

SÍNDROME NEFRÓTICA PRIMÁRIA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Portaria SAS/MS nº 459, de 21 de maio de 2012.



1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foram efetuadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed e Embase até 13/03/2012.

Na base de dados Medline/Pubmed, utilizando-se os termos *Primary Nephrotic Syndrome AND Drug Therapy* e restringindo-se para artigos em humanos, foram obtidos 454 artigos. Em busca adicional, utilizando-se a mesma estratégia, mas limitando-se pelo tipo de artigo - “*Clinical Trial*”, “*Meta-Analysis*”, “*Practice Guideline*” e “*Randomized Controlled Trial*” - foram encontrados 76 artigos.

Na base de dados Embase, utilizando-se os termos “*Nephrotic Syndrome*”/exp e “*Drug Therapy*”/exp e restringindo-se para artigos em humanos dos tipos ensaio clínico, ensaio clínico randomizado, meta-análise e revisão sistemática, sem limite de data, foram localizados e revisados 190 artigos.

Os artigos provenientes das buscas foram analisados individualmente. As revisões, consensos ou ensaios clínicos sobre o tema foram selecionados para a elaboração do protocolo. Além disso, foram incluídos artigos não indexados.

Foram também utilizados livros-textos de Nefrologia Pediátrica e o *UpToDate*, versão 20.2, disponível no site www.uptodateonline.com.

2 INTRODUÇÃO

A síndrome nefrótica (SN) é caracterizada por proteinúria maciça, hipoalbuminemia, edema e hiperlipidemia e ocorre pelo aumento da permeabilidade da membrana basal glomerular. Pode ser dividida em secundária, quando causada por alguma outra doença, ou idiopática. Em crianças, a síndrome nefrótica primária ou idiopática (SNI) representa 90% dos casos diagnosticados antes dos 10 anos de idade e 50% dos que se apresentam após essa idade. Apesar de menos frequente, a avaliação inicial deve afastar a presença de causas secundárias, como doenças sistêmicas, infecções, neoplasias e uso de medicamentos (1).

Histologicamente, a SNI revela apagamento difuso dos podócitos à microscopia eletrônica e alterações mínimas à microscopia ótica, sendo então diferenciada em síndrome nefrótica por lesões mínimas (SNLM) ou glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) (2).

Até 1940, a taxa de mortalidade de crianças com SN era cerca de 40%, principalmente devido à ocorrência de infecções, mas foi significativamente reduzida com a introdução do tratamento com glicocorticoides e antibióticos. O prognóstico a longo prazo tem melhor correlação com a resposta à terapia com corticosteroide do que com os achados histológicos. Os pacientes que respondem à terapia com glicocorticoide têm excelente prognóstico e raramente evoluem para insuficiência renal (3).

Os pacientes com SN podem ser definidos por sua resposta à terapia inicial em sensíveis (SNSC) ou resistentes ao corticosteroide (SNRC). Entre os sensíveis, a maior parte apresenta SNLM, embora GESF possa ocorrer. Entre os resistentes, a maioria apresenta GESF, e a minoria, SNLM (4,5). Os que não respondem ao curso inicial de glicocorticoide devem ser submetidos à biópsia renal para determinar o diagnóstico histológico e orientar novas escolhas terapêuticas.

Dados epidemiológicos mostram que a incidência anual de SN é estimada em 2-7 novos casos por

Consultores: Renato George Eick, Viviane de Barros Bittencourt, Paulo Dornelles Picon, Bárbara Corrêa Krug, Candice Beatriz Treter Gonçalves, Karine Medeiros Amaral, Heber Dobis Bernarde, Ricardo de March Ronsoni e Roberto Eduardo Schneiders

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Rodrigo Fernandes Alexandre

Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

100.000 crianças e a prevalência é de 16 casos por 100.000 crianças. O pico de apresentação da SN é aos 2 anos de idade e 70%-80% dos casos ocorrem em crianças com menos de 6 anos (6,7).

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À 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

4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de SNI em crianças e adolescentes é baseado nos seguintes critérios clínicos e laboratoriais. O paciente deverá apresentar todos os critérios abaixo:

- edema; e
- proteinúria nefrótica – proteinúria acima de 50 mg/kg/dia ou acima de 40 mg/m²/h ou acima de 3,5 g/24 h/1,73 m² ou índice proteinúria/creatininúria (IPC) acima de 2,0; e
- hipoalbuminemia – albumina sérica abaixo de 2,5 g/dl; e
- hiperlipidemia (colesterol total igual ou acima de 240 mg/dL ou triglicerídios igual ou acima 200 mg/dL.
- Além destes critérios, causas secundárias devem ser afastadas e, para isso, as sorologias para doenças infecciosas (HBsAg, anti-HCV e anti-HIV) e o fator antinuclear (FAN) devem ser negativos. Também deve ser excluído o uso de medicamentos (por exemplo, anti-inflamatórios não esteroides, ouro, penicilamina e captopril).
- A biópsia renal está indicada nos seguintes casos (8):
- em pacientes com hematúria macrosscópica ou hipertensão sustentada, ou complemento sérico diminuído;
- em pacientes com SNRC, isto é, com ausência de resposta a prednisona oral por 8 semanas ou a prednisona oral por 4 semanas mais pulsoterapia com metilprednisona intravenosa (3 a 6 pulsos em dias alternados);
- em pacientes com menos de 1 ano de idade, nos quais a incidência de SN congênita com lesão histológica de tipo finlandês e esclerose mesangial difusa predomina. Pacientes com estes achados não respondem a nenhuma terapia;
- em pacientes com mais de 8 anos, quando a possibilidade de SNLM é menor, podendo-se optar pelo tratamento inicial para avaliar sensibilidade ao corticosteroide ou biopsiá-los já inicialmente. Adolescentes devem ser biopsiados precocemente, já que a possibilidade de outro diagnóstico que não SNLM aumenta com a idade.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial de SNI com até 18 anos de idade. O estudo histológico somente será um critério de inclusão nos pacientes cuja biópsia renal está indicada, conforme especificado no item 4.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes que apresentarem SN associada às causas secundárias abaixo relacionadas. O tratamento destas condições não está previsto por este Protocolo. Estes pacientes devem ser encaminhados para respectivos serviços especializados:

- doenças infecciosas - hepatite C, hepatite B e HIV;
- doenças sistêmicas - púrpura de Henoch-Schönlein, lúpus eritematoso sistêmico, diabetes melito de longa evolução (com mais de 5 anos de evolução, em que a proteinúria pode ser causada pela doença de base) e sarcoidose;
- tumores - leucemia e linfoma.

- intolerância, hipersensibilidade ou contra-indicação ao de medicamento preconizado neste Protocolo.

7 CASOS ESPECIAIS

O tacrolimo somente está indicado nesse protocolo para os pacientes que tenham desenvolvido hipertricose ou hiperplasia gengival associada ao uso de ciclosporina. Os efeitos colaterais deverão ser comprovados mediante avaliação por escrito, respectivamente, de dermatologista ou de dentista ou cirurgião buco-maxilo-facial.

8 TRATAMENTO

Os pacientes são classificados de acordo com a resposta ao tratamento nas seguintes categorias:

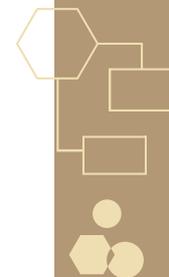
- em remissão completa: exame qualitativo de urina (EQU) com proteína indetectável por mais de 3 dias ou IPC igual ou acima de 0,3;
- em remissão parcial: a presença de qualquer dos itens a seguir: proteinúria entre 0,3 e 3,5g/1,73m²/24h ou IPC acima de 0,3 e abaixo de 2,0 ou redução da proteinúria abaixo de 50% do valor basal;
- com resistência ao glicocorticoide: falência em atingir remissão completa com uso de prednisona por 8 semanas na dose recomendada ou por 4 semanas associada a pulsoterapia com metilprednisolona em 3 doses de 1.000 mg/1,73m² ou 20-30 mg/kg com máximo de 1 g, em dias alternados, em 3 a 6 doses;
- com recidiva: proteinúria acima de 50 mg/kg/dia ou acima de 3,5 g/1,73 m²/24h ou IPC acima de 2,0 após um período de remissão completa;
- com recidivas freqüentes: 2 ou mais recidivas em até 6 meses ou 4 recidivas no período de 1 ano após o término do tratamento;
- com dependência ao corticosteroide: 2 ou mais recidivas durante o uso de glicocorticoide ou em até 14 dias após o término do tratamento;
- com resistência ao corticosteroide (não responsivo inicial): resistência ao glicocorticoide no primeiro episódio;
- com resistência ao corticosteroide (não responsivo tardio)
- resistência ao glicocorticoide em pacientes que previamente responderam ao glicocorticoide.
- Esquemáticamente, o tratamento será dividido em:
 - tratamento inicial (primeiro episódio);
 - síndrome nefrótica sensível ao corticosteroide:
 - a) primeiras recidivas
 - b) recidivas frequentes ou dependência ao corticosteroide.
 - síndrome nefrótica resistente ao corticosteroide;
 - controle dos sintomas e prevenção das complicações da síndrome nefrótica.

Tratamento inicial

A terapia com glicocorticoide pode ser iniciada em crianças e adolescentes com alta probabilidade de SNLM, sem confirmação por biópsia renal, já que mais de 90% dos pacientes irão responder à terapia com corticosteroide dentro de 8 semanas (3,6).

O início desta terapia pode ser adiado por até 1 semana, pois a remissão espontânea ocorre em até 5% dos casos (6). SNI é sensível ao corticosteroide na maioria das crianças (3). Aproximadamente 30% dos pacientes tratados não terão nenhuma recidiva e, portanto, estarão curados após o curso inicial da terapia (6). Aproximadamente 10%-20% terão 1 recidiva vários meses após a suspensão do tratamento com glicocorticoide, mas terão menos de 4 recidivas responsivas ao corticosteroide antes que a remissão completa ocorra. No entanto, 30%-40% dos pacientes terão recidivas frequentes, isto é, 2 ou mais recidivas em até 6 meses ou 4 recidivas no período de 1 ano após o término do tratamento (3).

Os pacientes com recidivas frequentes ou dependentes de corticosteroide, muitas vezes, requerem cursos múltiplos ou prolongados de terapia com glicocorticoide e têm risco aumentado de toxicidade. O aumento na duração do curso inicial de glicocorticoide, que inclui períodos de uso diário



e em dias alternados, parece reduzir o risco de recidiva e diminuir a dose cumulativa de corticosteroide (9-12), dado trazido por uma meta-análise que incluiu 12 ensaios clínicos, cujos resultados revelaram o que segue (10).

Na mesma meta-análise, porém estudando 6 ensaios clínicos, o tratamento com prednisona por 3-7 meses reduziu o risco de recidivas 12 e 24 meses pós-terapia quando comparado com um regime de 2 meses de tratamento (RR 0,70; IC95% = 0,58-0,84). Não houve diferença na dose cumulativa de corticosteroide. Na análise conjunta de 4 ensaios com 382 crianças, o risco de recidiva foi menor com 6 versus 3 meses de tratamento (RR 0,57 IC 95% 0,45-0,71). Não houve diferença na dose cumulativa de corticosteroide. A redução do risco de recidiva foi associada a aumento tanto na duração quanto na dose do glicocorticoide (10).

