

Rituximabe para crianças com síndrome nefrótica: síntese de evidências

Rafael Leite Pacheco, Carolina de Oliveira Cruz Latorraca, Eduardo Loeffel Noce Gobi,
Maykon Anderson Pires de Novais, Paola Zucchi

NATS-SPDM

Potenciais conflitos de interesse: os autores declaram não haver conflito de interesse relacionado ao planejamento e à execução deste estudo.

São Paulo, 02 de junho de 2023.

1) Contexto

Os corticosteroides são a primeira linha de tratamento para pacientes com síndrome nefrótica. Algumas alternativas terapêuticas foram propostas para o tratamento de pacientes respondedores a corticosteroides (de difícil controle da doença) ou para pacientes resistentes a corticosteroides. Estas alternativas incluem: 1) ciclosporina; 2) micofenolato de mofetila; 3) levamisol; 4) tacrolimus, e 5) rituximabe.

Apesar de recomendadas para diversas condições autoimunes e neoplasias, estes medicamentos possuem alta taxa de eventos adversos/toxicidade e custo elevado de tratamento, especialmente em doenças crônicas. As incertezas quanto a segurança são ainda maiores em crianças.

Deste modo, a avaliação criteriosa das evidências científicas, a consideração da avaliação de agências de avaliação de tecnologias e considerações sobre a custo-efetividade da intervenção são fundamentais para uma tomada de decisão que garanta a eficiência dos sistemas de saúde.

2) Objetivo

Avaliar a eficácia e segurança do uso rituximabe em crianças com síndrome nefrótica.

3) Métodos

3.1 Local e desenho do estudo

Síntese de evidências realizada no núcleo de avaliação de tecnologias da Associação Paulista para o Desenvolvimento da Medicina (SPDM). Esta síntese de evidências foi baseada na diretriz para o desenvolvimento de pareceres técnicos-científicos do Ministério da Saúde do Brasil [Ministério da Saúde 2021].

3.2 Critério de inclusão de estudos

(a) Tipo de participante

Pacientes com < 18 anos e diagnóstico de síndrome nefrótica. Foram considerados tanto pacientes sensíveis ou resistentes a corticosteroides.

(b) Tipo de intervenção

Rituximabe em qualquer dose ou esquema de administração.

(c) Tipo de comparador

Qualquer terapia farmacológica ou intervenção inativa (placebo).

(d) Tipo de estudos

Para incluir estudos nesta síntese, foi seguida a hierarquia dos níveis de evidência. Uma vez existindo uma revisão sistemática Cochrane atualizada e de boa qualidade seguindo a ferramenta AMSTAR-2 [Shea 2017] que contemplasse o PICO do PTC, os resultados do PTC deveriam ser focados nos resultados desta revisão sistemática.

Na ausência de revisões sistemáticas Cochrane atualizadas que contemplassem adequadamente o PICO, seriam consideradas revisões sistemáticas de alta qualidade publicadas em outros periódicos científicos.

Na ausência de qualquer revisão sistemática de alta qualidade seriam considerados os seguintes desenhos de estudos primários: ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos quase-randomizados, ensaios clínicos não-randomizados, estudos comparativos observacionais longitudinais (coorte prospectivo, coorte histórico e caso-controle), estudos de coorte experimental sem grupo controle (estudos de fase 1 ou 2).

3.3 Desfechos

(a) Primários

- Recidiva da doença
- Quaisquer eventos adversos graves

(b) Secundários

- Eventos adversos relacionados à infusão
- Infecção grave
- Artropatia
- Broncoespasmo
- Descontinuação do tratamento

3.4 Busca por estudos

(a) Busca eletrônica

Foi realizada busca eletrônica nas seguintes bases de dados:

- Cochrane Library (via Wiley);

- Embase (via Elsevier);
- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE, via PubMed).

Buscas adicionais foram realizadas na base de literatura cinzenta OpenGrey (<https://opengrey.eu>).

As estratégias de buscas completas foram realizadas em 30 de maio de 2023 e estão disponíveis no **Suplemento 1**.

(b) Busca manual

Também foram realizadas buscas manuais na lista de referência de estudos incluídos e outras referências relevantes.

3.5 Seleção dos estudos

O processo de seleção dos estudos foi realizado por dois revisores por meio da plataforma Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>) [Ouzanni 2016]. Qualquer divergência foi resolvida por consenso.

