Reshaid et al. 2012 (121)		Busch et al. 2013 (139)		Ruggenti et al. 2012 (141)		Ruggenti et al. 2003 (140)	
	Grupo	RTX tto prévio	RTX 1 ^o 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

Evento adversos	Cravedi et al. 2011 (136)		van den Brand et al. 2017 (137)		Roccatello et al. 2016 (138)		El-Reshaid et al. 2012 (121)		Busch et al. 2013 (139)		Ruggenenti et al. 2012 (141)		Ruggenenti et al. 2003 (140)	
Grupo	RTX	RTX 1 ^o linha	RTX	CF-CT	RTX	NA	RTX	NA	RTX	NA	RTX	NA	RTX	NA
			n eventos: Fatal: 4 Fatal relacionado ao tratamento: 0 n eventos: Não fatal: 7	n eventos: Fatal: 9 Fatal relacionado ao tratamento: 5 n eventos: Não fatal: 37***										
			Tempo para o primeiro EA 23.6% (IC 95%: 14.9, 36.1%)											
EA não sérios	NR	NR	HR: 0.23 (IC 95%: 0.13 – 0.41)		NR	NA	3	NA	NR	NA	27	NA	3	NA
			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

*p<0.001; **p <0.01; ***p<0.05; RXT: rituximabe; CF:ciclofosfamida; CT: corticosteroides; EA: eventos adversos; NA: não se aplica; NR: não reportado.

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 et al. 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 et al. 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

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 o 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 et al. 2017 (63)	TAC (16)	CsA (15)	39.4 (8.8)	42.8 (8.1)	12 (75)	13 (87)	6 meses
Omrani et al. 2017 (64)	TAC (34)	CsA (34)	39.4 (13.5)	36.2 (14.3)	13 (38.2)	16 (47)	6 meses

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)							
Li et al. 2017 (63)	TAC vs. CsA	% Remissão completa ou parcial:	0.083				
		1º mês: 31.3% vs. 6.7%	0.081				
		2º mês: 50.0% vs. 20.0%	0.020				
		3º mês: 75.0% vs. 33.4%	0.097				
		4º mês: 81.3% vs. 53.3%	0.166				
		5º mês: 87.5% vs. 66.7%	0.318				
		6º mês: 87.5% vs. 73.3%	0.116				
		Probabilidade de remissão completa ou parcial		NR	NR	NR	
		% Remissão Completa:	0.325				
		1º mês: 6.3% vs. 0.0%,	0.583				
		2º mês: 12.5% vs. 6.7%	0.165				
		3º mês: 25.0% vs. 6.7%	0.124				
		4º mês: 37.5% vs. 13.3%	0.474				
5º mês: 31.3% vs. 20.0%	0.552						
6º mês: 43.8% vs. 33.3%	0.438						
Probabilidade de remissão completa							

Autor	Grupos de comparação	Remissão	Valor p	Desfechos urinários	Valor p	Desfechos laboratoriais relevantes	Valor p
		Sem resposta 2 vs.4					
		Tempo para remissão parcial: 2.4 meses (1.3) vs. 3.5 meses (1.6)	0.045				
<hr/>							
Omra ni et al. 2017(64)	TAC vs. CsA	NR	NR	Proteína na urina 24h Basal TAC: 3899.3 (1102.0); Basal CsA: 3917.8 (1499.2) Aos 3 meses TAC: 1968.0; aos 3 meses CsA:2406.3	<0.001 vs. basal; <0.001 vs. basal	Colesterol Basal TAC: 251.1 (42.0); Basal CsA: 282.5 (123.2) Aos 3 meses TAC: 225.3; aos 3 meses CsA:227.6 Aos 6 meses TAC:208.4; aos 6 meses CsA:196.5	0.002 vs. basal; 0.001 vs. basal

Grupos de Autor comparação	Remissão	Valor p	Desfechos urinários	Valor p	Desfechos laboratoriais relevantes	Valor p
			Aos 6 meses TAC:1433.4; aos 6 meses CsA:1783.3	<0.001 vs. basal; <0.001 vs. basal 3 vs. 6º mês TAC:0.210; 3 vs. 6º mês CsA: 0.110	Triglicerídeos Basal TAC: 240.9 (88.9); Basal CsA: 251.0 (114.9)	0.001 vs. basal; 0.001 vs. basal 3 vs. 6º mês TAC:0.001; 3 vs. 6º mês CsA:<0.001
			Depuração de creatinina Basal TAC: 77.2 (21.8); Basal CsA: 73.2 (33.3)		Aos 3 meses TAC: 210.2; aos 3 meses CsA:245.3	
			Aos 3 meses TAC: 79.2; aos 3 meses CsA:80.2	0.420 vs. basal; 0.670 vs. basal	Aos 6 meses TAC:211.6; aos 6 meses CsA:208.0	0.028 vs. basal; 0.210 vs. basal
			Aos 6 meses TAC:93.6; aos 6 meses CsA:93	0.002vs. basal; 0.080vs. basal 3 vs. 6º mês TAC:0.006; 3 vs. 6º mês CsA:0.080	Glicose de jejum Basal TAC: 94.9 (14.5); Basal CsA: 91.9 (13.6)	0.035 vs. basal; 0.004 vs. basal 3 vs. 6º mês TAC:0.530 3 vs. 6º mês CsA:0.010
			Ácido úrico Basal TAC: 77.2 (21.8); Basal CsA: 73.2 (33.3)		Aos 3 meses TAC: 104.4; aos 3 meses CsA:100.5	
			Aos 3 meses TAC: 6.6; aos 3 meses CsA:6.7		Aos 6 meses TAC:111.3; aos 6 meses CsA:100.6	
			Aos 6 meses TAC:6.9; aos 6 meses CsA:6.4	0.009 vs. basal; 0.310 vs. basal		0.001 vs. basal; 0.002 vs. basal

Autor	Grupos de comparação	Remissão	Valor p	Desfechos urinários	Valor p	Desfechos laboratoriais relevantes	Valor p
					0.005vs. basal; 0.900vs. basal 3 vs. 6° mês TAC:0.040; 3 vs. 6° mês CsA:0.250		<0.001 vs. basal; 0.001 vs. basal 3 vs. 6° mês TAC:0.020 3 vs. 6° mês CsA:0.930

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	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

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 et al. 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 et al. 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 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 et al. 2007(143)	Série de casos retrospectiva	Reportar o uso de MMF em pacientes com glomerulopatias resistentes a terapias convencionais	Glomerulopatias primárias refratárias; GM, GNMP, NIGa, GESF, NLES, GNPI; pacientes (>16 anos) ET-resistentes ou não	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	NA	Alto (Série de casos retrospectiva para avaliar eficácia)

Autor, ano	Desenho do estudo	Objetivo	População	Intervenção	Comparador	Risco de viés
			responderam a um agente citotóxico e / ou um tratamento com inibidor de calcineurina.	(MMF)		
Jones et al.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 + ET³)	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 et al. 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	NA	Alto (Série de casos para avaliar eficácia)

Autor, ano	Desenho do estudo	Objetivo	População	Intervenção	Comparador	Risco de viés
				8 a 16 semanas até a retirada completa. (TAC)		
Rituximabe						
Dillon et al. 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)

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; NIgA: nefropatia por IgA; DLM: doença de lesão mínima; NLES: nefrite lúpus eritematoso sistêmica; GNPI: glomerulonefrite pauci-imune;

Tabela 44 – Características dos pacientes incluídos nos estudos que analisaram terapias imunossupressoras para o tratamento de glomerulonefrite membranoproliferativa ou mesangiocapilar (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 et al. 2009(126)	MMF (51)	NA	GM (n = 12), GNMP (n = 15), GNMSP (n = 10), GESF (n =	41.2(13.6)	NA	30 (59)	NA	ET:51 *; CF: 17* AZA: 5*; CPA: 6*	12 meses

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	Imunossuppressores utilizados anteriormente à intervenção (n pacientes)	Período de seguimento
			13) e DLM (n =1);						
Yuan et al. 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 et al. 2007(143)	MMF (43)	NA	GM (n = 8), GNMP (n = 10), GESF (n = 4), NIgA (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 et al.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 et al. 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									

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
Dillon et al. 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

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; NIgA: nefropatia por IgA; DLM: doença de lesão mínima; NLES: nefrite lúpus eritematoso sistêmica; GNPI: glomerulonefrite pauci-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						