Outra meta-análise de 7 ensaios clínicos controlados, comparando a duração do tratamento inicial com glicocorticoides, mostrou resultados bastante semelhantes, reforçando que seu uso por 3-7 meses reduziu significativamente o risco de recidiva em 12 e 24 meses em relação ao uso por 2 meses (RR 0,73 IC 95% 0,6-0,89), sem aumentar os efeitos adversos. Já a frequência das recidivas não foi influenciada pela duração do tratamento, o que foi demonstrado pela análise de 5 ensaios controlados. Não foi verificada diferença no uso de dose fracionada ou única diária (13).

Resultados similares foram observados em um estudo randomizado controlado a partir do *Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie* (APN), que comparou o tratamento padrão inicial de prednisona (60 mg/m²/dia por 4 semanas seguido de 40 mg/m²/48h por mais 4 semanas) a um regime inicial de 6 semanas de prednisona de 60 mg/m²/dia seguido de 6 semanas de prednisona 40 mg/m²/48h (9). A taxa de recidiva em 12 meses após o término do tratamento foi menor com o curso prolongado da terapia em relação ao tratamento padrão (36% versus 61%).

Além disso, a redução lenta do uso de glicocorticoide para evitar a supressão adrenal pode ser importante para manter a remissão a longo prazo. Um estudo em crianças sugere que a supressão da função adrenal moderada a grave pós-prednisona foi associada a risco aumentado de recidiva (14).

Síndrome nefrótica sensível ao corticosteroide - SNSC

Quase todos os pacientes respondem inicialmente à terapia com glicocorticoide. Após a resposta inicial, a conduta é focada na detecção e terapêutica precoce das recidivas para minimizar as complicações da SN.

Cerca de 40%-50% dos pacientes sensíveis ao corticosteroide que desenvolvem recidivas frequentes ou se tornam dependentes do medicamento apresentam os maiores desafios terapêuticos. Como são tratados com cursos repetidos ou prolongados, acabam sofrendo os efeitos adversos da terapia.

a) Primeiras recidivas

O tratamento mais utilizado é prednisona oral na dose de 60 mg/m²/dia ou 2 mg/kg/dia (dose única diária, pela manhã, máximo de 60 mg/dia). O uso diário do medicamento é recomendado até a proteinúria desaparecer por 3 dias (IPC menor que 0,3). Em seguida, a dose é ajustada para 40 mg/m²/48h ou 1,5 mg/kg/48h, mantida por 30 dias e reduzida gradualmente ao longo de 6-8 semanas.

b) Recidivas frequentes ou dependência ao corticosteroide (SNDC)

Dois diferentes regimes de glicocorticoide têm sido usados para tratar pacientes com recidivas frequentes ou dependentes de corticosteroide.

O *International Study of Kidney Disease in Children* (ISKDC) recomenda uma dose de prednisona de 60 mg/m²/dia (máximo de 60 mg/dia), iniciada quando o paciente apresentar recidiva e mantida até 3 dias após a urina tornar-se livre de proteínas. A dose é reduzida para 40 mg/m²/48h e administrada por 4 semanas (15).

Outra conduta recomenda o tratamento de recidivas com prednisona (60 mg/m²/48h) até o desaparecimento da proteinúria por 3 dias. A dose do medicamento é reduzida até 15-20 mg/m²/48h ou de acordo com o limiar de glicocorticoide do paciente (ou seja, a dose em que a recidiva ocorreu). Este regime é mantido por 12-18 meses com redução gradual no final do tratamento (16).

O primeiro esquema permite uma melhor definição em termos de recidivas, mas está associado a um maior número de ocorrências em razão da menor duração da terapia, resultando em maior dose cumulativa de glicocorticoide. Desta forma, recomenda-se o segundo esquema terapêutico: prednisona (60 mg/m²/48h) até o desaparecimento da proteinúria por 3 dias.

Entretanto, é importante ressaltar, especialmente quando se consideram outros agentes terapêuticos, que quase todos os pacientes com recidivas frequentes apresentam redução progressiva do número de recidivas ao longo do tempo e, geralmente, entram em remissão permanente (16).

Infecções virais são um fator desencadeante documentado para recidiva em crianças com SN responsivo a corticosteroide (17). No tratamento dos pacientes recidivantes frequentes, uma alteração da dose em curto

prazo - diária ao invés de dias alternados - pode reduzir o risco de recidiva. Outros dois estudos mostraram redução do risco de recidiva durante infecções virais quando as doses de manutenção de prednisona foram aumentadas em 5 mg/dia durante 7 dias seguidos ou em 0,5 mg/kg/dia durante 5 dias consecutivos (18,19).

Ciclofosfamida

A ciclofosfamida é um agente alquilante que pode induzir remissões mais duradouras do que prednisona em pacientes com recidivas frequentes ou dependentes de corticosteroides (20-23).

Uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados comparou a eficácia de agentes alquilantes com prednisona isoladamente na manutenção da remissão em crianças com SNSC. Em 3 ensaios de 102 pacientes, ciclofosfamida oral em comparação com prednisona reduziu o risco de recidiva em 6-12 meses (RR 0,44 IC 95% 0,26-0,73) (23).

Dados da literatura sugerem que a terapia com ciclofosfamida aumenta a remissão sustentada nos pacientes com recidivas frequentes ou dependentes de corticosteroide em 67%-93% em 1 ano, em 36%-66% em 5 anos e em aproximadamente 25% em 10 anos (6,20,24).

A resposta a ciclofosfamida é maior nos pacientes com recidivas frequentes do que nos dependentes de corticosteroide. Setenta por cento daqueles com recidivas frequentes tiveram remissão prolongada após um curso de ciclofosfamida oral por 8 semanas enquanto a remissão ocorreu em apenas 30% dos dependentes de corticosteroide (25).

Em um seguimento de longo prazo (tempo médio de 6 anos) de 93 pacientes dependentes de corticosteroide com SNLM, comprovada por biópsia, apenas 35% permaneceram em remissão sustentada após um curso de ciclofosfamida, 30% tiveram mais de 5 recidivas e 20% tiveram 5 ou menos. Em 13% o seguimento foi perdido (26).

O efeito da ciclofosfamida pode depender da duração do tratamento, especialmente em crianças dependentes de corticosteroide. Isto foi demonstrado em um estudo alemão, no qual 18 crianças receberam um curso de 12 semanas de ciclofosfamida oral (2 mg/kg/dia) (27). Em comparação com controles históricos tratados por 8 semanas, um número maior de pacientes tratados por 12 semanas estava em remissão após 2 anos (67% versus 30%). No entanto, outros estudos não encontraram diferenças no tempo de remissão entre cursos de 8 ou 12 semanas (23,28,29).

Não está claro se a ciclofosfamida intravenosa é tão eficaz quanto ciclofosfamida oral na manutenção da remissão. Um estudo relatou que ciclofosfamida intravenosa não foi eficaz na prevenção de recidiva em pacientes dependentes de corticosteroides (29). Em contraste, um estudo randomizado de 47 pacientes concluiu que o risco de recidiva em 6 meses foi menor com ciclofosfamida intravenosa (6 doses mensais) do que com um curso de 12 semanas de ciclofosfamida oral, embora este benefício não tenha persistido durante os 2 anos de seguimento (30).

Em pacientes com sinais de toxicidade pelo uso de corticosteroide, um curso de 12 semanas de ciclofosfamida oral na dose de 2 mg/kg/dia é indicado, por ter menos risco de efeitos adversos e facilidade de administração.

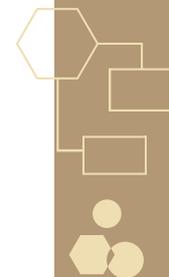
Estudos adicionais são necessários para esclarecer se há um papel para ciclofosfamida intravenosa em crianças com SN, razão por que não está sendo indicada neste protocolo.

Ciclosporina

A ciclosporina é eficaz em induzir ou manter a remissão em pacientes com recidivas frequentes ou dependentes de corticosteroides (31-37). Hipercolesterolemia pode inibir a eficácia do medicamento, requerendo doses mais elevadas para atingir resultados semelhantes (38,39).

Um estudo prospectivo multicêntrico realizado no Japão comparou a eficácia de dois regimes de ciclosporina após os pacientes terem sido tratados por 6 meses com nível sanguíneo de vale de 80-100 ng/ml. O nível terapêutico desejado até a próxima dose é estabelecido pelo chamado "nível de vale", quando o sangue para dosagem do medicamento é coletado 1 hora antes de o paciente ingerir a próxima dose. O grupo A recebeu uma dose suficiente para manter o nível sérico (vale) de 60-80 ng/ml enquanto o grupo B recebeu uma dose fixa de 2,5 mg/kg/dia. Após 2 anos, o número de pacientes em remissão sustentada foi significativamente maior no grupo A (40).

Uma revisão da literatura, que incluiu 129 crianças, demonstrou que ciclosporina induziu ou



manteve a remissão em 85% dos pacientes, permitindo assim a retirada de prednisona (33). A dose recomendada é de 150 mg/m²/dia ou 6 mg/kg/dia divididos em 2 tomadas. A dose deve ser ajustada para manter níveis sanguíneos entre 100-200 ng/ml. Via de regra, recomenda-se pelo uso de inicial de ciclofosfamida em pacientes com recidivas freqüentes e corticodependentes, uma vez que este medicamento, quando há boa resposta, possibilita a suspensão completa do corticoide e a manutenção da remissão sem uso de corticoide. No entanto, apenas uma parte dos pacientes respondem a este medicamento e esta resposta muitas vezes não é mantida a longo prazo. A ciclosporina é reservada para os pacientes que não responderam à ciclofosfamida.

A remissão induzida por ciclosporina, entretanto, não é duradoura e a maioria dos pacientes terá uma recidiva dentro dos primeiros meses após a interrupção do tratamento (32). Assim, seu uso pode ser necessário durante longos períodos, expondo os pacientes a uma potencial nefrotoxicidade. Os níveis séricos de creatinina devem ser monitorados regularmente. Biópsias de rim seriadas demonstraram o aparecimento de lesões histológicas decorrentes da nefrotoxicidade sem evidências clínicas de comprometimento da função renal. Assim, alguns autores sugerem biopsiar pacientes assintomáticos após 18 meses de tratamento, independentemente da elevação da creatinina sérica, para afastar lesões causadas pelo uso prolongado do medicamento (35). A tendência atual é biopsiar cada vez menos. Biópsias de monitoramento justificam-se apenas se o paciente vem apresentando aumentos de creatinina não responsivos à redução da dose de ciclosporina.

Pacientes que recidivam após a retirada de ciclosporina frequentemente respondem mal a um segundo ou terceiro curso de tratamento. O uso de uma baixa dose de prednisona em dias alternados, em combinação com ciclosporina pode ser uma melhor opção para estes pacientes.

Outros medicamentos

O micofenolato de mofetila (MMF) é um inibidor da purina sintetase, que inibe a síntese de linfócitos T e B. Trata-se de um agente imunomodulador. Sua utilização em glomerulopatias é relativamente recente. Na Síndrome Nefrótica Dependente de corticosteroide (SNDC) e na SN de recidivas frequentes, MMF tem sido empregado em associação com doses decrescentes de prednisona, por 12-24 meses. Vem sendo indicado em caso de reações adversas a ciclosporina, como nefrotoxicidade, hipertricose ou hiperplasia gengival, julgadas deletérias à adesão terapêutica de pacientes ciclosporinossensíveis. Dados limitados sugerem que MMF pode prolongar o tempo de remissão em crianças com SNI, no entanto, na maioria dos casos, ocorrem recidivas após a interrupção do tratamento em pacientes dependentes de corticosteroides (41-45).