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas. Na primeira etapa foram avaliados os títulos e resumos das referências identificadas por meio da estratégia de busca e os estudos potencialmente elegíveis foram pré-selecionados. Na segunda etapa, foi realizada a leitura do texto na íntegra dos estudos pré-selecionados para confirmação da elegibilidade.

3.6 Avaliação crítica dos estudos incluídos

Planejou-se avaliar a qualidade metodológica e/ou do risco de viés dos estudos incluídos no PTC utilizando ferramentas apropriadas para cada desenho de estudo, como segue:

- Revisão sistemática: AMSTAR-2 [Shea 2017];
- Ensaio clínico randomizado: Tabela de Risco de Viés da Cochrane [Higgins 2018];
- Ensaio clínico não randomizado ou quasi-randomizado: ROBINS-I [Sterne 2016];
- Estudo longitudinal observacional comparativo (caso-controle e coorte): ROBINS-I [Sterne 2016].

3.7 Apresentação dos resultados

Planejou-se apresentar a estimativa dos desfechos dos estudos incluídos de maneira narrativa. Os dados dos desfechos foram relatados considerando as estimativas de tamanho de efeito relatadas (risco relativo, diferença de risco absoluto, *hazard ratio*, razão de

chances, número necessário para tratar e outros) e suas respectivas medidas de confiança (intervalos de confiança e valores de p).

3.8 Avaliação da certeza do conjunto das evidências obtidas

No caso da disponibilidade de avaliação da certeza das evidências em alguma revisão sistemática de alta qualidade incluída com base na ferramenta AMSTAR-2, planejou-se relatar a certeza desta revisão. Caso contrário, uma nova avaliação seria realizada utilizando a metodologia GRADE [Guyatt 2008].

4) Resultados

4.1 Resultados da busca

As estratégias de busca recuperaram um total de **226** referências. Após o processo de seleção, duas revisões sistemáticas Cochrane foram identificadas e incluídas [Liu 2019, Larkins 2020]. Como ambas as revisões foram consideradas como tendo alta qualidade pela ferramenta AMSTAR-2 (**Quadro 2**), os resultados deste parecer foram baseados nelas.

4.2 Caracterização da revisão sistemática incluída

O **Quadro 1** apresenta as principais características da revisão sistemática incluída.

Quadro 1. Características da revisão sistemática incluída

Autor, ano	Comparação de interesse	Estudos incluídos na comparação de interesse	Desfechos de interesse incluídos	Avaliação do risco de viés	Avaliação da certeza da evidência
Larkins 2020	P: crianças com síndrome nefrótica sensível a corticosteroides I: Rituximabe C: Placebo / nenhuma intervenção	5 ensaios clínicos randomizados (n = 269 pacientes)	- Recidiva (3,6,12 meses) - Reações moderadas a graves associadas à infusão, infecção grave e artropatia	Tabela de risco de viés da Cochrane	GRADE
Liu 2019	P: crianças com síndrome nefrótica	1 ensaio clínico randomizado	Remissão completa em resistência a corticosteroides	Tabela de risco de viés da Cochrane	GRADE

	resistente a corticosteroides I: Rituximabe + ciclosporina + prednisolona C: ciclosporina + prednisolona	(n = 31 pacientes)	Eventos adversos graves: broncoespasmos/descontinuação do tratamento e hipotensão		
--	---	--------------------	---	--	--

4.3 Avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática incluída

O **Quadro 2** apresenta a avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática incluída por domínio da ferramenta AMSTAR-2.