Autor	Remissão/ Relapso	Valor p	Desfechos bioquímicos relevantes	Valor p	Outros desfechos	Valor p	
Dimkovic et al. 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 (I20–25) 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				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) **	*<0.001 1 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\bar{Y}, 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 \bar{Y} 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)	0.036					
	Preditores de RP:	0.047					

Autor	Remissão/ Relapso	Valor p	Desfechos bioquímicos relevantes	Valor p	Outros desfechos	Valor p
	Idade RR: 0.95 (IC 95%: 0.91–0.99)		<p>ProteinúriaAUC, entre basal e 3 meses vs. AUC entre 9 e 12 meses, média (DP):</p> <p>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) **</p> <p>Proteínas totais (g/l), média (DP):</p> <p>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):</p> <p>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):</p> <p>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>			

Autor	Remissão/ Relapso	Valor p	Desfechos bioquímicos relevantes	Valor p	Outros desfechos	Valor p
			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)			
<hr/>						
			<u>Eficácia da monoterapia de ET¹, média (DP)</u>			
			Proteinúria (g/24h), antes vs. depois da monoterapia de ET¹: 4.1 (1.4) vs. 4.2 (1.5)	NS		
Yuan et al. 2010(142)	NR	NR	Albumina sérica (g/l), antes vs. depois da monoterapia de ET¹: 29.5 (4.2) vs. 28.4 (4.8)	NS	NR	NR
			Creatinina sérica(μmol/l), depois da monoterapia de ET¹: 131.0 (44.9) vs. 133.2 (52.8)	NS		

Autor	Remissão/ Relapso	Valor p	Desfechos bioquímicos relevantes	Valor p	Outros desfechos	Valor p
			eGFR (ml/min/1.73m²), depois da monoterapia de ET¹: 63.3 (26.8) vs. 63.3 (27.1)	NS		
			<u>Eficácia do MMF, média (DP)</u>			
			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		
				de		
				MMF		
			eGFR(ml/min/1.73m²):			
			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) ¥	¥ < 0.01		
			Aos 12 meses:81.2 (23.8) ¥	vs.		
				antes		
				de		
				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) ¥			

Autor	Remissão/ Relapso	Valor p	Desfechos bioquímicos relevantes	Valor p	Outros desfechos	Valor p
Sahin et al. 2007 (143)	RC, n (%): Geral:27 (63) GNMP:8 (80); GM:5 (63) GESF: 1 (25); NIgA:2 (33) NLES: 8 (73); GNPI:3 (75) RP, n (%): Geral:10 (23) GNMP:1 (10); GM:3 (37) GESF: 1 (25); NIgA:2 (33) NLES: 2 (18); GNPI:1 (25) Falha do MMF, n (%): Geral:6 (14) GNMP:1 (10); GM:0 GESF: 2 (50); NIgA:2 (33) NLES: 1 (9); GNPI:0	NR	Proteína na urina, antes vs. depois de MMF: 3.26 (2.6) vs. 0.87 (1.1)	0.02	Pressão Arterial Sistólica, antes vs. depois de MMF: 132 (17) vs. 126 (11) 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.	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		
Jones et al. 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 ▲	*<0.00 5 vs. basal ▲ NS vs. basal	NR	NR

Autor	Remissão/ Relapso	Valor p	Desfechos bioquímicos relevantes	Valor p	Outros desfechos	Valor p
			<p>Aos 18 meses:6.34 ▲ Grupo Controle vs. Grupo MMF + ET3: ¥</p>	<p>¥0.003 control e vs. Grupo MMF + ET³, aos 18 meses</p>		
			<p>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 ▲</p>			
			<p>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*</p>			
			<p>Grupo Controle vs. Grupo MMF + ET3: NS aos 18 meses</p>			

Autor	Remissão/ Relapso	Valor p	Desfechos bioquímicos relevantes	Valor p	Outros desfechos	Valor p
			<p>Depuração de creatinina ml/min, média:</p> <p>Grupo MMF + ET3: Basal:105.3 Aos 6 meses:112.4 ▲ Aos 12 meses:106.4 ▲ Aos 18 meses:99.04 ▲</p> <p>Grupo Controle Basal:108.4 Aos 6 meses:80.3* Aos 12 meses:81.31* Aos 18 meses:66.83*</p> <p>Grupo Controle vs. Grupo MMF + ET3: NS aos 18 meses</p>			
			Tacrolimo			
	<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>Proteinúria (g/dia), mediana (IQ) basal vs. 24 semanas vs. 48 semanas</p> <p>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</p>		<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
Li et al. 2009 (131)		Alcance de remissão: 0.05 GESF vs. DLM		*<0.001 vs. basal		

Autor	Remissão/ Relapso	Valor p	Desfechos bioquímicos relevantes	Valor p	Outros desfechos	Valor 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>		<p>Geral:17.5 (7.4, 26.3) vs. 42.4 (8.7, 48.1) * vs. 42.4 (15.4, 45.6) *</p>			
Rituximabe						
	<p>RC, n: 2 (ambos com crioglobulinemia)</p> <p>RP, n: 3</p> <p>Não resposta, n: 1</p> <p>Relapso: 1</p>		<p>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) *</p> <p>Células B (células/μl), 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) *</p> <p>Creatinina sérica (mg/dl), média (DP): Basal: 1.7 (0.5)</p>	<p>*<0.05 vs. basal</p> <p>NS</p>	<p>Nível sérico, média (DP) de RTX depois da segunda dose: 252 ± 85 μg / ml</p>	<p>NR</p>
Dillon et al. 2012 (89)		NR				

Autor	Remissão/ Relapso	Valor p	Desfechos bioquímicos relevantes	Valor p	Outros desfechos	Valor p
			Aos 12 meses: 1.7 (NR)	NS		
			Depuração de creatinina ml/min/1.73 m², média: Basal: 48 (13); aos 12 meses: 48 (NR)			

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; glomerulosclerose segmentar focal; DLM: doença de lesão mínima; NigA: 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 et al. 2009 (126)	Sahin et al. 2007 (143)	Yuan et al. 2010(142)	Jones et al. 2004(90)	Li et al. 2009 (131)	Dillon et al. 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

Evento adversos	Dimkovic et al. 2009 (126)	Sahin et al. 2007 (143)	Yuan et al. 2010(142)	Jones et al. 2004(90)	Li et al. 2009 (131)	Dillon et al. 2012 (89)	
Grupo	MMF, n	MMF, n	MMF, n	MMF, n	Controle, n	TAC, n	RTX, n
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

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 NIgA 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 et al. 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: 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)

Autor, ano	Desenho do estudo	Objetivo do estudo	População estudada	Detalhes da intervenção	Detalhes do comparador	Risco de viés
Tian et al. 2015(149)	Revisão sistemática com meta-análise. Última atualização em agosto de 2014	Avaliar a eficácia e segurança de imunossuppressores para o tratamento de NIgA, 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 et al. 2004(147)	Revisão sistemática com meta-análise. Última atualização em 2002	Avaliar os efeitos dos imunossuppressores no tratamento da NIgA	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.

Autor, ano	Desenho do estudo	Objetivo do estudo	População estudada	Detalhes da intervenção	Detalhes do comparador	Risco de viés
Rauen et al. 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 NIgA 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 et al. 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 NIgA 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

Autor, ano	Desenho do estudo	Objetivo do estudo	População estudada	Detalhes da intervenção	Detalhes do comparador	Risco de viés
Pozzi et al. 2013(155)	ECR	Avaliar o tratamento com corticoides + AZA em pacientes com NIgA e DRCT estágio 3/4	Pacientes com NIgA, 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 et al. 2011(158)	ECR	Avaliar os efeitos do tratamento com corticoides ou corticoides + AZA em pacientes com NIgA que não responderam a iSRAA + ácidos graxos poli-insaturados	Pacientes com NIgA confirmada por biopsia, proteinúria ≥1 g/dia, TFG _e ≥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

Autor, ano	Desenho do estudo	Objetivo do estudo	População estudada	Detalhes da intervenção	Detalhes do comparador	Risco de viés
Pozzi et al. 2010(154)	ECR, aberto, multicêntrico (27 centros na Itália e Suíça)	Avaliar eficácia e segurança do tratamento de AZA+corticoides em pacientes com NIgA	Pacientes adultos com NIgA, 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 et al. 2003(85)	Estudo observacional prospectivo com controle histórico	Avaliar a eficácia da CTX em pacientes com NIgA crescêntica	Pacientes com NIgA crescêntica, 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 NIgA não tratados. Dados retrospectivos	Alto: estudo com controle histórico, não houve nenhum tipo de análise de covariância por variáveis basais