Um estudo aberto, prospectivo e multicêntrico avaliou 33 pacientes com recidivas frequentes que, enquanto em remissão, receberam MMF na dose de 600 mg/m²/dia (dose máxima de 1 g) por 6 meses e tiveram redução gradual da dose de prednisona (em dias alternados) durante as primeiras 16 semanas do estudo (43). Um paciente recidivou 2 dias após o início do tratamento. Dos 32 pacientes que completaram o estudo, 24 permaneceram em remissão durante os 6 meses de tratamento com MMF, 16 recidivaram quando MMF foi interrompido e 8 permaneceram em remissão por 18-30 meses após a descontinuação do medicamento.

Em um pequeno estudo randomizado comparando MMF (1.200 mg/m²/dia) com ciclosporina (4-5 mg/kg/dia), a remissão completa e sustentada foi atingida em 7 dos 12 pacientes que receberam MMF e em 11 dos 12 pacientes tratados com ciclosporina, sugerindo que ciclosporina é mais eficaz do que MMF (46). Embora o MMF tenha demonstrado menor incidência de efeitos adversos (47), mais estudos clínicos controlados são necessários para determinar se existe um papel para o uso de MMF no tratamento de crianças e adolescentes dependentes de corticosteroides, razão por que não está indicado neste protocolo.

Nos últimos anos, o anticorpo monoclonal anti-CD20 rituximabe (RTX) tem sido estudado como terapia de resgate em pacientes com SNDC persistente. A eficácia e a segurança do RTX para este fim foram avaliadas em um estudo prospectivo multicêntrico e em uma série de casos (48,49).

Em um estudo francês, RTX foi administrado após remissão da proteinúria em 15 dos 22 pacientes e na vigência de proteinúria nos restantes. A duração média da doença previamente ao uso de RTX foi de 11 anos. O medicamento foi eficaz nos pacientes que o receberam na vigência de proteinúria negativa e em 3 dos 7 pacientes aos quais foi administrado na vigência de proteinúria nefrótica (47). Apesar de a SNDC persistente poder ser controlada após indução com uma dose do medicamento, há relatos tanto de evolução bem-sucedida a longo prazo, como da necessidade de outras doses para controle de recidiva da doença que, em geral, ocorre após recuperação da contagem de células CD20 (49,50).

Em um estudo clínico controlado, 54 crianças com SNDC em uso de inibidores de calcineurina foram

randomizadas para manter a terapia com as doses usuais de inibidor de calcineurina e corticosteroide ou adicionar RTX a um esquema de dose baixa destes imunossupressores. Ao fim de 3 meses, a taxa de recorrência foi de 18,5% no grupo que usou RTX e de 48,1% no grupo que manteve o tratamento padrão ($p = 0,029$). A probabilidade de estar sem medicamento em 3 meses foi de 62,9% e de 3,7% respectivamente e metade dos pacientes que receberam RTX permaneciam em remissão sustentada e livres de medicamento ao fim de 9 meses (51). O pouco tempo de seguimento limita a interpretação dos dados desse estudo, aguardam-se estudos mais consistentes sobre sua utilização em crianças e adolescentes nefróticos dependentes de corticosteroides, não podendo ser indicado neste protocolo (52-58).

O tacrolimo (TAC) é um inibidor da calcineurina largamente utilizado na prevenção da rejeição aguda no transplante de órgãos. Trata-se de um antibiótico macrolídeo, que inibe a ativação de um fator de transcrição essencial para a produção de citocinas pelo linfócito CD4, resultando em diminuição de produção de interleucina-2 (IL-2) e interferon-gama.

Em um estudo retrospectivo de 10 crianças com SNDC, a comparação de períodos de tratamento com ciclosporina e com TAC em relação ao número de recidivas, dose cumulativa de prednisona, perda de ritmo de filtração glomerular e hipertensão arterial não apresentou diferença significativa (59).

Na SNDC, a única indicação do TAC seria frente a uma reação adversa a ciclosporina, como hipertricose ou hiperplasia gengival, cuja magnitude interfira na adesão do paciente ao tratamento, ou ofereça complicações odontológicas significativas, como gengivite recorrente de difícil tratamento. (Ver o item 7 - Casos Especiais).

Outro fármaco eventualmente utilizado na SNDC é o levamisol, sendo, contudo, necessário usá-lo por longo período. Seu efeito não é sustentado isoladamente (55). Levamisol tem sido empregado como agente poupador de corticosteroide em pacientes com SNDC. A *British Association for Paediatric Nephrology* realizou um estudo multicêntrico no qual 61 crianças receberam levamisol (2,5 mg/kg em dias alternados até a dose máxima de 150 mg) ou placebo. Quatorze pacientes do grupo do levamisol e apenas 4 do grupo controle ainda estavam em remissão 4 meses após a suspensão do corticosteroide. Entretanto, a maioria dos pacientes teve recidiva após a suspensão do tratamento (60,61). Não se recomenda, portanto, o uso de levamisol neste Protocolo.

Síndrome nefrótica resistente ao corticosteroide - SNRC

A SNRC é definida pela ausência de resposta ao tratamento inicial com prednisona oral na dose de 60 mg/m²/dia ou 2 mg/kg/dia por 8 semanas ou prednisona durante 4 semanas, seguido de pulsoterapia com metilprednisolona em 3 doses de 1.000 mg/1,73 m² ou 20-30 mg/kg em dias alternados por 3-6 doses. Nestes casos, a biópsia renal está indicada.

O tratamento geralmente é de suporte com uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA), além do uso de fármacos hipolipemiantes, conforme o Protocolo de Dislipidemia, do Ministério da Saúde.

A terapia com corticosteroide deve ser suspensa até que o resultado da biópsia esteja disponível, já que os efeitos adversos são frequentemente intensos, e o tratamento, ineficaz.

Ciclofosfamida

Inexistem dados que demonstrem um efeito benéfico de agentes alquilantes em crianças com SNRC. Remissões parciais ou completas foram relatadas em 20% dos casos após um curso de ciclofosfamida, o que é semelhante à taxa de remissão espontânea em pacientes não tratados ou naqueles que continuam a receber tratamento com corticosteroide isoladamente (6,62,63).

Um estudo randomizado do *International Study of Kidney Disease in Children* (ISKDC) comparou ciclofosfamida mais prednisona versus prednisona isoladamente em pacientes com SNRC e GESF (63). A mesma proporção de crianças nos 2 grupos entrou em remissão por 6 meses.

Portanto, não há evidência que sugira que os agentes alquilantes devam ser indicados no tratamento de crianças com SNRC. Não se recomenda o uso de ciclofosfamida para pacientes com SNRC.

Ciclosporina

A eficácia da ciclosporina na SNRC em crianças tem sido confirmada em vários trabalhos (64-71).



Em um estudo realizado pela Sociedade Francesa de Nefrologia Pediátrica, 65 crianças com SNRC foram tratadas com ciclosporina (150-200 mg/m²/dia) em combinação com prednisona (30 mg/m²/dia durante 1 mês seguida de prednisona oral em dias alternados durante 5 meses). A remissão completa foi observada em 42% das crianças, 48% com SNLM e 30% com GESF. Metade dos pacientes que responderam entraram em remissão no primeiro mês de tratamento. Oito dos 27 respondedores tornaram-se sensíveis ao corticosteroide quando recidivaram posteriormente. Em 17 pacientes, a remissão completa e parcial durou de 5 meses a 3 anos. Nenhum dos respondedores evoluiu para insuficiência renal terminal e apenas 2 persistiram com SN. Complicações ocorreram em 12 dos 31 respondedores e em 15 dos 34 não respondedores. Entre os pacientes com má evolução, a maioria apresentava GESF (64).

Em um pequeno estudo, ciclosporina foi mais eficaz do que ciclofosfamida na indução de uma remissão parcial em crianças com SNRC (70).

Em outro estudo, 15 crianças com SNRC foram tratadas com doses moderadas de ciclosporina (dose média de 6,3 mg/kg/dia) mais prednisona. A dose de ciclosporina foi ajustada para manter o nível sanguíneo (vale) entre 70-120 ng/mL. Treze pacientes entraram em remissão após uma duração média de tratamento de 2 meses (65).

Em um estudo randomizado, o uso de ciclosporina foi comparado com a terapia de suporte. Dos 22 pacientes tratados com ciclosporina, 7 entraram em remissão completa e 6 em remissão parcial após 6 meses; em comparação, nenhum paciente entre aqueles não tratados entrou em remissão completa e remissão parcial ocorreu em apenas 3 de 19 pacientes (67).

Em um estudo retrospectivo de 25 crianças com GESF tratadas com ciclosporina (150 mg/m²/dia) em combinação com metilprednisolona intravenosa em pulsos (300-1.000 mg/m²/dia durante 3-8 dias) seguidos de prednisona oral (40 mg/m²/dia após o término da pulsoterapia), observou-se taxa de remissão completa e parcial de 84% em comparação com 64% nas 27 crianças com GESF tratadas com ciclosporina mais prednisona oral (40 mg/m² a cada 2 dias). Todos os 14 pacientes com SNLM incluídos nesse estudo entraram em remissão, independentemente do regime adotado (71).

Um estudo sugeriu que ciclosporina pode reduzir o risco de progressão para insuficiência renal nestes pacientes. Em um período de 5 anos, a taxa de progressão para insuficiência renal terminal foi de 24% nos tratados com ciclosporina em comparação com 78% nos controles históricos com GESF que não responderam a ciclofosfamida (69).

Outros medicamentos

O tacrolimo foi estudado por Loeffler e colaboradores (72) em estudo retrospectivo de 16 crianças com SNRC. Ocorreu remissão completa ou parcial em 81% e em 13% dos casos respectivamente, alguns deles após falha terapêutica da ciclosporina. Subsequentemente, Bhimma e colaboradores (73), em estudo prospectivo de 20 crianças com SNRC por GESF, observaram que a introdução de TAC e prednisona em dose baixa por 12 meses induziu remissão parcial ou completa, respectivamente, em 45% e 40% dos casos. Após a suspensão do medicamento, a maior parte dos pacientes teve recidiva da SN.

Gulati e colaboradores (74) avaliaram prospectivamente a eficácia de TAC em 22 crianças consecutivas com SNRC. Prednisona foi utilizada conjuntamente em todos os casos. Nove pacientes apresentaram biópsia renal compatível com lesões glomerulares mínimas, 11 com GESF e 2 com proliferação mesangial. TAC foi descontinuado em 3 pacientes por efeitos adversos. Das 19 crianças remanescentes, remissão completa ocorreu em 16, remissão parcial em 2 e houve 1 falha terapêutica. Em um pequeno ensaio clínico no qual TAC foi comparado com ciclosporina em pacientes com SNRC, as taxas de remissão completa e parcial entre os dois agentes foram semelhantes após 6 e 12 meses, no entanto foi demonstrado um risco de recorrência significativamente menor nos pacientes que usaram tacrolimo. Todos os pacientes foram tratados com enalapril e prednisona em dias alternados (75).

São frágeis os estudos para a utilização de TAC como medicamento imunossupressor acessório na SNRC após falha terapêutica. No entanto, em vista da ampla disponibilidade da ciclosporina e de resposta semelhante à obtida com TAC, opta-se pela recomendação do TAC neste Protocolo somente em casos de pacientes que tenham desenvolvido hipertricose ou hiperplasia gengival associada ao uso de ciclosporina (conforme especificado no item 7 Casos Especiais).

Inexistem dados convincentes que demonstrem benefício da administração do MMF em pacientes com SNRC, como demonstrado em trabalhos de pequeno porte descritos abaixo.