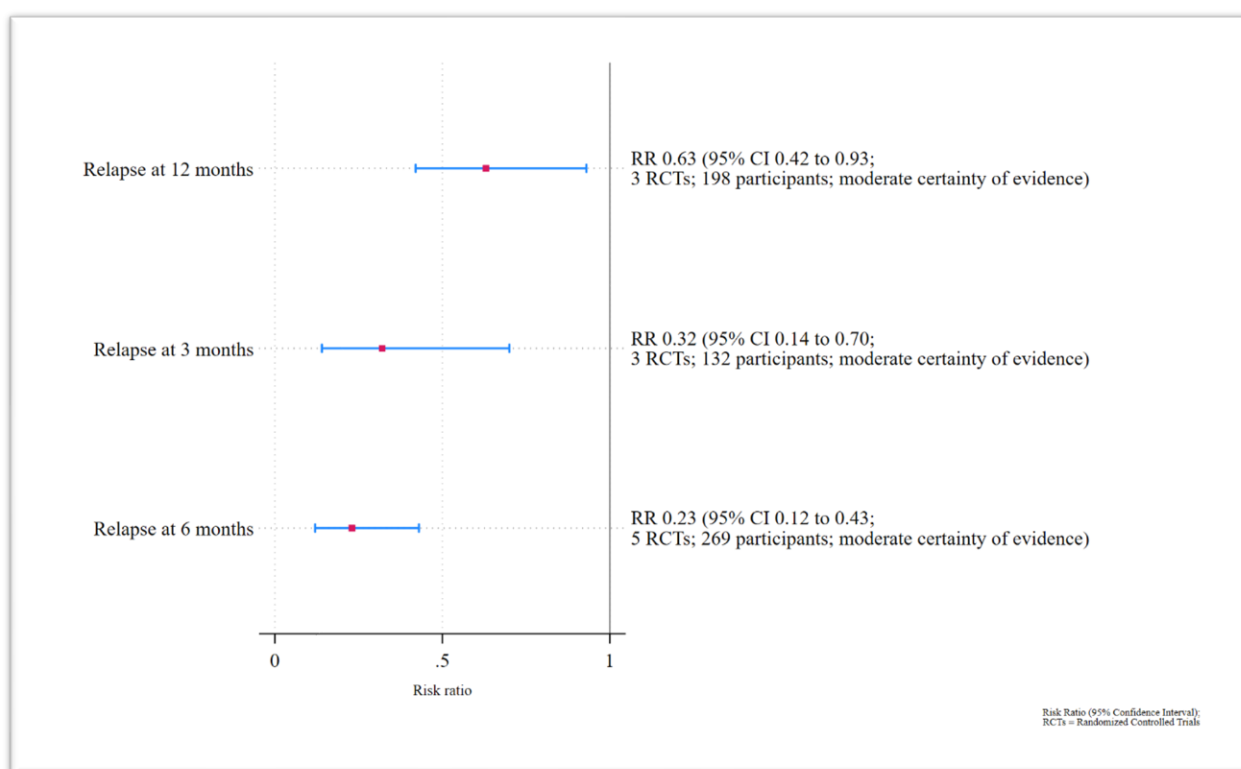
Item do AMSTAR-2	Liu 2019	Larkins 2020
(1) questões de pesquisa e critérios de inclusão das revisões incluindo os componentes do PICO;	Sim	Sim
(2) disponibilidade de um projeto a priori;	Sim	Sim
(3) justificativa para a escolha dos desenhos e estudo incluídos;	Sim	Sim
(4) estratégias de busca;	Sim	Sim
(5) processo de seleção dos estudos com dupla checagem;	Sim	Sim
(6) processo de extração de dados com dupla checagem;	Sim	Sim
(7) lista de estudos excluídos e motivo da exclusão;	Sim	Sim
(8) características dos estudos incluídos;	Sim	Sim
(9) métodos para avaliar o risco de viés dos estudos incluídos;	Sim	Sim
(10) relato das fontes de financiamento dos estudos incluídos;	Sim	Sim
(11) métodos para síntese quantitativa;	Sim	Sim
(12) avaliação do impacto do risco de viés nos resultados das sínteses;	Sim	Sim
(13) consideração do risco de viés na interpretação e discussão dos resultados;	Sim	Sim
(14) discussão e explicações sobre a heterogeneidade;	Sim	Sim
(15) investigação do viés de publicação	Sim	Sim
(16) relato do conflito de interesse dos autores da revisão.	Sim	Sim
Confiança final dos resultados	Alta	Alta

4.4 Efeitos da intervenção e certeza final das evidências

4.4.1 Pacientes sensíveis a corticosteroides

No total, cinco ensaios clínicos randomizados foram analisados q efeitos da intervenção relatados pela revisão sistemática de Larkins 2020. A eficácia da intervenção na taxa de recidiva dos participantes está apresentada na **Figura 1**. Os intervalos de confiança representam os resultados de cada metanálise apresentada pela revisão sistemática.

Figura 1. Efeito da intervenção (resultados da revisão sistemática Larkins 2020) e avaliação da certeza da evidência com base na metodologia GRADE. Comparação: *Rituximabe* vs placebo para pacientes (crianças) com síndrome nefrótica sensível a corticosteroides



A revisão sistemática identificou certeza de evidência moderada de que o uso do rituximabe reduziu de maneira importante a taxa de recidiva da doença em 3, 6 e 12 meses. Em 12 meses, a redução relativa foi de 87% (IC 57% a 88%).