NIgA: 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; TFGe: 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 et al. 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 et al. 2015(149)	Total	471	11,6 - 45	NR	NR	60 - 120 meses
Samuels et al. 2004(147)	Total	623	NR	NR	NR	3 - 120 meses
Rauen et al. 2017(157)	TFG alto: tto suporte	54	45,6 ± 11,9	7 (13%)	Creatinina plasmática (mg/dL): 1,4 ± 0,5 TFGe (mL/min/1,73m2): 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/1,73m2): 94,2 ± 32,2 Proteína urinária (g/dia): 1,6 ± 0,8	

Autor, ano	Grupo	Tamanho amostral, n	Idade, média ± DP	Sexo, n (%) feminino	Desfechos bioquímicos relevantes	Tempo de seguimento
Rauen et al. 2015(156)	TFG baixo: tto suporte	26	46,0 ± 14,0	8 (31%)	Creatinina plasmática (mg/dL): 2,0 ± 0,6 TFGe (mL/min/1,73m2): 49,9 ± 17,5 Proteína urinária (g/dia): 1,7 ± 0,7	36 meses
	TFG baixo: imunossupressor	27	45,1 ± 12,8	7 (26%)	Creatinina plasmática (mg/dL): 2,2 ± 0,7 TFGe (mL/min/1,73m2): 42,4 ± 11,4 Proteína urinária (g/dia): 2,0 ± 0,8	
	Corticoide ou imunossupressores	82	42,8 ± 13,1	20 (24%)	Creatinina plasmática (mg/dL): 1,6 ± 0,7 TFGe (mL/min/1,73m2): 61,1 ± 29,0 Proteína urinária (g/dia): 1,8 ± 0,8	
	Tto suporte	80	45,8 ± 12,5	15 (19%)	Creatinina plasmática (mg/dL): 1,6 ± 0,6 TFGe (mL/min/1,73m2): 57,4 ± 24,9 Proteína urinária (g/dia): 1,6 ± 0,7	

Autor, ano	Grupo	Tamanho amostral, n	Idade, média ± DP	Sexo, n (%) feminino	Desfechos bioquímicos relevantes	Tempo de seguimento
Pozzi et al. 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/1,73m²): 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/1,73m²): mediana (IQR): 33 (24 - 40) Proteína urinária (g/dia): mediana (IQR): 2,0 (1,5 - 3,2)	
Stangou et al. 2011(158)	AZA+Mpred	12	46.6 ± 12,1	4 (33%)	TFGe (mL/min/1,73m²): 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/1,73m²): 52,0 ± 26,7 Proteína urinária (g/dia): 2,4 ± 0,9	
Pozzi et al. 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/1,73m²): mediana (IQR): 72 (53 - 88) Proteína urinária (g/dia): mediana (IQR): 2,1 (1,5 - 3,5)	mediana de 4,9 anos

Autor, ano	Grupo	Tamanho amostral, n	Idade, média ± DP	Sexo, n (%) feminino	Desfechos bioquímicos relevantes	Tempo de seguimento
	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/1,73m²): mediana (IQR): 63 (44 - 85) Proteína urinária (g/dia): mediana (IQR): 2,0 (1,5 - 2,7)	
Tumlin et al. 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	

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 et al. 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

Autor, ano	Grupos comparados	Desfechos clínicos primários	Desfechos urinários	Desfechos laboratoriais	Progressão para DRCT
	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 et al. 2015(149)	Imunossuppressores 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

Autor, ano	Grupos comparados	Desfechos clínicos primários	Desfechos urinários	Desfechos laboratoriais	Progressão para DRCT
	Corticoides vs placebo ou ausência de tto	NR	<p>Proteinúria de 24h: DMP: -0,58 (IC 95% -0,95; -0,21), p=0,002. 5 estudos, n=244, I2: 0%, p=NS</p> <p>TFGe: DMP: 21,66 (IC 95% 7,87; 35, 35,44), p=0,002. 3 estudos, n=119, I2: 51,8%, p=NS</p>	<p>Duplicação da creatinina plasmática: RR: 0,45 (IC 95% 0,29; 0,69), p=0,0003. 6 estudos, n=341, I2: 0%, p=NS</p>	RR: 0,44 (IC 95% 0,25; 0,80), p=0,007. 6 estudos, n=341, I2: 0%, p=NS
Samuels et al. 2004(147)	Corticoides vs dipiridamol	NR	<p>Proteinúria de 24h: DMP: -0,42 (IC 95% -0,72; -0,12), p=0,007. 1 estudo, n=19</p> <p>TFGe: DMP: 2,50 (IC 95% -19,46; 24,46), p=NS. 1 estudo, n=19</p>	NR	NR
	Imunossupressores citotóxicos vs placebo ou ausência de tto	NR	<p>Proteinúria de 24h: DMP: -0,74 (IC 95% -0,95; -0,54), p<0,00001. 2 estudos, n=100, I2: 0%, p=NS</p>	NR	RR: 0,35 (IC 95% 0,04; 3,22), p=NS. 2 estudos, n=106
	CsA vs placebo ou ausência de tto	NR	<p>Proteinúria de 24h: DMP: -1,60 (IC 95% -2,43; -0,77), p=0,0002. 1 estudo, n=22</p>	NR	NR

Autor, ano	Grupos comparados	Desfechos clínicos primários	Desfechos urinários	Desfechos laboratoriais	Progressão para DRCT
	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 et al. 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/1,73m² 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/1,73m² OR: 1,67 (IC 95% 0,41; 6,79), p=NS	NR	NR
Rauen et al. 2015(156)	Corticoide ou imunossuppressores vs tto suporte	Remissão completa: OR: 4,82 (IC 95% 1,43; 16,30), p=0,01	TFGe: Redução ≥15 mL/min/1,73m² OR: 0,89 (IC 95% 0,44; 1,81), p=NS	NR	NR

Autor, ano	Grupos comparados	Desfechos clínicos primários	Desfechos urinários	Desfechos laboratoriais	Progressão para DRCT
Pozzi et al. 2013(155)	AZA+corticoides vs corticoides	NR	Proteinúria de 24h:	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
			AZA, mediana (IQR) Basal: 3,20 (1,74 - 5,54) Final: 2,73 (0,82 - 4,13)		
Stangou et al. 2011(158)	AZA+Mpred	Relapso de proteinúria: após 12 meses: 6 (50%)	Proteinúria de 24h: Basal: 2,4 ± 1,0 12 meses: 0,7 ± 0,7 p<0,001	NR	NR
			TFGe: Basal: 57,4 ± 28,7 12 meses: 66,0 ± 31,0 p=NS		
Stangou et al. 2011(158)	Mpred	Remissão parcial: 12 meses: 4 (40%) Relapso de proteinúria: após 12 meses: 5 (50%)	Proteinúria de 24h: Basal: 2,4 ± 0,9 12 meses: 0,8 ± 0,5 p<0,001	NR	NR
			TFGe: Basal: 52,0 ± 26,7 12 meses: 53,6 ± 27,3 p=NS		

Autor, ano	Grupos comparados	Desfechos clínicos primários	Desfechos urinários	Desfechos laboratoriais	Progressão para DRCT
Pozzi et al. 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 et al. 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%)

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; TFG_e: 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 et al. 2016(145)			LET vs CTX	Tian et al. 2015(149)
	AZA (n=143)	MMF (n=108)	LEF (n=267)		Imunossuppressores (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

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 et al. 2017(157)		Rauen et al. 2015(156)			Pozzi et al. 2013(155)			Stangou et al. 2011(158)		Pozzi et al. 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

Evento adverso	Rauen et al. 2017(157)		Rauen et al. 2015(156)		Pozzi et al. 2013(155)			Stangou et al. 2011(158)		Pozzi et al. 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
Inserção de cateter peritoneal	NR	NR	NR	NR	NR	0	1	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Diálise	NR	NR	NR	NR	NR	9 (45%)	10 (39%)	NS	NR	NR	6	4	NR

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 et al. 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 et al. 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

Autor, ano	Desenho do estudo	Objetivo do estudo	População estudada	Detalhes da intervenção	Detalhes do comparador	Risco de viés
Cruzado et al. 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.