Em um estudo de 5 pacientes com SNRC, apenas 1 deles atingiu remissão completa após a administração do MMF (76). Em outro, com 18 adultos com SNRC, houve redução na proteinúria nos 8 pacientes que foram

aleatoriamente designados para MMF em comparação com placebo. No entanto, a remissão completa não foi atingida em nenhum paciente (77).

A utilização de MMF em conjunto com prednisona em pacientes com SNRC e GESF demonstrou possibilidade de remissão parcial em menos de 50% dos casos (77). A possibilidade de remissão completa com este agente na SNRC é rara. Um estudo prospectivo, organizado pelo *National Institute of Health* (NIH), comparando a combinação de pulsoterapia com metilprednisolona mais ciclosporina com MMF, está em andamento e talvez possa esclarecer se existe um papel para o uso de MMF no tratamento de pacientes com SNRC. Até então, não há evidências suficientes que suportem sua recomendação neste protocolo.

O benefício de RTX em pacientes com SNRC foi avaliado em um número muito limitado de pacientes (78-80). Na primeira série de 2 casos, uma dose inicial de RTX (375 mg/m²) induziu remissão completa no primeiro e remissão parcial no segundo paciente. O segundo paciente atingiu a remissão completa 5 meses após a segunda dose (79). Na segunda série de casos, 5 crianças com SNRC (3 com resistência inicial e 2 com resistência tardia) receberam 4 doses semanais do medicamento. Quatro obtiveram remissão completa e 1 obteve remissão parcial. A remissão completa foi persistente em 3 pacientes (80). No entanto, também há relatos de pacientes que não responderam ao RTX, não podendo ser indicado neste protocolo para crianças e adolescentes com SNRC.

Pacientes que não respondem ao tratamento e mantêm proteinúria maciça e hipoalbuminemia apresentam risco elevado de complicações da SN. Nestes pacientes, o uso de agentes antiproteínúricos não imunológicos reduz parcialmente a perda protéica. (81) Estudos em adultos mostram que este tipo de intervenção pode prolongar a sobrevida renal. Entre os agentes antiproteínúricos destacam-se os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e os bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA). Entre os primeiros foram utilizados especialmente o enalapril e o lisinopril e entre os BRA destacam-se a losartana e a candesartana. Dados similares em crianças mostram que o uso destes medicamentos também reduzem a proteinúria (82,83).

Controle dos sintomas e prevenção das complicações da Síndrome Nefrótica

Progressão para insuficiência renal

Vários estudos em adultos demonstraram que o uso de IECA e BRA podem reduzir a taxa de progressão da insuficiência renal crônica em pacientes com proteinúria. Embora não existam dados semelhantes para crianças e adolescentes, o uso destes medicamentos em crianças com SNRC e proteinúria persistente está justificado com base nas evidências em adultos com doença renal crônica e proteinúria.

Em uma série de 9 crianças com GESF resistente ao corticosteroide, a combinação de IECA ou BRA e MMF foi testada com redução da proteinúria (86), entretanto mais pesquisas são necessárias para embasar essa conduta.

IECA e BRA devem ser evitados em casos de hiperpotassemia ou quando ocorrer aumento na concentração de creatinina (acima de 30% do valor inicial).

Infecções

Crianças com SN têm risco aumentado para infecções virais e bacterianas (pneumonia, peritonite e sepse) por bactérias encapsuladas em razão da redução na concentração de imunoglobulinas, da redução da imunidade celular e do uso da terapia imunossupressora. (84) *Streptococcus pneumoniae* e *Escherichia coli* são as bactérias mais frequentes. (85)

Apesar da redução na resposta imunológica, pacientes que receberam vacina para pneumococo no início do tratamento da SN, mesmo em uso de doses elevadas de corticosteroide, aumentaram em 10 vezes os títulos de anticorpos. (86)

Recomenda-se que estas crianças recebam vacinas para pneumococo e varicela, idealmente quando em remissão e sem estarem fazendo uso de corticosteroide.



Tromboembolia

Pacientes com SN e hipoalbuminemia grave têm risco elevado para o desenvolvimento de complicações tromboembólicas devido à hemoconcentração e perda de antitrombina III (AT III) na urina.

Alguns autores sugerem o uso de anticoagulação sistêmica profilática com varfarina em pacientes considerados de alto risco, ou seja, nos que apresentam albumina sérica abaixo de 2 mg/dL, fibrinogênio acima de 6 g/l ou AT III abaixo de 70%, porém, por dificuldade de monitorização, risco elevado de sangramento e necessidade de punções frequentes para coletas de sangue, não está recomendado o uso de anticoagulação profilática neste protocolo.

Edema

O uso de diuréticos deve ser evitado na maioria dos pacientes pelo risco de precipitar piora na função renal nestes pacientes já frequentemente com hipovolemia, estando reservado para crianças em anasarca e com sinais de congestão circulatória, derrame pleural ou ascite. Deve-se preferir o uso oral ao intravenoso (87)

Recomenda-se restrição de sal em torno de 500-700 mg/dia para crianças de aproximadamente 10 kg de peso e em até 2 g/dia para crianças maiores.

Hiperlipidemia

Hiperlipidemia secundária a SN é reversível e normaliza-se com a remissão da doença. O tratamento ideal não está estabelecido. A modificação da dieta traz pouco benefício.

Os medicamentos que demonstraram maior benefício em adultos com SN persistente são as estatinas, que podem reduzir os níveis de colesterol total.

Com base em estudos na população adulta e em crianças com hipercolesterolemia familiar, recomenda-se o uso de estatinas para crianças com proteinúria persistente com hiperlipidemia, conforme PCDT de Dislipidemia do Ministério da Saúde. As estatinas também possuem efeitos anti-inflamatórios, podendo proporcionar redução ainda maior da proteinúria (88).

8.1 FÁRMACOS

- Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg
- Metilprednisolona: ampola de 500 mg
- Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg e solução oral de 100 mg/mL 50 mL
- Ciclofosfamida: drágeas de 50 mg
- Tacrolimo: cápsulas de 1 e 5 mg
- Enalapril: comprimidos de 5, 10 e 20 mg
- Losartana: comprimidos de 50 mg

8.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Tratamento inicial

Deve ser administrada prednisona oral, em dose única diária, pela manhã, de 60 mg/m²/dia ou 2 mg/kg/dia (máximo de 60 mg/dia) por 30 dias.

Se o paciente não entrar em remissão completa, a mesma dose deve ser mantida por 8 semanas.

Após 30 dias, a dose deve ser reduzida para 40 mg/m²/48h ou 1,5 mg/kg/48h durante 2 meses. Após este período, a dose deve ser ajustada a cada 2 semanas até a suspensão total. Quando há resposta, o período total de tratamento da primeira manifestação não deve ser inferior a 3 meses, devendo ser preferencialmente de 6 meses.

Primeira recidiva

Deve ser administrada prednisona oral, em dose única diária, pela manhã, de 60 mg/m²/dia ou 2 mg/kg/dia (máximo de 60 mg/dia) até atingir a remissão completa por 3 dias.

Após a remissão por 3 dias, a dose deve ser reduzida para 40 mg/m²/48h durante 30 dias. A redução é feita de forma similar à proposta no item anterior.

**Recidivas frequentes/dependência de corticosteroide**

Deve ser administrada prednisona oral, em dose única diária, pela manhã, de 60 mg/m²/dia ou 2 mg/kg/dia (máximo de 60 mg/dia) até atingir a remissão completa por 3 dias. Outra conduta recomenda o tratamento de recidivas com prednisona (60 mg/m²/48h) até o desaparecimento da proteinúria por 3 dias. A dose do medicamento é reduzida até 15-20 mg/m²/48h ou de acordo com o limiar de glicocorticoide do paciente (ou seja, a dose em que a recidiva ocorreu). Este regime é mantido por 12-18 meses com redução gradual no final do tratamento.

Se o paciente apresentar efeitos adversos ao uso de corticosteroide ou recidivar com dose relativamente elevada (por exemplo mais de 0,5 mg/kg/48h), sugere-se o uso associado de medicamentos alternativos, ciclofosfamida ou ciclosporina.

A ciclofosfamida oral deve ser iniciada somente após o paciente entrar em remissão completa na dose de 2 mg/kg/dia durante 12 semanas até uma dose cumulativa máxima de 168 mg. A dose total diária não deve exceder a 2,5 mg/kg. Não deve ser administrado um segundo curso de ciclofosfamida.

A ciclosporina deve ser iniciada na dose de 150 mg/m² ou 6 mg/kg/dia em 2 doses diárias para manter o nível sanguíneo de vale entre 150-200 ng/mL nos primeiros 6 meses e entre 100-150 ng/mL após 6 meses). Inexiste, atualmente, recomendação de tempo de tratamento, já que grande parte dos pacientes torna-se dependente do medicamento. Sugere-se redução gradual da dose até o mínimo capaz de manter o paciente em remissão, sem necessidade de uso frequente de corticosteroide. Alcançada a dose mínima, recomenda-se manter o medicamento por longo prazo (89).

Alternativamente, o tacrolimo, indicado somente nos casos de hipertricose ou hiperplasia gengival associado ao uso da ciclosporina, deve ser iniciada na dose de 0,1 a 0,2 mg/kg/dia, em 2 administrações diárias.

Resistência ao corticosteroide

Em pacientes resistentes ao corticosteroide (após biópsia renal), deve-se iniciar a administração de ciclosporina na dose de 100-150 mg/m² ou 4-6 mg/kg/dia (em 2 doses diárias para manter o nível sérico de vale entre 150-200 ng/ml nos primeiros 6 meses e entre 100-150 ng/mL após 6 meses) ou na menor dose possível para manter o paciente em remissão.

Administração de prednisona oral 30 mg/m²/dia por 30 dias e 30 mg/m²/48h durante os 5 meses subsequentes é recomendada em associação com ciclosporina. Havendo resposta, o medicamento deve ser mantido por longo prazo, com redução da dose, quando possível. Para manter o medicamento por tempo superior a 2 anos, recomenda-se fazer nova biópsia renal para investigar a presença de nefropatia crônica secundária ao uso de ciclosporina.

Alternativamente, o tacrolimo, indicado somente nos casos de hipertricose ou hiperplasia gengival associado ao uso da ciclosporina, deve ser utilizado na dose de 0,1 a 0,2 mg/kg/dia, em 2 administrações diárias.

Na remissão parcial, o tratamento deve ser mantido por pelo menos 12 meses.

Se não houver resposta após 3-6 meses com as doses recomendadas e nível sérico adequado, deve-se suspender o tratamento.

Nos casos de resistência a ciclosporina, o uso de IECA e BRA devem ser mantidos por longo prazo.

Casos de proteinúria maciça e hipoalbuminemia

Enalapril: 0,2 a 0,6 mg/kg/dia em 1 a 2 administrações. Dose mais alta é mais efetiva e deve ser utilizada se houver boa tolerância (83).

Losartana: 0,4 a 1,4 mg/kg/dia em 1 administração (90).

Para ambos os medicamentos o aumento da dose inicial deve ser feito se não houver efeitos adversos, principalmente hiperpotassemia e hipotensão e se a proteinúria não cair abaixo de 50% do valor basal.



8.3 TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPTÃO

Corticosteroide

Pacientes que desenvolvem obesidade, estrias, hipertensão arterial, catarata ou retardo de crescimento deverão ter o tratamento interrompido.