Quanto aos eventos adversos, a revisão apresentou identificou aumento do número de reações moderadas a graves associadas à infusão (RR 5.83; IC 95% = 1.34 a 25.29; 4 RCTs; 252 participantes; baixa certeza da evidência). Os desfechos infecção grave (RR 0.90; IC 95% = 0.26 a 3.15; 3 RCTs; 222 participantes; baixa certeza da evidência) e artropatia (RR

3.92; IC 95% = 0.45 a 33.98; 2 RCTs; 84 participantes; baixa certeza da evidência) tiveram poucos eventos a e estimativa é incerta.

4.4.2 Pacientes resistentes a corticosteroides

A evidência disponível para pacientes resistentes a corticosteroides é muito mais esparsa. De fato, a revisão sistemática de Liu 2019 incluiu apenas um ensaio clínico randomizado com 31 participantes que comparou a adição de rituximabe à ciclosporina + prednisolona comparado à ciclosporina + prednisolona isoladas. De modo geral, todos os desfechos de eficácia e segurança tiveram certeza da evidência muito baixa (**tabela 1**), o que significa que estudos futuros podem mudar substancialmente as evidências.

Tabela 1. Efeito da intervenção (resultados da revisão sistemática Liu 2019) e avaliação da certeza da evidência com base na metodologia GRADE. Comparação: **Rituximabe + ciclosporina + prednisolona vs ciclosporina + prednisolona para pacientes (crianças) com síndrome nefrótica resistente a corticosteroides**

Desfecho avaliado	Efeito da intervenção
Remissão completa em resistência a corticosteroides	RR 0.94 (IC 95% = 0.22 a 3.94); um ECR; 15 participantes; certeza da evidência muito baixa
Eventos adversos graves: broncoespasmos/descontinuação do tratamento	RR 2.82 (IC 95% = 0.12 a 64.39); um ECR; 31 participantes; certeza da evidência muito baixa
Eventos adversos graves: hipotensão	RR 2.82 (IC 95% = 0.12 a 64.39); um ECR; 31 participantes; certeza da evidência muito baixa

ECR = Ensaio Clínico randomizado; IC = Intervalo de Confiança; RR = Risco relativo.

5) Discussão

5.1 Síntese dos achados

Esta síntese de evidências incluiu duas revisões sistemáticas Cochrane de alta qualidade que avaliaram o efeito do rituximabe em crianças com síndrome nefrótica.

Os resultados indicam que a utilização do rituximabe pode aumentar a probabilidade de remissão da doença em 3, 6 e 9 meses (**Figura 1**) em pacientes sensíveis a corticosteroides. A certeza da evidência foi considerada moderada [Larkins 2020].

Quanto a segurança, foi identificado aumento do número de reações moderadas a grave associadas à infusão (evidência de baixa certeza). Um resultado com baixa certeza da evidência significa que estudos futuros ainda podem mudar substancialmente a conclusão da revisão sistemática [Djulgovic 2022].

As evidências para pacientes resistentes a corticosteroides são mais esparsas e incertas e foram consideradas como tendo muito baixa certeza da evidência.

5.2 Avaliação de agências de tecnologias em saúde

(a) National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

O NICE não possui avaliação da tecnologia para a indicação de interesse.

(b) Comissão Nacional De Incorporação De Tecnologias No Sus (Conitec)

A Conitec não possui avaliação da tecnologia para a indicação de interesse.

5.3 Limitações desta síntese

Esta síntese possui as limitações decorrentes do conjunto de evidências disponíveis na literatura. Muitos ensaios clínicos possuem população heterogênea e limitações metodológicas, principalmente na população resistente a corticosteroides.

Ressalta-se que a maior parte dos estudos possuem financiamento das indústrias fabricantes / detentoras de registro do rituximabe.

6) Conclusão

Com base em resultado de duas revisões Cochrane com alta qualidade metodológica, esta síntese de evidências identificou que:

- em pacientes com **síndrome nefrótica sensível a corticosteroides**, a utilização de rituximabe provavelmente reduz de maneira importante a taxa de recidiva da doença em 3, 6 e 12 meses. A utilização do rituximabe pode estar associado a um aumento esperado nos eventos adversos relacionados à infusão, infecção e artropatia.
- em pacientes com **síndrome nefrótica resistentes a corticosteroides**, as evidências possuem muito baixa certeza e são incertas. Estudos futuros podem mudar substancialmente qualquer estimativa de efeito de segurança e eficácia.

O NICE e a Conitec não avaliaram o rituximabe para pacientes com síndrome nefrótica.