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 et al. 2017(148)	Total	374	NR	NR	NR	NR
Peng et al. 2016(146)	Total	370	30 - 42,4	NR	NR	2 - 12 meses
Cruzado et al. 2011(151)	SRL	14	42 ± 11	2 (14%)	Creatinina plasmática (µmol/L): 157 ± 30 TFGe (mL/min/1,73m²): 50 ± 11 Proteína urinária ≥1 g/dia: 71%	12 meses

Autor, ano	Grupo	Tamanho amostral, n	Idade, média ± DP	Sexo, n (%) feminino	Desfechos bioquímicos relevantes	Tempo de seguimento
	Controle	9	50 ± 9	2 (22%)	Creatinina plasmática (µmol/L): 161 ± 41 TFGe (mL/min/1,73m2): 49 ± 11 Proteína urinária ≥1 g/dia: 78%	

DP: desvio padrão; SRL: sirolimo; TFGGe: 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 et al. 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 et al. 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

Autor, ano	Grupos comparados	Desfechos clínicos primários	Desfechos urinários	Desfechos laboratoriais e outros
	SRL	NR	Proteinúria em 24h: Basal: $2,9 \pm 1,8$ 6 meses: $1,8 \pm 1,3$ 12 meses: $2,0 \pm 0,9$ 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
Cruzado et al. 2011(151)	Controle	NR	Proteinúria em 24h: Basal: $3,7 \pm 1,6$ 6 meses: $2,8 \pm 1,1$ 12 meses: $2,8 \pm 1,4$ 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)

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 et al. 2017(148)	Peng et al. 2016(146)	Cruzado et al. 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

Evento adverso	Song et al. 2017(148)	Peng et al. 2016(146)	Cruzado et al. 2011 (151)	
	iCN vs controle	iCN vs corticoides	SRL n=14	Controle n=9
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

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 et al. 2017(144)	Revisão sistemática com meta-análise. Última atualização	Avaliar a eficácia e segurança do MMF	8 estudos, com total de 347 pacientes com NIgA	5 ECRs: monoterapia com MMF (1,5 - 2,0 g/dia);	4 ECRs: placebo; 1 ECR: prednisona; 2 ECRs: ciclofosfamida +	Alto: resultados de texto e gráficos contraditórios; utilização de

Autor, ano	Desenho do estudo	Objetivo do estudo	População estudada	Detalhes da intervenção	Detalhes do comparador	Risco de viés
	em dezembro de 2015	para o tratamento da NIgA		3 ECRs: MMF (1,5 - 2,0 g/dia) + prednisona	prednisona; 1 ECR: leflunomida + prednisona	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 et al. 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 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/m ² 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 et al. 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)

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 et al. 2017(144)	Total	347	NR	NR	NR	6 - 36 meses
	MMF	178	NR	NR	NR	
	Controle	169	NR	NR	NR	
Liu et al. 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 et al. 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/1,73m²): 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/1,73m²): mediana: 94,3 (IQR 72,2 - 111,4) Proteína urinária (g/24h): média ± DP: 2,47 ± 2,01	

DP: desvio padrão; MMF: micofenolato de mofetila; AZA: azatioprina; LEF: leflunomida; CTX: ciclofosfamida; IQR: intervalo interquartil; TFG: 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
	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
Du et al. 2017(144)	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

Autor, ano	Grupos comparados	Desfechos clínicos primários	Desfechos urinários	Desfechos laboratoriais	Progressão para DRCT
	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
	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
Liu et al. 2016(145)	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

Autor, ano	Grupos comparados	Desfechos clínicos primários	Desfechos urinários	Desfechos laboratoriais	Progressão para DRCT
Hou et al. 2017(152)	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	<p>Duplicação da creatinina plasmática: MMF: 0 Prednisona: 1 (1,1%)</p>	<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>

Autor, ano	Grupos comparados	Desfechos clínicos primários	Desfechos urinários	Desfechos laboratoriais	Progressão para DRCT
		Remissão completa em 12 meses: MMF: 48% (IC 95% 36; 60) Prednisona: 53% (IC 95% 41; 65) p=NS			
		Remissão completa+parcial em 12 meses: MMF: 82% (IC 95% 72; 90) Prednisona: 85% (IC 95% 74; 92) p=NS			
	MMF+prednisona (n=74) vs prednisona (n=72) em 12 meses	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 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 Taxa de relapso: MMF: 7% (IC 95% 2; 15) Prednisona: 7% (IC 95% 2; 16) p=NS	NR	Duplicação da creatinina plasmática: MMF: 0 Prednisona: 1 (1,4%)	Progressão para DRCT: MMF: 0 Prednisona: 1 (1,4%)

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)		p
	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	
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

Eventos adversos	Du et al. 2017(144)					Liu et al. 2016 (145)				Hou et al. 2017 (152)		p
	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	
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

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

3.3 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 et al. 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 et al. 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	Avaliar eficácia e segurança da metilprednisolona oral no tratamento de NIgA	Pacientes com NIgA confirmada por biopsia, 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

Autor, ano	Desenho do estudo	Objetivo do estudo	População estudada	Detalhes da intervenção	Detalhes do comparador	Risco de viés
	graves no grupo de intervenção					

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 et al. 2011(150)	Total	1542	NR	NR	NR	3 - 281 meses
Lv et al. 2017(153)	Mpred	136	38,6 ± 11,5	50 (36,8%)	Creatinina plasmática (mg/dL): 1,5 ± 0,6 TFGe (mL/min/1,73m²): 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 TFGe (mL/min/1,73m²): 58,6 ± 25,2 Proteína urinária (g/dia): 2,23 ± 1,11	

DP: desvio padrão; Mpred: metilprednisolona; TFGe: 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 et al. 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

Autor, ano	Grupos comparados	Desfechos urinários	Desfechos laboratoriais	Progressão para DRCT	Desfechos compostos
Lv et al. 2017(153)	Mpred vs placebo	Redução de 40% da TFGe: Mpred: 7 (5,1%) Placebo: 16 (12,7%), p=0,05	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
		Redução de 50% da TFGe: Mpred: 7 (5,1%) Placebo: 11 (8,7%), p=NS			

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 et al. 2017(153)		
	Mpred n=136	Placebo n=126	p
EA grave	20	4	0,001
Óbito	NR	NR	NR
Infecção	11	0	<0,001
EA gastrointestinal	4	1	NS

Evento adverso	Lv et al. 2017(153)		
	Mpred n=136	Placebo n=126	p
Distúrbios ósseos	3	0	NS
Outros EAs	5	3	NS

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

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 casos¹⁵⁹⁻¹⁶¹. Adicionais três referências, as quais foram adquiridas por busca manual, foram incluídas, sendo um ensaio clínico randomizado¹⁶² 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 et al., 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 et al., 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 et al., 2011(159)	Série de casos	Pacientes adultos com glomerulonefrites primárias (GNM, NIgA, 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 et al., 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 et al., 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)
Ruggenti et al., 2006(161)	Série de casos	Pacientes adultos com GM, proteinúria > 3,5g/24 h e Escore tubulointersticial < 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)

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 et al., 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 et al., 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 et al., 2011	24	NA	14 (58)	NA	37,8 (10,9)	NA	4 (16,7)	6 meses
Fervenza et al., 2010	20	NA	17 (0,85)	NA	48 (13)	NA	20 (100)	24 meses
Fervenza et al., 2008	15	NA	13 (86,7)	NA	47 (8,0)	NA	15 (100)	12 meses
Ruggenti et al., 2006	9	NA	4 (44,4)	NA	51,2 (13,2)	NA	9 (100)	12 meses

*Fase randomizada; NA: Não se aplica; DP: Desvio padrão; GM: Glomerulonefrite membranoproliferativa; IQR: Intervalo interquartil.