Ciclofosfamida

O risco de toxicidade medular por agentes alquilantes exige monitoramento de leucograma a cada 2 semanas. Se a contagem de leucócitos for $< 3.000/mm^3$, o medicamento deve ser suspenso até que a contagem se normalize. O tratamento também deve ser interrompido na vigência de infecção para ser reiniciado somente após a resolução da mesma. Há relatos de casos de alta morbidade e mortalidade associados à ocorrência de varicela durante o uso de ciclofosfamida. Na presença de varicela, aciclovir deve ser administrado imediatamente, e ciclofosfamida, interrompida durante a vigência da infecção (22).

Ciclosporina

Pacientes com aumento superior a 30% dos níveis de creatinina sérica apesar de redução da dose e nível sérico adequado e com ausência de resposta terapêutica após 3-6 meses devem ter o tratamento interrompido.

Tacrolimo

Pacientes com aumento superior a 30% dos níveis de creatinina sérica apesar de redução da dose e nível sérico adequado e com ausência de resposta terapêutica após 3-6 meses devem ter o tratamento interrompido.

8.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Prevenção da evolução para insuficiência renal crônica, que pode culminar na necessidade de terapia renal substitutiva (hemodiálise e transplante renal);
- Normalização do crescimento nos casos que atingem remissão;
- Correção do hipotireoidismo secundário à perda de hormônios;
- Redução do risco de infecções secundárias à redução na síntese de IgG, redução na função do linfócito T e perda urinária do fator B;
- Redução do risco de trombose arterial ou venosa.

9 MONITORIZAÇÃO

Pacientes com SNP devem ser avaliados periodicamente em relação à eficácia do tratamento e desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica, bem como ao ajuste de doses conforme necessário e ao controle de efeitos adversos.

A monitorização do tratamento será realizada por meio de avaliações clínicas e laboratoriais. Enquanto se mantiver a SN, as avaliações devem ser mensais ou em intervalos ainda menores nos pacientes que utilizam citotóxicos, principalmente para detecção imediata de leucopenia, quando o medicamento deverá ser suspenso pelo risco de infecções bacterianas, virais ou fúngicas oportunistas, complicações essas associadas ao grande potencial de morbidade e mortalidade no paciente nefrótico. Recomenda-se a imunização para pneumococo e varicela, preferencialmente quando o paciente estiver em remissão e sem uso de corticosteroide.

Nos pacientes em remissão completa, as avaliações podem ser feitas 4 vezes ao ano ou antes em caso de recidiva dos sintomas. Os exames básicos para avaliação incluem creatinina sérica, albumina sérica, colesterol total, triglicerídios, hemograma, glicose, EQU e índice proteína/creatinina em amostra de urina. A solicitação de outros exames deve ser individualizada.

Nos pacientes em uso de ciclosporina, a avaliação da creatinina e do nível sanguíneo de ciclosporina deverá ser realizada semanalmente no primeiro mês de tratamento e, após, a cada 4 semanas, para evitar nefrotoxicidade aguda ou crônica associada ao inibidor da calcineurina, que é causa de insuficiência renal progressiva por fibrose do tecido renal. Na fase inicial do tratamento (6 meses), considera-se aceitável a concentração de 150-200 ng/mL; na fase de manutenção (após 6 meses), a meta terapêutica é de 100-150 ng/mL para evitar nefrotoxicidade. Deve-se ajustar a dose diária sempre em bases individuais, pois o metabolismo do medicamento é extremamente variável.

Corticosteroide

Complicações secundárias à terapia prolongada com corticosteroide são bem conhecidas e podem ser observadas em crianças com SN, especialmente naquelas com recidivas frequentes ou nas dependentes de corticosteroide. Os efeitos adversos associados ao uso de corticosteroide em crianças com SN encontram a seguir elencadas:

- retardo de crescimento: mais frequente com a terapia prolongada e uso diário de corticosteroide (91). Terapia em dias alternados pode interferir no crescimento (92). A recuperação do crescimento pode ocorrer com frequência quando a terapia com corticosteroide é interrompida (93);
- catarata: o uso prolongado de corticoides pode levar a opacificações do cristalino e desenvolvimento de catarata. Revisões oftalmológicas anuais são necessárias em crianças em uso crônico de corticoides (94,95);
- ganho excessivo de peso, que pode persistir na idade adulta (96);
- osteoporose: embora tenha sido relatada em adultos com SNSC, um estudo que comparou adolescentes e crianças com SN sensível ao corticosteroide não encontrou efeitos a longo prazo da exposição intermitente a corticosteroide sobre a massa óssea (96);
- supressão do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA): em uma série de 32 casos (idade média de 9,7 anos) tratados com corticosteroide em dias alternados, 20 deles tiveram evidência de supressão de HPA, definido como um pico de concentração de cortisol sérico abaixo de 18 mcg/dl em resposta à estimulação por cortrosina (0,5 mcg) (97). Os autores sugerem que a supressão do eixo HPA tenha aumentado o risco de recidiva, porém a contribuição da supressão do eixo HPA é incerta porque os pacientes, nesse pequeno estudo, receberam múltiplos esquemas de tratamento.

Ciclofosfamida

O uso de agentes alquilantes pode ser associado às seguintes complicações (40,41,98):

- neutropenia e infecção: o risco de toxicidade medular exige monitoramento semanal do leucograma, com ajuste de dose para evitar leucopenia grave (deve-se procurar manter os leucócitos acima de 3.000/mm³). Há relatos de casos de alta morbidade e mortalidade relacionados à ocorrência de varicela durante o uso de ciclofosfamida. Na presença de varicela, aciclovir deve ser administrado prontamente, e ciclofosfamida, interrompida;
- toxicidade gonadal: o desenvolvimento de toxicidade gonadal, resultando em infertilidade, geralmente requer uma dose total acima de 200-300 mg/kg de ciclofosfamida, o que excede a dose cumulativa recomendada de 168 mg/kg (40,41);
- neoplasia: há um único caso relatado de neoplasia (leucemia linfoblástica aguda) associado a ciclofosfamida administrada em uma criança com SN, na qual tenha sido adotado o regime recomendado acima (99). A ampla utilização deste regime em crianças com SN, com apenas um único caso relatado de malignidade, sugere que não há risco clinicamente significativo de aumento na incidência de tumores em comparação com a população pediátrica geral;
- alopecia e cistite hemorrágica raramente ocorrem quando são usadas as doses recomendadas para tratar crianças com SN.

Ciclosporina

Os principais efeitos colaterais da ciclosporina incluem:

- nefrotoxicidade: o aumento da creatinina sérica mais de 30% do nível basal requer redução na dose. A elevação gradativa da creatinina sérica, com piora da proteinúria e elevação dos níveis tensionais, sugere nefropatia crônica secundária aos inibidores de calcineurina. No caso de glomerulopatia, biópsia renal pode esclarecer o diagnóstico diferencial e orientar o tratamento;
- hipertensão arterial;
- dislipidemia;
- efeitos cosméticos: modificações faciais, hipertricose, muitas vezes severa, e hiperplasia gengival, efeitos colaterais especialmente indesejáveis em adolescentes e pré-adolescentes.
- convulsões;



- infecções.

Tacrolimo

Os principais efeitos colaterais do tacrolimo incluem:

- nefrotoxicidade: o aumento da creatinina sérica mais de 30% do nível basal requer redução na dose. A elevação gradativa da creatinina sérica, com piora da proteinúria e elevação dos níveis tensionais, sugere nefropatia crônica secundária aos inibidores de calcineurina. No caso de glomerulopatia, biópsia renal pode esclarecer o diagnóstico diferencial e orientar o tratamento;
- hipertensão arterial;
- dislipidemia;
- hiperglicemia/diabete;
- convulsões;
- infecções.

10 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Quando o paciente responde ao tratamento com corticosteroide, é necessário acompanhamento da proteinúria para, precocemente, se detectar recidiva e reiniciar a terapia, minimizando as complicações associadas à SNI.

Os pacientes e seus responsáveis devem ser instruídos para que o peso seja verificado com frequência e para que os níveis de proteína na urina sejam monitorados toda vez que os pacientes apresentarem ganho de peso ou edema (100). Aumento da concentração de proteína urinária normalmente é a primeira indicação de recidiva. Quando isso ocorre, a família deve procurar atendimento médico para reiniciar o tratamento. Após normalização ou redução da proteinúria, redução ou desaparecimento do edema e suspensão dos imunossupressores, as consultas deverão ser feitas a cada 3 meses até o final do primeiro ano. Após esse período, o paciente deverá ser reavaliado anualmente.

11 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 dos medicamentos e o acompanhamento pós-tratamento. É recomendável que os pacientes sejam acompanhados, especialmente na fase aguda, em serviços especializados em Nefrologia, para seu adequado diagnóstico, inclusão no Protocolo de tratamento e acompanhamento.

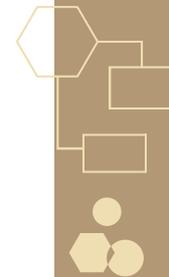
12 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

É obrigatória a informação ao paciente ou ao seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

13 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int.* 1978;13(2):159-65.
2. Kashgarian M, Hayslett JP, Siegel NJ. Lipoid nephrosis and focal sclerosis distinct entities or spectrum of disease. *Nephron.* 1974;13(2):105-8.
3. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr.* 1981;98(4):561-4.
4. Habib R, Gubler MC. Focal sclerosing glomerulonephritis. *Perspect Nephrol Hypertens* 1973;1:263-78.
5. Siegel NJ, Gur A, Krassner LS, Kashgarian M. Minimal-lesion nephrotic syndrome with early resistance to steroid therapy. *J Pediatr.* 1975;87(3):377-80.
6. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM Jr. Prognostic significance of the early course of minimal changes nephrotic syndrome: report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8(5):769-76.
7. Tune BM, Mendoza SA. Treatment of the idiopathic nephrotic syndrome: regimens and outcomes in children and adults. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8(5):824-32.
8. Fogo AB. Renal Pathology. In: Avner ED, Harmon WE (eds). *Pediatric Nephrology*, 6.ed. Springer-Verlag, 2009, p. 565.
9. Short versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children.