7) Referências

Djulbegovic B, Ahmed MM, Hozo I, Koletsi D, Hemkens L, Price A, Riera R, Nadanovsky P, Dos Santos APP, Melo D, Pathak R, Pacheco RL, Fontes LE, Miranda E, Nunan D. High quality (certainty) evidence changes less often than low-quality evidence, but the magnitude of effect size does not systematically differ between studies with low versus high-quality evidence. *J Eval Clin Pract*. 2022 Jan 28. doi: 10.1111/jep.13657.

Feinberg J, Nielsen EE, Greenhalgh J, Hounscome J, Sethi NJ, Safi S, Gluud C, Jakobsen JC. Drug-eluting stents versus bare-metal stents for acute coronary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Aug 23;8(8):CD012481. doi: 10.1002/14651858.CD012481.pub2.

Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2018]. The Cochrane Collaboration, 2018. Disponível em: www.handbook.cochrane.org. [Acessado em 30 de setembro de 2020],

Larkins NG, Liu ID, Willis NS, Craig JC, Hodson EM. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Apr 16;4(4):CD002290. doi: 10.1002/14651858.CD002290.pub5. PMID: 32297308; PMCID: PMC7160055.

Liu ID, Willis NS, Craig JC, Hodson EM. Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Nov 21;2019(11):CD003594. doi: 10.1002/14651858.CD003594.pub6. PMID: 31749142; PMCID: PMC6868353.

Ministério da Saúde do Brasil. DIRETRIZES METODOLÓGICAS Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Diretrizes/Diretrizes_metodologicas_ptc.pdf.

Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec 5;5(1):210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4.

Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that

include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008. doi: 10.1136/bmj.j4008.

Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of intervention; BMJ 2016;355:i4919. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i4919>.

Suplemento 1. Estratégia de busca para cada base dados (30/05/2023)

Base de dados	Estratégia de busca	Hits
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Rituximab] explode all trees #2 (Rituximab) OR (CD20 Antibody, Rituximab) OR (Rituximab CD20 Antibody) OR (Mabthera) OR "IDEC-C2B8 Antibody" OR "IDEC C2B8 Antibody" OR "IDEC-C2B8" OR "IDEC C2B8" OR "GP2013" OR (Rituxan) #3 #1 OR #2 #3 in Cochrane reviews	94
Embase	#1 'Rituximab'/exp OR (Rituximab) OR (CD20 Antibody, Rituximab) OR (Rituximab CD20 Antibody) OR (Mabthera) OR "IDEC-C2B8 Antibody" OR "IDEC C2B8 Antibody" OR "IDEC-C2B8" OR "IDEC C2B8" OR "GP2013" OR (Rituxan) #2 'Nephrotic Syndrome'/exp OR (Nephrotic Syndrome) OR (Nephrotic Syndromes) OR (Syndrome, Nephrotic) OR (Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome) OR (Nephrotic Syndrome, Steroid-Dependent) OR (Steroid Dependent Nephrotic Syndrome) OR (Steroid-Dependent Nephrotic Syndromes) OR (Childhood Idiopathic Nephrotic Syndrome) OR (Pediatric Idiopathic Nephrotic Syndrome) OR (Multi-Drug Resistant Nephrotic Syndrome) OR (Multi Drug Resistant Nephrotic Syndrome) OR (Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome) OR (Nephrotic Syndrome, Steroid-Sensitive) OR (Steroid Sensitive Nephrotic Syndrome) OR (Steroid-Sensitive Nephrotic Syndromes) OR (Syndrome, Steroid-Sensitive Nephrotic) OR (Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome) OR (Nephrotic Syndrome, Steroid-Resistant) OR (Steroid Resistant Nephrotic Syndrome) OR (Steroid-Resistant Nephrotic Syndromes) OR (Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome) #3 ('systematic review' OR 'meta-analysis') AND [review]/lim OR 'meta analysis'/exp OR 'meta analysis' OR 'systematic review'/exp OR 'systematic review' OR 'systematic review (topic)/exp OR 'systematic review (topic)' OR 'meta analysis (topic)/exp OR 'meta analysis (topic)' OR 'biomedical technology	105