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 et al., 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 et al., 2016	Rituximab e	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)	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;	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)	p<0,05 p/ todos os períodos vs. basal	Basal: 10,1 (3,95) 3 meses: 0,61 (1,28) 6 meses: 2,11 (301) 9 meses: 3,43 (3,11) 12 meses: 3,62 (3,04)	p<0,05 p/3, 6, 9, 12 e 24 meses vs. basal	RC: 15 (39,5) RP: 14 (36,8)

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 (%)
		12 meses: 1,4 (0,3; 4,7) 24 meses: 2,0 (0,2; 3,6) 36 meses: 1,0 (0,2; 1,7)		1,83) 24 meses: 1,05 (0,80; 1,61) 36 meses: 1,09 (0,88; 1,57)		24 meses: 3,4 (0,7) 36 meses: 3,8 (0,8)		24 meses: 3,48 (3,12) 36 meses: 5,92 (3,49)		
Sugiura et al., 2011	Rituximab e	Geral Basal: 3,7 (3,4) 3 meses: 1,3 (2,0) 6 meses: 1,3 (2,0) GM Basal: 4,3 (2,6) 3 meses: 2,6 (2,7) 6 meses: 2,9 (3,2)	p<0,05 p/ 3 e 6 meses vs. basal NS	Geral Basal: 1,0 (0,4) 3 meses: 1,0 (0,4) 6 meses: 0,9 (0,4) GM Basal: 1,1 (0,4) 3 meses: 1,2 (0,5) 6 meses: 1,1 (0,3)	NS NS	Geral Basal: 2,9 (0,8) 3 meses: 3,7 (0,6) 6 meses: 3,7 (0,7) GM Basal: 2,8 (0,5) 3 meses: 3,3 (0,7) 6 meses: 3,4 (0,6)	NS p < 0,05 p/ 3 e 6 meses vs. basal	Geral Basal: 7,1 (4,4) 3 meses: 0,5 (0,7) 6 meses: 1,2 (2,2) 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 p < 0,05 p/ 3 e 6 meses vs. basal	NR

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 et al., 2010	Rituximab e	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 et al., 2008	Rituximab e	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 s 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 s vs. basal.	Após 12 meses: RC: 2 (14,3) RP: 6 (43,0)

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 (%)
Ruggenti et al., 2006	Rituximabe	Basal: 8,9 (5,3) 1 mês: 6,5 (35) 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

*Resposta completa e parcial juntas; 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 et al., 2017	Fiorentino et al., 2016	Sugiura et al., 2011	Fervenza et al., 2010	Fervenza et al., 2008
	TAPN + RTX	RTX	Rituximabe	Rituximabe	Rituximabe
Reativação viral herpes, n (%)	NR	NR	NR	NR	1 (7,1)
Neoplasia, n (%)	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

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

Referências

1. J. F. Introduction to glomerular disease: clinical presentations. In: Saunders E, editor. Johnson RJ, Feehally J, Floege J, eds *Comprehensive Clinical Nephrology*. 5th ed. Philadelphia, PA 2015. p. 182-94.
2. Polito MG, de Moura LA, Kirsztajn GM. An overview on frequency of renal biopsy diagnosis in Brazil: clinical and pathological patterns based on 9,617 native kidney biopsies. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2010;25(2):490-6.
3. Malafronte P, Mastroianni-Kirsztajn G, Betonico GN, Romao JE, Jr., Alves MA, Carvalho MF, et al. Paulista Registry of glomerulonephritis: 5-year data report. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2006;21(11):3098-105.
4. Costa DM, Valente LM, Gouveia PA, Sarinho FW, Fernandes GV, Cavalcante MA, 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 : 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*. 2017;39(1):29-35.
5. Kodner C. Diagnosis and Management of Nephrotic Syndrome in Adults. *American family physician*. 2016;93(6):479-85.
6. Wilmer WA, Rovin BH, Hebert CJ, Rao SV, Kumor K, Hebert LA. Management of glomerular proteinuria: a commentary. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2003;14(12):3217-32.
7. Floege J, Amann K. Primary glomerulonephritides. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10032):2036-48.
8. Radhakrishnan J, Cattran DC. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the (guide)lines—application to the individual patient. *Kidney International*. 82(8):840-56.
9. Charlesworth JA, Gracey DM, Pussell BA. Adult nephrotic syndrome: non-specific strategies for treatment. *Nephrology (Carlton, Vic)*. 2008;13(1):45-50.
10. Veronese FV, Dode RS, Friderichs M, Thome GG, da Silva DR, Schaefer PG, et al. Cocaine/levamisole-induced systemic vasculitis with retiform purpura and pauci-immune glomerulonephritis. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*. 2016;49(5):e5244.
11. Siddall EC, Radhakrishnan J. The pathophysiology of edema formation in the nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 2012;82(6):635-42.
12. Cadnapaphornchai MA, Tkachenko O, Shchekochikhin D, Schrier RW. The nephrotic syndrome: pathogenesis and treatment of edema formation and secondary complications. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2014;29(7):1159-67.
13. Ellis D. Pathophysiology, Evaluation, and Management of Edema in Childhood Nephrotic Syndrome. *Frontiers in pediatrics*. 2015;3:111.

14. Duffy M, Jain S, Harrell N, Kothari N, Reddi AS. Albumin and Furosemide Combination for Management of Edema in Nephrotic Syndrome: A Review of Clinical Studies. *Cells*. 2015;4(4):622-30.
15. Tanaka M, Oida E, Nomura K, Nogaki F, Fukatsu A, Uemura K, et al. The Na⁺-excreting efficacy of indapamide in combination with furosemide in massive edema. *Clinical and experimental nephrology*. 2005;9(2):122-6.
16. Kapur G, Valentini RP, Imam AA, Mattoo TK. Treatment of severe edema in children with nephrotic syndrome with diuretics alone--a prospective study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2009;4(5):907-13.
17. Davenport A. Ultrafiltration in diuretic-resistant volume overload in nephrotic syndrome and patients with ascites due to chronic liver disease. *Cardiology*. 2001;96(3-4):190-5.
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*. 2001;96(3-4):196-201.
19. E Koushanpour, Esmail. *Renal Physiology - Principles, Structure, and Function*. New York: Springer-Verlag; 1986. 53–72 p.
20. Cruz D, Bellomo R, Kellum JA, de Cal M, Ronco C. The future of extracorporeal support. *Crit Care Med*. 2008;36(4 Suppl):S243-52.
21. Hoffmann JN, Faist E. Removal of mediators by continuous hemofiltration in septic patients. *World J Surg*. 2001;25(5):651-9.
22. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, 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*. 1994;330(13):877-84.
23. KDIGO. Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International*. 2013;3(suppl. 1).
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, England)*. 1997;349(9069):1857-63.
25. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Annals of internal medicine*. 2001;135(2):73-87.
26. Maranhao RC, Carvalho PO, Strunz CC, Pileggi F. Lipoprotein (a): structure, pathophysiology and clinical implications. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(1):76-84.
27. Thomas ME, Harris KP, Ramaswamy C, Hattersley JM, Wheeler DC, Varghese Z, et al. Simvastatin therapy for hypercholesterolemic patients with nephrotic syndrome or significant proteinuria. *Kidney Int*. 1993;44(5):1124-9.
28. Kong X, Yuan H, Fan J, Li Z, Wu T, Jiang L. Lipid-lowering agents for nephrotic syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013(12):Cd005425.

29. BRASIL. PORTARIA CONJUNTA Nº 8, de 30 de julho de 2019. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dislipidemia: prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite. 2019.
30. Barbour SJ, Greenwald A, Djurdjev O, Levin A, Hladunewich MA, Nachman PH, et al. Disease-specific risk of venous thromboembolic events is increased in idiopathic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2012;81(2):190-5.
31. Lee T, Biddle AK, Lionaki S, Derebail VK, Barbour SJ, Tannous S, et al. Personalized prophylactic anticoagulation decision analysis in patients with membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2014;85(6):1412-20.
32. Wu HM, Tang JL, Cao L, Sha ZH, Li Y. Interventions for preventing infection in nephrotic syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2012(4):Cd003964.
33. Braz AS, de Andrade CA, da Mota LM, Lima CM. [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.* 2015;55(4):368-80.
34. Suputtamongkol Y, Premasathian N, Bhumimuang K, Waywa D, Nilganuwong S, Karuphong E, 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.* 2011;5(5).
35. Santiago M, Leitao B. Prevention of strongyloides hyperinfection syndrome: a rheumatological point of view. *European journal of internal medicine.* 2009;20(8):744-8.
36. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Nº 801, de 25 de abril de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas TGP do Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica. In: Saúde Md, editor. Brasília. 2017.
37. G MK. Glomerulopatias: Manual prático. 2ª ed. São Paulo: Editora Balieiro; 2017.
38. Skorecki K CG, Marsden PA, Taal MW, Yu ASL. Brenner and Rector's The Kidney. 10th ed. Elsevier, editor. Philadelphia 2016.
39. Waldman M, Crew RJ, Valeri A, Busch J, Stokes B, Markowitz G, et al. Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN.* 2007;2(3):445-53.
40. KDIGO. The 2012 KDIGO practice guideline on glomerulonephritis. *Kidney International.* 2012;2012 suppl.
41. Hogan J, Radhakrishnan J. The treatment of minimal change disease in adults. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 2013;24(5):702-11.
42. Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B, Emma F. Minimal Change Disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN.* 2017;12(2):332-45.
43. Rydel JJ, Korbet SM, Borok RZ, Schwartz MM. Focal segmental glomerular sclerosis in adults: presentation, course, and response to treatment. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* 1995;25(4):534-42.
44. Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P, Hoyer PF, Johnston A, Meyrier A, et al. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome : workshop recommendations. *Kidney Int.* 2007;72(12):1429-47.