- Arbeitsgemeinschaft für Padiatrische Nephrologie. *Lancet*. 1988;1(8582):380-3.
10. Hodson EM, Knight JF, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(1):CD001533.
 11. Brodehl J. The treatment of minimal change nephrotic syndrome: lessons learned from multicentre co-operative studies. *Eur J Pediatr*. 1991;150(6):380-7.
 12. Hiraoka M, Tsukahara H, Matsubara K, Tsurusawa M, Takeda N, Haruki S, et al. A randomized study of two long-course prednisolone regimens for nephrotic syndrome in children. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(6):1155-62.
 13. Filler G. Treatment of nephritic syndrome in children and controlled trials. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18 Suppl 6:vi75-8.
 14. Leisti S, Koskimies O. Risk of relapse in steroid-sensitive nephrotic syndrome: effect of stage of post-prednisone adrenocortical suppression. *J Pediatr*. 1983;103(4):553-7.
 15. Early identification of frequent relapsers among children with minimal change nephrotic syndrome. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr*. 1982;101(4):514-8.
 16. Broyer M, Meyrier A, Niaudet P, Habib R. Minimal changes and focal and segmental glomerular sclerosis. In: Cameron JS, Davison MA, Grunfeld JP, et al (eds). *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, Oxford Medical Publications, 1992, p. 298.
 17. MacDonald NE, Wolfish N, McLaine P, Phipps P, Rossier E. Role of respiratory viruses in exacerbations of primary nephrotic syndrome. *J Pediatr*. 1986;108(3):378-82.
 18. Abeyagunawardena AS, Trompeter RS. Increasing the dose of prednisolone during viral infections reduces the risk of relapse in nephrotic syndrome: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child*. 2008; 93(3):226-8.
 19. Mattoo TK, Mahmoud MA. Increased maintenance corticosteroids during upper respiratory infection decrease the risk of relapse in nephrotic syndrome. *Nephron*. 2000;85(4):343-5.
 20. Cameron JS, Chantler C, Ogg CS, White RH. Long-term stability of remission in nephrotic syndrome after treatment with cyclophosphamide. *Br Med J*. 1974;4(5935):7-11.
 21. Chiu J, Drummond KN. Long-term follow-up of cyclophosphamide therapy in frequent-relapsing minimal-lesion nephrotic syndrome. *J Pediatr*. 1974;84(6):825-30.
 22. McDonald J, Murphy AV, Arneil GC. Long-term assessment of cyclophosphamide therapy for nephrosis. *Lancet*. 1974;2(7887):980-2.
 23. Durkan AM, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD002290.
 24. Vester U, Kranz B, Zimmermann S, Hoyer PF. Cyclophosphamide in steroid-sensitive nephrotic syndrome: outcome and outlook. *Pediatr Nephrol*. 2003;18(7):661-4.
 25. Effect of cytotoxic drugs in frequently relapsing nephrotic syndrome with and without steroid dependence. *N Engl J Med*. 1982;306(8):451-4.
 26. Kyrieleis HA, Levchenko EN, Wetzels JF. Long-term outcome after cyclophosphamide treatment in children with steroid-dependent and frequently relapsing minimal change nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis*. 2007;49(5):592-7.
 27. Cyclophosphamide treatment of steroid dependent nephrotic syndrome: comparison of eight week with 12 week course. Report of Arbeitsgemeinschaft für Padiatrische Nephrologie. *Arch Dis Child*. 1987;62(11):1102-6.
 28. Ueda N, Kuno K, Ito S. Eight and 12 week courses of cyclophosphamide in nephrotic syndrome. *Arch Dis Child*. 1990;65(10):1147-50.
 29. Donia AF, Gazareen SH, Ahmed HA, Moustafa FE, Shoeib AA, Ismail AM, et al. Pulse cyclophosphamide inadequately suppresses reoccurrence of minimal change nephrotic syndrome in corticoid-dependent children. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(10):2054-8.
 30. Prasad N, Gulati S, Sharma RK, Singh U, Ahmed M. Pulse cyclophosphamide therapy in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2004;19(5):494-8.
 31. Niaudet P. Comparison of cyclosporine and chlorambucil in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome: a multicenter randomized controlled trial. The French Society of Pediatric Nephrology. *Pediatr Nephrol*. 1992;6(1):1-3.
 32. Niaudet P, Habib R. Cyclosporine in the treatment of idiopathic nephrosis. *J Am Soc Nephrol*. 1994;5(4):1049-56.
 33. Niaudet P, Broyer M, Habib R. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin A in children. *Clin Nephrol*. 1991;35 Suppl 1:S31-6.
 34. Tejani AT, Butt K, Trachtman H, Suthanthiran M, Rosenthal CJ, Khawar MR. Cyclosporine A induced remission of relapsing nephrotic syndrome in children. *Kidney Int*. 1988;33(3):729-34.
 35. Kano K, Kyo K, Yamada Y, Ito S, Ando T, Arisaka O. Comparison between pre- and posttreatment clinical and



- renal biopsies in children receiving low dose cyclosporine-A for 2 years for steroid-dependent nephrotic syndrome. *Clin Nephrol.* 1999;52(1):19-24.
36. Mahmoud I, Basuni F, Sabry A, El-Husseini A, Hassan N, Ahmad NS, et al. Single-centre experience with cyclosporin in 106 children with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(4):735-42.
 37. Habib R, Niaudet P. Comparison between pretreatment and posttreatment renal biopsies in children receiving cyclosporine for idiopathic nephrosis. *Clin Nephrol.* 1994;42(3):141-6.
 38. Hirano T, Kawamura T, Fukuda S, Kohsaka S, Yoshikawa N, Yoshida M et al. Implication of cholesterol in cyclosporine pharmacodynamics in minimal change nephrotic syndrome. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;74(6):581-90.
 39. Ingulli E, Tejani A. Severe hypercholesterolemia inhibits cyclosporin A efficacy in a dose-dependent manner in children with nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 1992;3(2):254-9.
 40. Ishikura K, Ikeda M, Hattori S, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K, et al. Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic children: a prospective, randomized multicenter trial. *Kidney Int.* 2008;73(10):1167-73.
 41. Bagga A, Hari P, Moudgil A, Jordan SC. Mycophenolate mofetil and prednisolone therapy in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(6):1114-20.
 42. Novak I, Frank R, Vento S, Vergara M, Gauthier B, Trachtman H. Efficacy of mycophenolate mofetil in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2005;20(9):1265-8.
 43. Hogg RJ, Fitzgibbons L, Bruick J, Bunke M, Ault B, Baqi N, et al. Mycophenolate mofetil in children with frequently relapsing nephrotic syndrome: a report from the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Cin J Am Soc Nephrol.* 2006;1(6):1173-8.
 44. Fujinaga S, Ohtomo Y, Umino D, Takemoto M, Shimizu T, Yamashiro Y, et al. A prospective study on the use of mycophenolate mofetil in children with cyclosporine-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(1):71-6.
 45. Afzal K, Bagga A, Menon S, Hari P, Jordan SC. Treatment with mycophenolate mofetil and prednisolone for steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2007;22(12):2059-65.
 46. Dorresteijn EM, Kist-van Holthe JE, Levtchenko EN, Nauta J, Hop WC, van der Heijden AJ. Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(11):2013-20.
 47. George J. Mycophenolate mofetil in primary glomerular diseases. *J Assoc Physicians India.* 2011;59:103-106.
 48. Guignon V, Dallochio A, Baudouin V, Dehennault M, Hachon-Le Camus C, Afanetti M, et al. Rituximab treatment for severe steroid- or cyclosporine-dependent nephrotic syndrome: a multicentric series of 22 cases. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(8):1269-79.
 49. Gilbert RD, Hulse E, Rigden S. Rituximab therapy for steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(11):1698-700.
 50. Kamei K, Ito S, Nozu K, Fujinaga S, Nakayama M, Sako M, et al. Single dose of rituximab for refractory steroid-dependent nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(7):1321-8.
 51. Ravani C, Magnasco A, Edefonti A, Murer L, Rossi R, Ghio L, et al. Short term effects of rituximab in children with steroid- and calcineurin-dependent nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(6):1308-15.
 52. Sellier-Leclerc AL, Macher MA, Loirat C, Guérin V, Watier H, Peuchmaur M, et al. Rituximab efficiency in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(6):1109-15.
 53. Haffner D, Fischer DC. Nephrotic syndrome and rituximab: facts and perspectives. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(8):1433-8.
 54. Schulman SL, Kaiser BA, Polinsky MS, Srinivasan R, Baluarte HJ. Predicting the response to cytotoxic therapy for childhood nephrotic syndrome: superiority of response to corticosteroid therapy over histopathologic patterns. *J Pediatr.* 1988;113(6):996-1001.
 55. Fujinaga S, Hirano D, Nishizaki N, Kamei K, Ito S, Ohtomo Y, et al. Single infusion of rituximab for persistent steroid-dependent minimal-change nephrotic syndrome after long-term cyclosporine. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(3):539-44.
 56. Van Husen M, Kemper MJ. New therapies in steroid-sensitive and steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(6):881-92.
 57. Sugiura H, Takei T, Itabashi M et al. Effect of single-dose rituximab on primary glomerular diseases. *Nephron Clin Pract.* 2011;117(2):c98-105.
 58. Ravan P, Rossi R, Magnasco A et al. Short-term effects of rituximab in children with steroid- and calcineurin-dependent nephrotic syndrome: A randomized controlled trial. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2011;6:6 (1308-1315).
 59. Sinha MD, MacLeod R, Rigby E, Clark AG. Treatment of severe steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS) in children with tacrolimus. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(7):1848-54.
 60. British Association for Paediatric Nephrology. Levamisole for corticosteroid-dependent nephrotic syndrome in childhood. *Lancet.* 1991;337(8757):1555-7

61. Durkan A, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2001;(4): CD002290.
62. Tarshish P, Tobin JN, Berstein J, Edelman CM Jr. Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerular sclerosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol*. 1996;10(5):590-3.
63. Geary DF, Farine M, Thorner P, Bauml R. Response to cyclophosphamide in steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis: a reappraisal. *Clin Nephrol*. 1984;22(3):109-13.
64. Niaudet P. Treatment of childhood steroid resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. *French Society of Pediatric Nephrology. J Pediatr*. 1994;125(6 Pt 1):981-6.
65. Gregory MJ, Smoyer WE, Sedman A, Kershaw DB, Valentini RP, Johnson K, et al. Long-term cyclosporine therapy for pediatric nephrotic syndrome: a clinical and histologic analysis. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7(4):543-9.
66. Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L, Rizzoni G, Rinaldi S, Gusmano R, et al. Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing nephrotic syndrome: a multicenter randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 1993;8(12):1326-32.
67. Lieberman KV, Tejani A. A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis in children. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7(1):56-63.
68. Ingulli E, Singh A, Baqi N, Ahmad H, Moazami S, Tejani A. Aggressive, long-term cyclosporine therapy for steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol*. 1995;5(10):1820-5.
69. Chishti AS, Sorof JM, Brewer ED, Kale AS. Long-term treatment of focal segmental glomerulosclerosis in children with cyclosporine given as a single daily dose. *Am J Kidney Dis*. 2001;38(4):754-60.
70. Plank C, Kalb V, Hinkes B, Hildebrandt F, Gefeller O, Rascher W, et al. Cyclosporin A is superior to cyclophosphamide in children with steroid-resistant nephrotic syndrome—a randomized controlled multicentre trial by the Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(9):1483-93.
71. Ehrich JH, Geerlings C, Zivicnjak M, Franke D, Geerlings H, Gellermann J. Steroid-resistant idiopathic childhood nephrosis: overdiagnosed and undertreated. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(8):2183-93.
72. Loeffler K, Gowrishankar M, Yiu V. Tacrolimus therapy in pediatric patients with treatment-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2004;19(3):281-7.
73. Bhimma R, Adhikari M, Asharam K, Connolly C. Management of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis in children using tacrolimus. *Am J Nephrol*. 2006;26(6):544-51.
74. Gulati S, Prasad N, Sharma RK, Kumar A, Gupta A, Baburaj VP. Tacrolimus: a new therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(3):910-3.
75. Choudhry S, Bagga A, Hari P, Sharma S, Kalaivani M, Dinda A. Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine in children with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2009;53(5):760-9.
76. Mendizabal S, Zamora I, Berbel O, Sanahuja MJ, Fuentes J, Simon J. Mycophenolate mofetil in steroid/cyclosporine-dependent/resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2005;20(7):914-9.
77. Cattran DC, Wang MM, Appel G, Matalon A, Briggs W. Mycophenolate mofetil in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol*. 2004;62(6):405-11.
78. Benz K, Dötsch J, Rascher W, Stachel D. Change of the course of steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab therapy. *Pediatr Nephrol*. 2004;19(7):794-7.
79. Nakayama M, Kamei K, Nozu K, Matsuoka K, Nakagawa A, Sako M, et al. Rituximab for refractory focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(3):481-5.
80. Bagga A, Sinha A, Moudgil A. Rituximab in patients with the steroid-resistant nephrotic syndrome. *N Engl J Med*. 2007;356(26):2751-2.
81. Kurkus J, Thyssel H. Reduction of albuminuria after angiotensin converting enzyme inhibition in various renal disorders. *Scand J Urol Nephrol* 24:63, 1990.
82. Ellis D, Vars A, Moritz ML ET AL. Long-term antiproteinuric and renoprotective efficacy and safety of losartan in children with proteinuria. *J Pediatr* 143: 89, 2003.
83. Bagga A, Mudigoudar BD, Hari P, Vasudev V. Enalapril dosage in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 19: 45, 2004.
84. Harris RC, Ismail N: Extrarenal complications of the nephrotic syndrome, *Am J Kidney Dis* 23 (4):477-97, 1994.
85. Krensky AM, Ingelfinger JR, Grupe WE. Peritonitis in childhood nephrotic syndrome: 1970–1980. *Am J Dis*