	assessment'/exp OR 'biomedical technology assessment' OR 'network meta-analysis'/exp OR 'network meta-analysis' OR ((systematic* NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab,kw) OR ((methodologic* NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab,kw) OR ((quantitative NEAR/3 (review* OR overview* OR syntheses*)):ti,ab,kw) OR ((research NEAR/3 (integrati* OR overview*)):ti,ab,kw) OR ((integrative NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab,kw) OR ((collaborative NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab,kw) OR ((pool* NEAR/3 analy*)):ti,ab,kw) OR 'data syntheses':ti,ab,kw OR 'data extraction':ti,ab,kw OR 'data abstraction':ti,ab,kw OR 'handsearch':ti,ab,kw OR 'hand search':ti,ab,kw OR 'mantel haenszel':ti,ab,kw OR 'peto':ti,ab,kw OR 'der simonian':ti,ab,kw OR 'dersimonian':ti,ab,kw OR 'fixed effect':ti,ab,kw OR 'latin square':ti,ab,kw OR 'met analy':ti,ab,kw OR 'metanaly':ti,ab,kw OR 'technology assessment':ti,ab,kw OR 'hta':ti,ab,kw OR 'htas':ti,ab,kw OR 'technology overview':ti,ab,kw OR 'technology appraisal':ti,ab,kw OR 'meta regression':ti,ab,kw OR 'metaregression':ti,ab,kw OR 'meta-analy':ti,ab,kw,ok OR 'metaanaly':ti,ab,kw,ok OR 'systematic review':ti,ab,kw,ok OR 'biomedical technology assessment':ti,ab,kw,ok OR 'bio-medical technology assessment':ti,ab,kw,ok OR medline:ti,ab,ok OR cochrane:ti,ab,ok OR pubmed:ti,ab,ok OR medlars:ti,ab,ok OR embase:ti,ab,ok OR cinahl:ti,ab,ok OR cochrane OR 'health near/2 technology assessment' OR 'evidence report' OR ((comparative NEAR/3 (efficacy OR effectiveness)):ti,ab,kw,ok) OR 'outcomes research':ti,ab,kw,ok OR 'relative effectiveness':ti,ab,kw,ok OR (((('indirect' OR 'indirect treatment' OR 'mixed-treatment' OR 'bayesian') NEAR/3 comparison*)):ti,ab,kw,ok) OR 'meta-analysis'/dm OR 'systematic review'/dm OR ((multi* NEAR/3 treatment NEAR/3 comparison*)):ti,ab,kw,ok) OR ((mixed NEAR/3 treatment NEAR/3 ('meta analy*' OR metaanaly*)):ti,ab,kw,ok) OR (umbrella:ti,ab,kw,ok AND review*:ti,ab,kw,ok) OR ((multi* NEAR/2 paramet* NEAR/2 evidence NEAR/2 synthesis):ti,ab,kw,ok) OR ((multiparamet* NEAR/2 evidence NEAR/2 synthesis):ti,ab,kw,ok) OR (('multi paramet*' NEAR/2 evidence NEAR/2 synthesis):ti,ab,kw,ok) #4 #1 AND #2 AND #3 #5 #4 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	
MEDLINE	#1 "Rituximab"[Mesh] OR (Rituximab) OR (CD20 Antibody, Rituximab) OR (Rituximab CD20 Antibody) OR (Mabthera) OR "IDEC-C2B8 Antibody" OR "IDEC C2B8 Antibody" OR "IDEC-C2B8" OR "IDEC C2B8" OR "GP2013" OR (Rituxan) #2 "Nephrotic Syndrome"[Mesh] OR (Nephrotic Syndrome) OR (Nephrotic Syndromes) OR (Syndrome, Nephrotic) OR (Steroid-Dependent Nephrotic	27

	Syndrome) OR (Nephrotic Syndrome, Steroid-Dependent) OR (Steroid Dependent Nephrotic Syndrome) OR (Steroid-Dependent Nephrotic Syndromes) OR (Childhood Idiopathic Nephrotic Syndrome) OR (Pediatric Idiopathic Nephrotic Syndrome) OR (Multi-Drug Resistant Nephrotic Syndrome) OR (Multi Drug Resistant Nephrotic Syndrome) OR (Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome) OR (Nephrotic Syndrome, Steroid-Sensitive) OR (Steroid Sensitive Nephrotic Syndrome) OR (Steroid-Sensitive Nephrotic Syndromes) OR (Syndrome, Steroid-Sensitive Nephrotic) OR (Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome) OR (Nephrotic Syndrome, Steroid-Resistant) OR (Steroid Resistant Nephrotic Syndrome) OR (Steroid-Resistant Nephrotic Syndromes) OR (Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome) #3 (((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset]) OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt] #4 #1 AND #2 AND #3	
--	--	--