45. Li S, Wang L, Zhang M, Zhou W, Fang W, Wang Q, et al. Clinical Predictors of Response to Prednisone Plus Cyclophosphamide in Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy. *Nephron*. 2017;135(2):87-96.
46. Mastroianni-Kirsztajn G, Hornig N, Schlumberger W. Autoantibodies in renal diseases - clinical significance and recent developments in serological detection. *Frontiers in immunology*. 2015;6:221.
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*. 1979;301(24):1301-6.
48. Cattran DC, Delmore T, Roscoe J, Cole E, Cardella C, Charron R, et al. A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. *The New England journal of medicine*. 1989;320(4):210-5.
49. Shiiki H, Saito T, Nishitani Y, Mitarai T, Yorioka N, Yoshimura A, et al. Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. *Kidney Int*. 2004;65(4):1400-7.
50. Branten AJ, du Buf-Vereijken PW, Vervloet M, Wetzels JF. Mycophenolate mofetil in idiopathic membranous nephropathy: a clinical trial with comparison to a historic control group treated with cyclophosphamide. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2007;50(2):248-56.
51. Chan TM, Lin AW, Tang SC, Qian JQ, Lam MF, Ho YW, et al. Prospective controlled study on mycophenolate mofetil and prednisolone in the treatment of membranous nephropathy with nephrotic syndrome. *Nephrology (Carlton, Vic)*. 2007;12(6):576-81.
52. Senthil Nayagam L, Ganguli A, Rathi M, Kohli HS, Gupta KL, Joshi K, et al. Mycophenolate mofetil or standard therapy for membranous nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis: a pilot study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2008;23(6):1926-30.
53. Dussol B, Morange S, Burtey S, Indreies M, Cassuto E, Mourad G, et al. Mycophenolate mofetil monotherapy in membranous nephropathy: a 1-year randomized controlled trial. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2008;52(4):699-705.
54. Ramachandran R, Yadav AK, Kumar V, Siva Tez Pinnamaneni V, Nada R, Ghosh R, et al. Two-Year Follow-up Study of Membranous Nephropathy Treated With Tacrolimus and Corticosteroids Versus Cyclical Corticosteroids and Cyclophosphamide. *Kidney International Reports*. 2017;2(4):610-6.
55. Ponticelli C, Altieri P, Scolari F, Passerini P, Roccatello D, Cesana B, 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*. 1998;9(3):444-50.
56. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B, Locatelli F, Pasquali S, et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int*. 1995;48(5):1600-4.

57. Ponticelli C, Zucchelli P, Imbasciati E, Cagnoli L, Pozzi C, Passerini P, et al. Controlled trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *The New England journal of medicine*. 1984;310(15):946-50.
58. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B. 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*. 1992;327(9):599-603.
59. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cagnoli L, Cesana B, Pozzi C, et al. A randomized trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *The New England journal of medicine*. 1989;320(1):8-13.
60. Ponticelli C, Passerini P, Altieri P, Locatelli F, Pappalè M. Remissions and relapses in idiopathic membranous nephropathy. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1992;7 Suppl 1:85-90.
61. Hofstra JM, Branten AJ, Wirtz JJ, Noordzij TC, du Buf-Vereijken PW, Wetzels JF. Early versus late start of immunosuppressive therapy in idiopathic membranous nephropathy: a randomized controlled trial. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2010;25(1):129-36.
62. Branten AJ, Reichert LJ, Koene RA, Wetzels JF. Oral cyclophosphamide versus chlorambucil in the treatment of patients with membranous nephropathy and renal insufficiency. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 1998;91(5):359-66.
63. du Buf-Vereijken PW, Branten AJ, Wetzels JF. Cytotoxic therapy for membranous nephropathy and renal insufficiency: improved renal survival but high relapse rate. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2004;19(5):1142-8.
64. Ambalavanan S, Fauvel JP, Sibley RK, Myers BD. Mechanism of the antiproteinuric effect of cyclosporine in membranous nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 1996;7(2):290-8.
65. Guasch A, Suranyi M, Newton L, Hall BM, Myers BD. Short-term responsiveness of membranous glomerulopathy to cyclosporine. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1992;20(5):472-81.
66. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int*. 2001;59(4):1484-90.
67. Alexopoulos E, Papagianni A, Tsamelashvili M, Leontsini M, Memmos D. Induction and long-term treatment with cyclosporine in membranous nephropathy with the nephrotic syndrome. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2006;21(11):3127-32.
68. Praga M, Barrio V, Juarez GF, Luno J. Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: a randomized controlled trial. *Kidney Int*. 2007;71(9):924-30.
69. Li QH, Yang ZJ, Li L, Gou R, Guo YY, Yin LL, 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*. 2017;10(6):9764-70.

70. Omrani H, Golmohamadi S, Hichi F, Sadeghi M. Comparison of the efficacy of tacrolimus versus cyclosporine in the treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Nephro-Urology Monthly*. 2017;9(1).

71. Donadio JV, Jr., Holley KE, Anderson CF, Taylor WF. Controlled trial of cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int*. 1974;6(6):431-9.

72. Murphy BF, McDonald I, Fairley KF, Kincaid-Smith PS. Randomized controlled trial of cyclophosphamide, warfarin and dipyridamole in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Clinical nephrology*. 1992;37(5):229-34.

73. Meyrier A, Noel LH, Auriche P, Callard P. Long-term renal tolerance of cyclosporin A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. Collaborative Group of the Societe de Nephrologie. *Kidney Int*. 1994;45(5):1446-56.

74. Waldman M, Austin HA, 3rd. Controversies in the treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Nature reviews Nephrology*. 2009;5(8):469-79.

75. Suki WN, Trimarchi H, Frommer JP. Relapsing membranous nephropathy. Response to therapy of relapses compared to that of the original disease. *American journal of nephrology*. 1999;19(4):474-9.

76. Fellstrom BC, Barratt J, Cook H, Coppo R, Feehally J, de Fijter JW, et al. Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10084):2117-27.

77. Coppo R, Peruzzi L, Amore A, Piccoli A, Cochat P, Stone 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*. 2007;18(6):1880-8.

78. Li PK, Leung CB, Chow KM, Cheng YL, Fung SK, Mak SK, et al. Hong Kong study using valsartan in IgA nephropathy (HKVIN): a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2006;47(5):751-60.

79. Praga M, Gutierrez E, Gonzalez E, Morales E, Hernandez E. Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors: a randomized and controlled trial. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2003;14(6):1578-83.

80. Sarafidis PA, Khosla N, Bakris GL. Antihypertensive therapy in the presence of proteinuria. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2007;49(1):12-26.

81. Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi GB, Andrulli S, Altieri P, Ponticelli C, et al. Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 1999;353(9156):883-7.

82. Manno C, Torres DD, Rossini M, Pesce F, Schena FP. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2009;24(12):3694-701.