- Child 1982;136 (8):732–736.
86. Wilkes JC Response to pneumococcal vaccination in children with nephrotic syndrome, *Am J Kidney Dis* 2 (1):43-46, 1982.
 87. Haws RM, Baum M. Efficacy of albumin and diuretic therapy in children with nephritic syndrome. *Pediatrics*. 1993;91(6):1142-6.
 88. McPherson R, Tsoukas C, Baines MG, Vost A, Melino MR, Zupkis RV, et al. Effects of lovastatin on natural killer cell function and other immunological parameters in man. *J Clin Immunol*. 1993;13(6):439-44.
 89. Gregory MJ, Smoyer WE, Sedmann A, Kershaw DB, Valentini RP, Johnson K, et al. Long-term cyclosporine therapy or pediatric nephrotic syndrome: a clinical and histologic analysis. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7(4):543-9.
 90. Webb NJ, Lam C, Loeys T, Shainfar S, Strehlau J, Wells. Randomized, double-blind, controlled study of losartan in children with proteinuria. *Clin J Am Soc Nephrol*5:417-24, 2010.
 91. Hyams JS, Carey DE. Corticosteroids and growth. *J Pediatr*. 1988;113(2):249-54.
 92. Polito C, Oporto MR, Totino SF, La Manna A, Di Toro R. Normal growth of nephrotic children during long-term alternate-day prednisone therapy. *Acta Paediatr Scand*. 1986;75(2):245-50.
 93. Fleisher DS, McCrory WW, Rapoport M. The effects of intermittent doses of adrenocortical steroids on the statural growth of nephrotic children. *J Pediatr*. 1960;57:192-8.
 94. Brocklebank JT, Harcourt RB, Meadow SR. Corticosteroid-induced cataracts in idiopathic nephrotic syndrome. *Arch Dis Child*. 1982;57(1):30-4.
 95. Ng JS, Wong W, Law RW, Hui J, Wong EN, Lam DS. Ocular complications of paediatric patients with nephrotic syndrome. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2001;29(4):239-43.
 96. Fakhouri F, Bocquet N, Taupin P, Presne C, Gagnadoux MF, Landais P, et al. Steroid-sensitive nephrotic syndrome: from childhood to adulthood. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(3):550-7.
 97. Abeyagunawardena AS, Hindmarsh P, Trompeter RS. Adrenocortical suppression increases the risk of relapse in nephrotic syndrome. *Arch Dis Child*. 2007;92(7):585-8.
 98. Montané B, Abitbol C, Chandar J, Strauss J, Zilleruelo G. Novel therapy of focal glomerulosclerosis with mycophenolaté and angiotensin blockade. *Pediatr Nephrol*. 2003;18(8):772-7.
 99. Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, Lemley KV, Eddy A, Ingelfinger J. Evaluation and management of proteinúria and nephritic syndrome in children recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinúria, albuminuria, risk assessment, detection and elimination (PARADE). *Pediatrics*. 2000;105(6):1242-9.
 100. Müller W, Brandis M. Acute leukemia after cytotoxic treatment for nonmalignant disease in childhood. A case report and review of the literature. *Eur J Pediatr*. 1981;136(1):105-8.

**TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE
CICLOFOSFAMIDA, CICLOSPORINA, TACROLIMO**

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, ciclosporina e tacrolimo** indicadas para o tratamento da **síndrome nefrótica primária em crianças e adolescentes**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

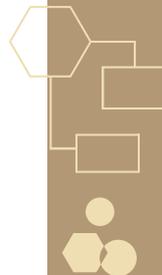
Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:

- melhora dos sintomas e sinais do “estado nefrótico”;
- diminuição 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 destes medicamentos:

- não se sabe ao certo os riscos do uso da ciclosporina e tacrolimo na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- a ciclofosfamida não deve ser usada durante a gestação pelo risco de malformação fetal;
- **efeitos adversos mais comuns da ciclofosfamida:** náuseas, vômitos, queda de cabelo, risco aumentado de infecções, anemia, toxicidade para medula óssea, infecções na bexiga, risco de sangramento (redução do número de plaquetas), risco de infertilidade;
- **efeitos adversos mais comuns da ciclosporina:** problemas nos rins e no fígado, tremores, aumento da quantidade de pelos no corpo, pressão alta, crescimento da gengiva, aumento dos níveis de colesterol e triglicérides, formigamentos, dor no peito, batimentos rápidos do coração, convulsões, confusão, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça, unhas e cabelos quebradiços, coceira, espinhas, náuseas, 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;
- **efeitos adversos mais comuns do tacrolimo:** tremores, dor de cabeça, diarreia, pressão alta, náuseas, disfunção renal, dor no peito, pressão baixa, palpitações, formigamentos, falta de ar, amarelão, diarreia, prisão de ventre, vômitos, diminuição do apetite, azia, dor no estômago, gases, hemorragia, dano hepático, agitação, ansiedade, convulsão, depressão, tontura, alucinações, incoordenação, psicose, sonolência, neuropatia, queda de cabelo, aumento da quantidade de pelos no corpo, vermelhidão de pele, coceiras, anemia, aumento ou diminuição das células brancas do sangue, diminuição das plaquetas do sangue, desordens na coagulação, síndrome hemolítico-urêmica, edema periférico, alterações metabólicas (hipo/hiperpotassemia, hiperglicemia, hipomagnesemia, hiperuricemia), diabetes melito, elevação de enzimas hepáticas, toxicidade renal, diminuição importante do volume da urina, febre, acúmulo de líquido no abdômen e na pleura, fraqueza, dor lombar, osteoporose, dores no corpo, peritonite, fotossensibilidade, alterações visuais;
- contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos medicamentos;
- risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que este 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:

() ciclofosfamida

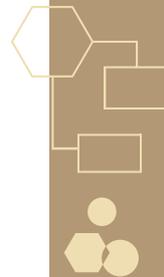
() ciclosporina

() tacrolimo

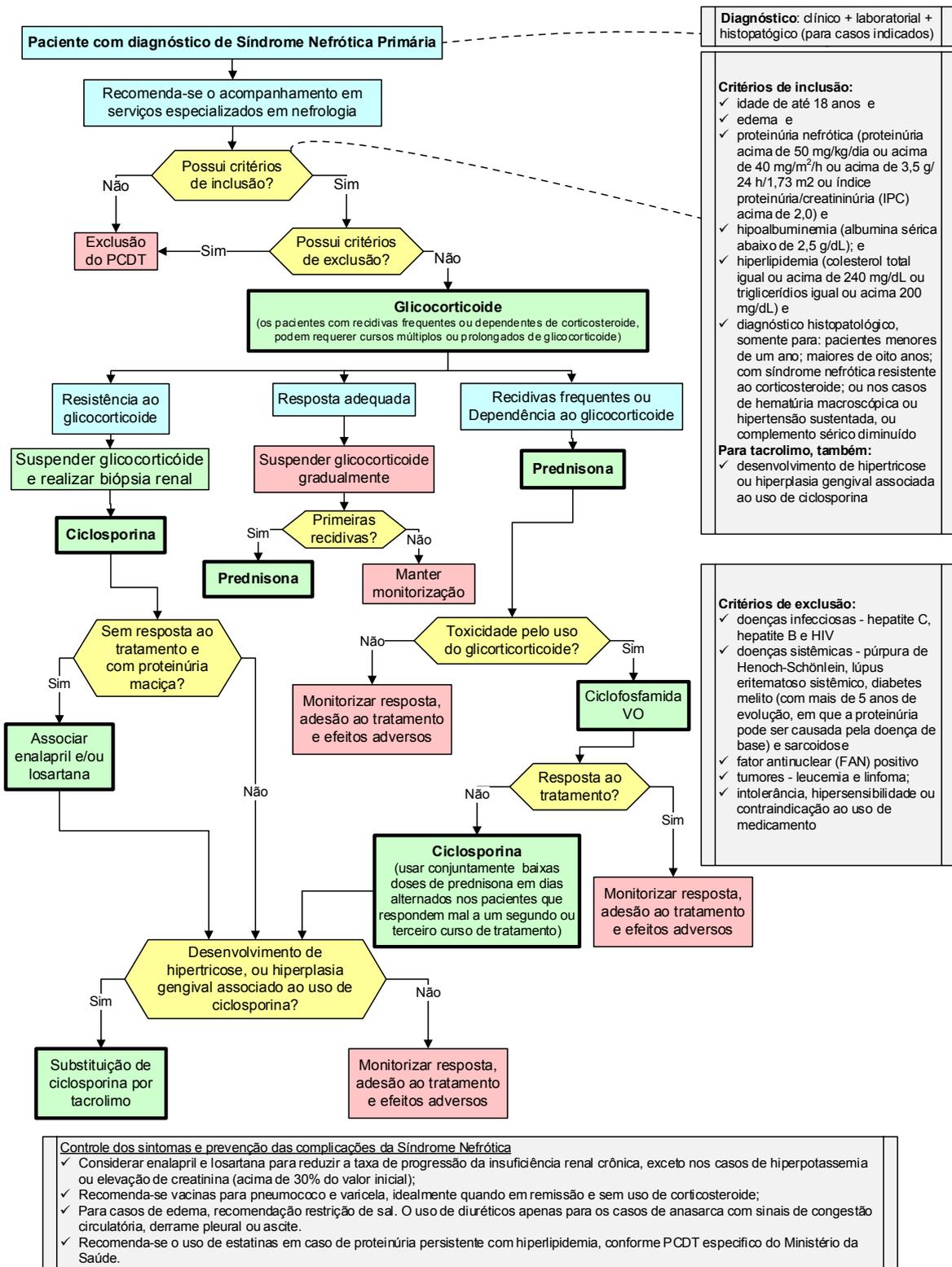
Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:		CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou ao seu responsável legal.