83. Lv J, Zhang H, Chen Y, Li G, Jiang L, Singh AK, 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 : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2009;53(1):26-32.
84. Manno C, Gesualdo L, D'Altri C, Rossini M, Grandaliano G, Schena FP. Prospective randomized controlled multicenter trial on steroids plus ramipril in proteinuric IgA nephropathy. *Journal of nephrology*. 2001;14(4):248-52.
85. Kim SM, Moon KC, Oh KH, Joo KW, Kim YS, Ahn C, et al. Clinicopathologic Characteristics of IgA Nephropathy with Steroid-responsive Nephrotic Syndrome. *Journal of Korean Medical Science*. 2009;24(Suppl 1):S44-9.
86. Lai KN, Lai FM, Chan KW, Ho CP, Leung AC, Vallance-Owen J. An overlapping syndrome of IgA nephropathy and lipoid nephrosis. *American journal of clinical pathology*. 1986;86(6):716-23.
87. Walker RG, Yu SH, Owen JE, Kincaid-Smith P. The treatment of mesangial IgA nephropathy with cyclophosphamide, dipyridamole and warfarin: a two-year prospective trial. *Clinical nephrology*. 1990;34(3):103-7.
88. Woo KT, Lee GS. The treatment of mesangial IgA nephropathy with cyclophosphamide, dipyridamole and warfarin. *Clinical nephrology*. 1991;35(4):184.
89. Pankhurst T, Lepenies J, Nightingale P, Howie AJ, Adu D, Harper L. Vasculitic IgA nephropathy: prognosis and outcome. *Nephron Clinical practice*. 2009;112(1):c16-24.
90. Tang Z, Wu Y, Wang QW, Yu YS, Hu WX, Yao XD, et al. Idiopathic IgA nephropathy with diffuse crescent formation. *American journal of nephrology*. 2002;22(5-6):480-6.
91. Tumlin JA, Lohavichan V, Hennigar R. Crescentic, proliferative IgA nephropathy: clinical and histological response to methylprednisolone and intravenous cyclophosphamide. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2003;18(7):1321-9.
92. Yoshikawa N, Ito H, Sakai T, Takekoshi Y, Honda M, Awazu M, 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*. 1999;10(1):101-9.
93. Maes BD, Oyen R, Claes K, Evenepoel P, Kuypers D, Vanwalleghem J, et al. Mycophenolate mofetil in IgA nephropathy: results of a 3-year prospective placebo-controlled randomized study. *Kidney Int*. 2004;65(5):1842-9.
94. Harmankaya O, Ozturk Y, Basturk T, Obek A, Kilicarslan I. Efficacy of immunosuppressive therapy in IgA nephropathy presenting with isolated hematuria. *International urology and nephrology*. 2002;33(1):167-71.
95. Dillon JJ, Hladunewich M, Haley WE, Reich HN, Cattran DC, Fervenza FC. Rituximab therapy for Type I membranoproliferative glomerulonephritis. *Clinical nephrology*. 2012;77(4):290-5.
96. Jones G, Juszcak M, Kingdon E, Harber M, Sweny P, Burns A. Treatment of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis with mycophenolate mofetil and steroids. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2004;19(12):3160-4.

97. Sandoval D, Poveda R, Draibe J, Perez-Oller L, Diaz M, Ballarin J, et al. Efficacy of mycophenolate treatment in adults with steroid-dependent/frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Kidney J.* 2017;10(5):632-8.
98. Jha V, Ganguli A, Saha TK, Kohli HS, Sud K, Gupta KL, 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.* 2007;18(6):1899-904.
99. Ruggenti P, Ruggiero B, Cravedi P, Vivarelli M, Massella L, Marasa M, et al. Rituximab in steroid-dependent or frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 2014;25(4):850-63.
100. Fan L, Liu Q, Liao Y, Li Z, Ji Y, Yang Z, 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.* 2013;45(2):459-68.
101. Barros RT R-AM, Dantas M, Kirsztajn GM, Sens YA. *Glomerulopatias. Patogenia, Clínica e Tratamento.* Sarvier, editor. São Paulo2012.
102. EG B. *Medicamentos de A a Z.* ARTMED, editor. Porto Alegre2012.
103. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n°375, de 10 de novembro de 2009. Aprova o roteiro a ser utilizado na elaboração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas no âmbito da Secretaria de Atenção à Saúde. In: Ministério da Saúde, editor. Brasília2009.
104. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran 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.* 2017;358:j4008.
105. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* The Cochrane Collaboration. 2011.
106. Wells G SB, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. 2013.
107. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of internal medicine.* 2011;155(8):529-36.
108. Hogan MC, Reich HN, Nelson PJ, Adler SG, Cattran DC, Appel GB, et al. The relatively poor correlation between random and 24-hour urine protein excretion in patients with biopsy-proven glomerular diseases. *Kidney International.* 2016;90(5):1080-9.
109. Montero N, Soler MJ, Pascual MJ, Barrios C, Marquez E, Rodriguez E, et al. Correlation between the protein/creatinine ratio in spot urine and 24-hour urine protein. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia.* 2012;32(4):494-501.
110. Sadjadi SA, Jaipaul 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.* 2010;6:351-7.
111. Antunes VV, Veronese FJ, Morales JV. 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 : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 2008;23(7):2242-6.

112. Morales JV WR, Wagner MB, Barros EJ. 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*. 2004;17(5):666-72.
113. Kristal B, Shasha M, Labin L, Cohen A. Estimation of quantitative proteinuria by using the protein-creatinine ratio in random urine samples. *American journal of nephrology*. 1988;8(3):198-203.
114. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *The New England journal of medicine*. 1983;309(25):1543-6.
115. Iwabuchi Y, Takei T, Moriyama T, Itabashi M, Nitta K. Long-term prognosis of adult patients with steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome following rituximab treatment. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(29):e300.
116. Takei T IM, Moriyama T, Kojima C, Shiohira S, Shimizu A, Tsuruta Y, Ochi A, Amemiya N, Mochizuki T, Uchida K. Effect of single-dose rituximab on steroid-dependent minimal-change nephrotic syndrome in adults. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012;28(5):1225-32.
117. Brown LC JM, Schober FP, Chang EH, Falk RJ, Nachman PH, Pendergraft WF. The Evolving Role of Rituximab in Adult Minimal Change Glomerulopathy. *American journal of nephrology*. 2017;45(4):365-72.
118. King C, Logan S, Smith SW, Hewins P. The efficacy of rituximab in adult frequently relapsing minimal change disease. *Clin Kidney J*. 2016;10(1):16-9.
119. Guitard J, Hebrat AL, Fakhouri F, Joly D, Daugas E, Rivalan J, et al. Rituximab for minimal-change nephrotic syndrome in adulthood: predictive factors for response, long-term outcomes and tolerance. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2014;29(11):2084-91.
120. Bruchfeld A, Benedek S, Hilderman M, Medin C, Snaedal-Jonsdottir S, Korkeila M. Rituximab for minimal change disease in adults: long-term follow-up. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2014;29(4):851-6.
121. Munyentwali H BK, Audard V, Remy P, Lang P, Mojaat R, Deschênes G, Ronco PM, Plaisier EM, Dahan KY. . Munyentwali H, Bouachi K, Audard V, Remy P, Lang P, Mojaat R, Deschênes G, Ronco PM, Plaisier EM, Dahan KY. Rituximab is an efficient and safe treatment in adults with steroid-dependent minimal change disease. *Kidney international*. 2013;83(3):511-6.
122. Pesavento TE BW, Agarwal G, Hernandez RA, Hebert LA. . Mycophenolate therapy in frequently relapsing minimal change disease that has failed cyclophosphamide therapy. *American Journal of Kidney Diseases*. 2004;43(3):e10-1.
123. Li H SX, Shen H, Li X, Wang H, Li H, Xu G, Chen J. . 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*. 2012;34(5):1112-20.
124. Li X, Li H, Chen J, He Q, Lv R, Lin W, et al. Tacrolimus as a steroid-sparing agent for adults with steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2008;23(6):1919-25.

125. Kim YC, Lee TW, Lee H, Koo HS, Oh KH, Joo KW, et al. Complete remission induced by tacrolimus and low-dose prednisolone in adult minimal change nephrotic syndrome: A pilot study. *Kidney Res Clin Pract.* 2012;31(2):112-7.
126. Xu D GX, Bian R, Mei C, Xu C. . Tacrolimus improves proteinuria remission in adults with cyclosporine A-resistant or-dependent minimal change disease. *Nephrology.* 2017;22(3):251-6.
127. El-Reshaid K, Sallam HT, Hakim AA, Al-Attayah R. 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.* 2012;23(5):973-8.
128. Rao IR KH, Ramachandran R, Gupta KL, Minz RW. 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.* 2016;Suppl 1:i126-i42.
129. Fernandez-Fresnedo G, Segarra A, Gonzalez E, Alexandru S, Delgado R, Ramos N, et al. Rituximab treatment of adult patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN.* 2009;4(8):1317-23.
130. Rizzo R DSL, Catapano F, Santostefano M, Mancini E. Rituximab In Resistant Or Frequently Relapsing Focal Segmental Glomerulosclerosis In Adult Patients: Not Always A Smash Result. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2016;Suppl 1:i126-i42.
131. Ochi A, Takei T, Nakayama K, Iwasaki C, Kamei D, Tsuruta Y, et al. Rituximab treatment for adult patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Intern Med.* 2012;51(7):759-62.
132. Dimkovic N, Jovanovic D, Kovacevic Z, Rabrenovic V, Nestic V, Savin M, et al. Mycophenolate mofetil in high-risk patients with primary glomerulonephritis: results of a 1-year prospective study. *Nephron Clinical practice.* 2009;111(3):c189-96.
133. Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF, Atta MG, Scheel PJ, Sothinathan R, et al. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int.* 2002;61(3):1098-114.
134. Ren H SP, Li X, Pan X, Zhang W, Chen N. Tacrolimus versus cyclophosphamide in steroid-dependent or steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis: a randomized controlled trial. *American journal of nephrology.* 2013;37(1):84-90.
135. Fan L LQ, Liao Y, Li Z, Ji Y, Yang Z, Chen J, Fu J, Zhang J, Kong Y, Fu P. Tacrolimus is an alternative therapy option for the treatment of adult steroid-resistant nephrotic syndrome: a prospective, multicenter clinical trial. *International urology and nephrology.* 2013;45(2):459-68.
136. Ramachandran R KV, Rathi M, Nada R, Jha V, Gupta KL, Sakhuja V, Kohli HS. Tacrolimus therapy in adult-onset steroid-resistant nephrotic syndrome due to a focal segmental glomerulosclerosis single-center experience. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2014;29(10):1918-24.
137. Li X LH, Ye H, Li Q, He X, Zhang X, Chen Y, Han F, He Q, Wang H, Chen J. . Tacrolimus therapy in adults with steroid-and cyclophosphamide-resistant nephrotic syndrome and normal or mildly reduced GFR. *American Journal of Kidney Diseases.* 2009;54(1):51-8.
138. Reichert LJ HF, Assmann K, Koene RA, Wetzels JF. Preserving renal function in patients with membranous nephropathy: daily oral chlorambucil compared with intermittent monthly pulses of cyclophosphamide. *Annals of internal medicine.* 1994 121(5):328-33.

139. Wetzels JF. Cyclophosphamide plus steroids for membranous nephropathy with nephrotic syndrome: long-term outcomes. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2007;3(10):534-5.
140. Eriguchi M, Oka H, Mizobuchi T, Kamimura T, Sugawara K, Harada A. Long-term outcomes of idiopathic membranous nephropathy in Japanese patients treated with low-dose cyclophosphamide and prednisolone. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 2009;24(10):3082-8.
141. West ML, Jindal KK, Bear RA, Goldstein MB. A controlled trial of cyclophosphamide in patients with membranous glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1987;32(4):579-84.
142. Cravedi P, Sghirlanzoni MC, Marasa M, Salerno A, Remuzzi G, Ruggenti P. Efficacy and safety of rituximab second-line therapy for membranous nephropathy: a prospective, matched-cohort study. *American journal of nephrology.* 2011;33(5):461-8.
143. van den Brand J, Ruggenti P, Chianca A, Hofstra JM, Perna A, Ruggiero B, et al. Safety of Rituximab Compared with Steroids and Cyclophosphamide for Idiopathic Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 2017;28(9):2729-37.
144. Roccatello D, Sciascia S, Di Simone D, Solfietti L, Naretto C, Fenoglio R, 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.* 2016;15(6):529-38.
145. Busch M, Ruster C, Schinkothe C, Gerth J, Wolf G. Rituximab for the second- and third-line therapy of idiopathic membranous nephropathy: a prospective single center study using a new treatment strategy. *Clinical nephrology.* 2013;80(2):105-13.
146. Ruggenti P, Chiurciu C, Brusegan V, Abbate M, Perna A, Filippi C, et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy: a one-year prospective study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 2003;14(7):1851-7.
147. Ruggenti P, Cravedi P, Chianca A, Perna A, Ruggiero B, Gaspari F, et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 2012;23(8):1416-25.
148. Yuan M, Zou J, Zhang X, Liu H, Teng J, Zhong Y, et al. Combination therapy with mycophenolate mofetil and prednisone in steroid-resistant idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis. *Clinical nephrology.* 2010;73(5):354-9.
149. Sahin GM, Sahin S, Kantarci G, Ergin H. Mycophenolate mofetil treatment for therapy-resistant glomerulopathies. *Nephrology (Carlton, Vic).* 2007;12(3):285-8.
150. Du B, Jia Y, Zhou W, Min X, Miao L, Cui W. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in patients with IgA nephropathy: an update meta-analysis. *BMC nephrology.* 2017;18(1):245.
151. Liu Y, Xiao J, Shi X, Hao G, Chen Q, Zhou J, et al. Immunosuppressive agents versus steroids in the treatment of IgA nephropathy-induced proteinuria: A meta-analysis. *Experimental and therapeutic medicine.* 2016;11(1):49-56.
152. Peng W, Tang Y, Jiang Z, Li Z, Mi X, Qin W. The effect of calcineurin inhibitors in the treatment of IgA nephropathy: A systematic review and meta-analysis (PRISMA). *Medicine (Baltimore).* 2016;95(35):e4731.

153. Samuels JA SG, Craig JC, Schena FP, Molony DA. Immunosuppressive treatments for immunoglobulin A nephropathy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrology* 2004;9(4):177-85.
154. Song YH, Cai GY, Xiao YF, Wang YP, Yuan BS, Xia YY, et al. Efficacy and safety of calcineurin inhibitor treatment for IgA nephropathy: a meta-analysis. *BMC nephrology*. 2017;18(1):61.
155. Tian L, Shao X, Xie Y, Wang L, Wang Q, Che X, 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*. 2015;16(8):1137-47.
156. Zhou YH, Tang LG, Guo SL, Jin ZC, Wu MJ, Zang JJ, et al. Steroids in the treatment of IgA nephropathy to the improvement of renal survival: a systematic review and meta-analysis. *PLoS one*. 2011;6(4):e18788.
157. Cruzado JM, Poveda R, Ibernon M, Diaz M, Fulladosa X, Carrera 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 : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2011;26(11):3596-602.
158. Hou JH, Le WB, Chen N, Wang WM, Liu ZS, Liu D, 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 : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2017;69(6):788-95.
159. Lv J, Zhang H, Wong MG, Jardine MJ, Hladunewich M, Jha V, et al. Effect of Oral Methylprednisolone on Clinical Outcomes in Patients With IgA Nephropathy: The TESTING Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2017;318(5):432-42.
160. Pozzi C, Andrulli S, Pani A, Scaini P, Del Vecchio L, Fogazzi G, et al. Addition of azathioprine to corticosteroids does not benefit patients with IgA nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2010;21(10):1783-90.
161. Pozzi C, Andrulli S, Pani A, Scaini P, Roccatello D, Fogazzi G, et al. IgA nephropathy with severe chronic renal failure: a randomized controlled trial of corticosteroids and azathioprine. *Journal of nephrology*. 2013;26(1):86-93.
162. Rauen T, Eitner F, Fitzner C, Sommerer C, Zeier M, Otte B, et al. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *The New England journal of medicine*. 2015;373(23):2225-36.
163. Rauen T, Fitzner C, Eitner F, Sommerer C, Zeier M, Otte B, et al. Effects of Two Immunosuppressive Treatment Protocols for IgA Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2017.
164. Stangou M, Ekonomidou D, Giamalis P, Liakou H, Tsiantoulas A, Pantzaki A, et al. Steroids and azathioprine in the treatment of IgA nephropathy. *Clinical and experimental nephrology*. 2011;15(3):373-80.
165. Sugiura H, Takei T, Itabashi M, Tsukada M, Moriyama T, Kojima C, et al. Effect of single-dose rituximab on primary glomerular diseases. *Nephron Clinical practice*. 2011;117(2):c98-105.

166. Fervenza FC, Abraham RS, Erickson SB, Irazabal MV, Eirin A, Specks U, et al. Rituximab therapy in idiopathic membranous nephropathy: a 2-year study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2010;5(12):2188-98.
167. Ruggenti P, Chiurciu C, Abbate M, Perna A, Cravedi P, Bontempelli M, et al. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy: who can benefit? *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2006;1(4):738-48.
168. Dahan K, Debiec H, Plaisier E, Cachanado M, Rousseau A, Wakselman L, et al. Rituximab for Severe Membranous Nephropathy: A 6-Month Trial with Extended Follow-Up. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2017;28(1):348-58.
169. Fiorentino M, Tondolo F, Bruno F, Infante B, Grandaliano G, Gesualdo L, et al. Treatment with rituximab in idiopathic membranous nephropathy. *Clinical Kidney Journal*. 2016;9(6):788-93.
170. Fervenza FC, Cosio FG, Erickson SB, Specks U, Herzenberg AM, Dillon JJ, et al. Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int*. 2008;73(1):117-25.