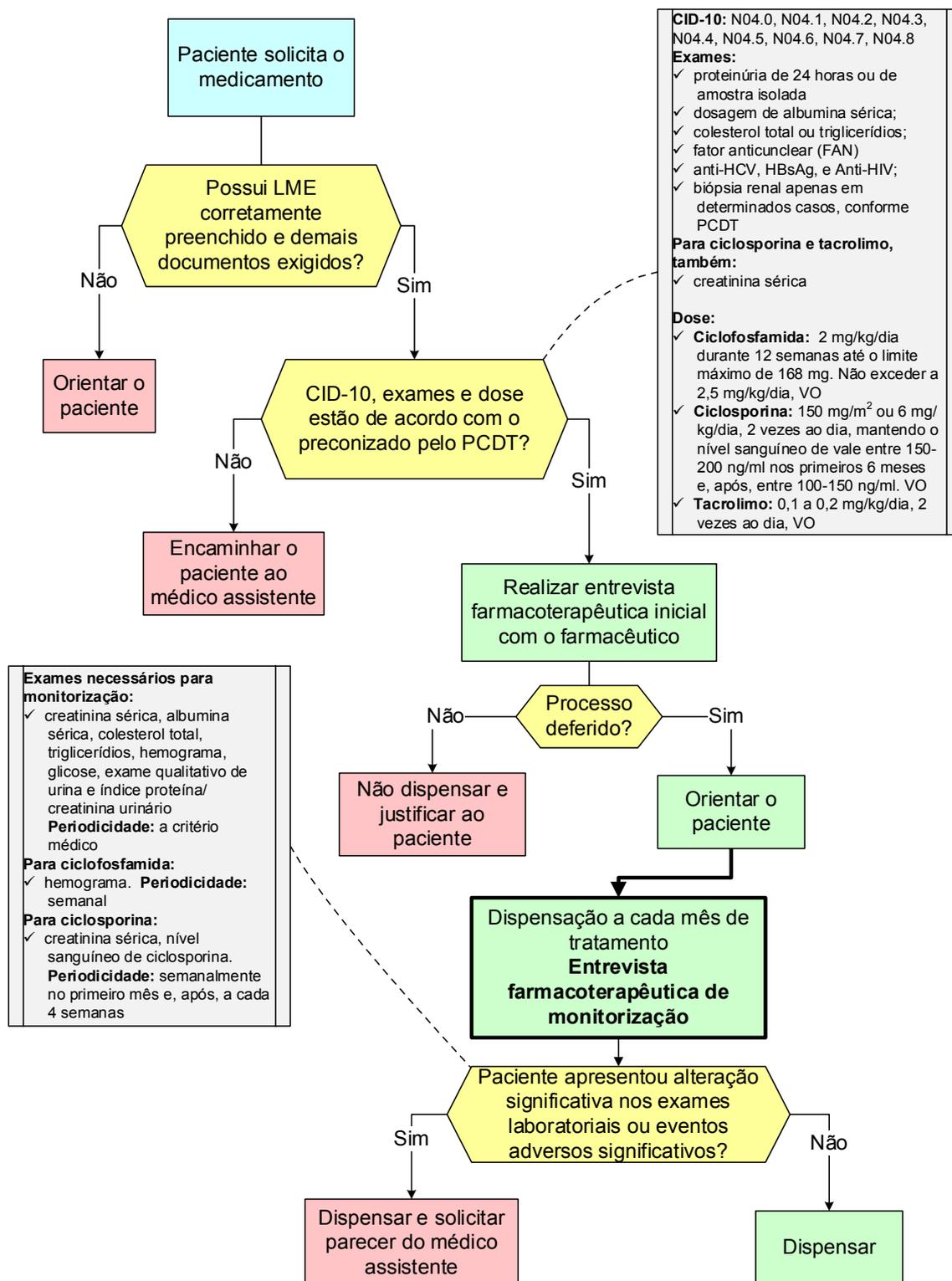
Nota: A administração intravenosa de metilprednisolona é contemplada pelo procedimento 0303020016 - PULSOTERAPIA I (POR APLICAÇÃO), da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS.



FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO
SÍNDROME NEFRÓTICA PRIMÁRIA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

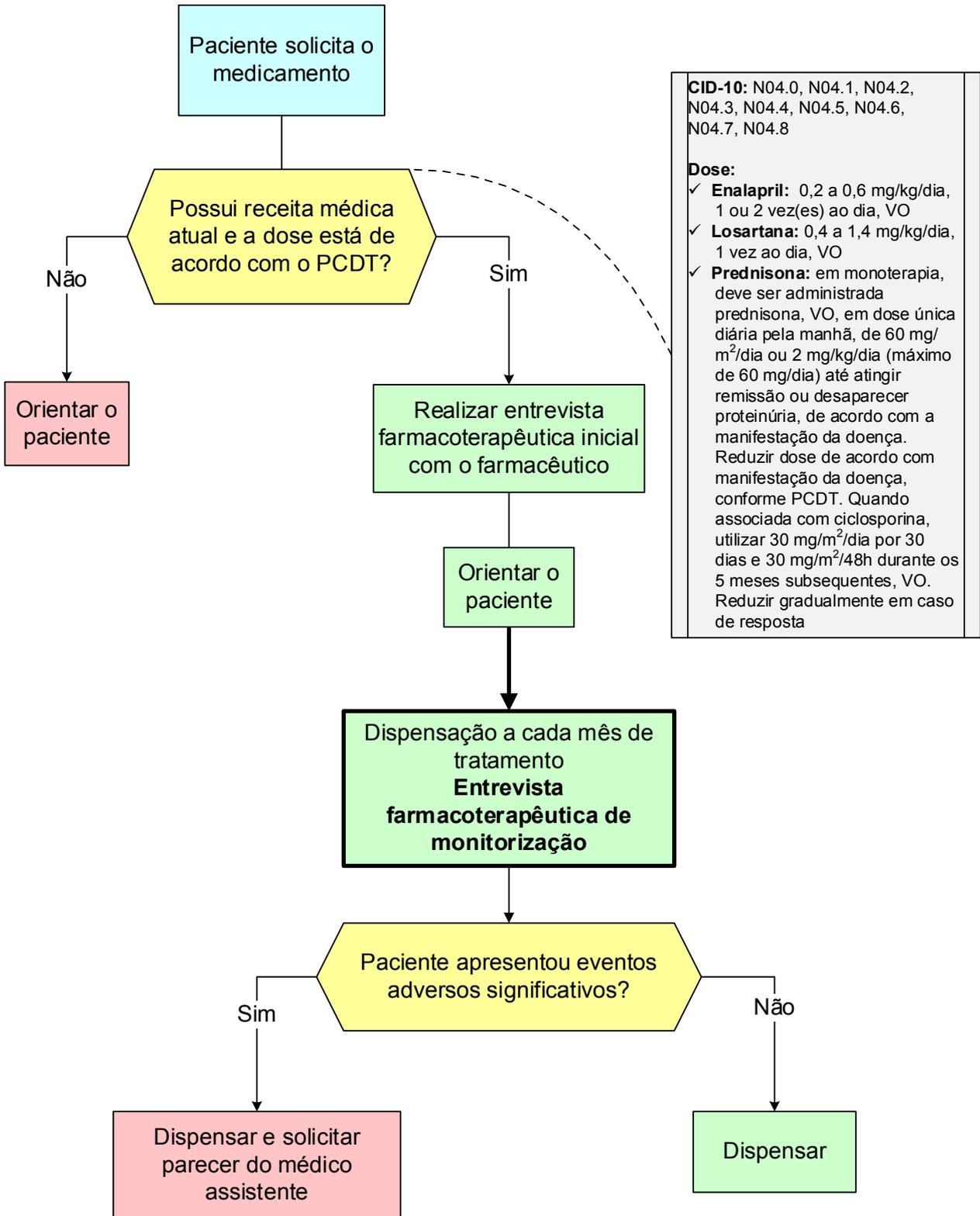


**FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE CICLOFOSFAMIDA, CICLOSPORINA E TACROLIMO
SÍNDROME NEFRÓTICA PRIMÁRIA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES**





**FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE ENALAPRIL, LOSARTANA E PREDNISONA
SÍNDROME NEFRÓTICA PRIMÁRIA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES**



FICHA FARMACOTERAPÊUTICA
SÍNDROME NEFRÓTICA PRIMÁRIA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____

CNS: _____ RG: _____

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

Endereço: _____

Telefones: _____

Médico assistente: _____ CRM: _____

Telefones: _____

Nome do responsável: _____

Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Qual idade de diagnóstico? _____

2.2 Indicação de biópsia renal inicial?

sim → Laudo _____

não

2.3 Tratamento inicial com corticosteróide:

sim → Início: _____ Dose utilizada? _____

não

2.4 Classificação da resposta ao tratamento com corticosteróide:

Sem remissão completa* → Síndrome nefrótica resistente ao corticosteróide (SNRC)

Com remissão completa* → Síndrome nefrótica sensível ao corticosteróide (SNSC)

* EQU com proteína indetectável por mais de 3 dias ou índice proteinúria/creatininúria (IPC) $\geq 0,3$

2.5 Se paciente com SNRC, realizou biópsia renal?

sim → Laudo _____

não

2.6 Se paciente com SNRC, iniciou tratamento de suporte?

sim → Medicamentos prescritos _____

não

2.7 Possui outras doenças diagnosticadas?

não

sim → Quais? _____

2.8 Faz uso de outros medicamentos?

- não
 sim → Preencher Tabela de Uso de Medicamentos – Anexo I

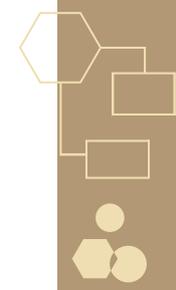
2.9 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

- não
 sim → Quais? A que medicamentos? _____

3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

	Inicial	1ºmês	2ºmês	3ºmês	4ºmês	5ºmês	6ºmês
Data prevista							
Data realizada							
Peso (kg)							
Creatinina							
Albumina							
Colesterol total							
Triglicerídeos							
Hemoglobina							
Leucócitos							
Neutrófilos							
Linfócitos							
Plaquetas							
Glicemia de jejum							
EQU							
IPC em amostra de urina							

	7ºmês	8ºmês	9ºmês	10ºmês	11ºmês	12ºmês
Data prevista						
Data realizada						
Peso (kg)						
Creatinina						
Albumina						
Colesterol total						
Triglicerídeos						
Hemoglobina						
Leucócitos						
Neutrófilos						
Linfócitos						
Plaquetas						
Glicemia de jejum						



	7ºmês	8ºmês	9ºmês	10ºmês	11ºmês	12ºmês
EQU						
IPC em amostra de urina						

PARA CICLOSPORINA

	Inicial	1ºsem	2ºsem	3ºsem	4ºsem	2ºmês	3ºmês	4ºmês
Data prevista								
Data realizada								
Creatinina								
Nível sérico								

	5ºmês	6ºmês	7ºmês	8ºmês	9ºmês	10ºmês	11ºmês	12ºmês
Data prevista								
Data realizada								
Creatinina								
Nível sérico								

sem = semana

3.1 Observar os exames laboratoriais para monitorização das recidivas em pacientes com SNSC:

- Primeira recidiva (proteinúria > 50 mg/kg/dia ou > 3,5 g/1,73m²/24h ou IPC acima de 2,0 após um período de remissão completa) → iniciar novo curso de corticosteroide
- Recidivas freqüentes (2 ou mais recidivas em até 6 meses ou 4 recidivas no período de 1 ano após o término do tratamento) → iniciar novo curso de corticosteroide
- Dependência de corticosteroide (2 ou mais recidivas durante o uso de corticoide ou em até 14 dias após o término do tratamento) → iniciar novo curso de corticosteroide
- Efeitos adversos ao uso do corticosteroide ou recidiva em dose elevada de corticosteroide → associar ciclofosfamida ou ciclosporina

Caso necessário encaminhar o paciente ao médico assistente (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

3.2 Uso de corticosteroides por períodos prolongados?

não → Dispensar

sim → Dispensar e recomendar avaliação oftalmológica anual

3.3 Apresentou alteração significativa de algum exame laboratorial?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para ajuste de dose, suspensão ou troca do medicamento. (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

3.4 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos?

não → Dispensar

sim → Preencher Tabela de Eventos Adversos – Anexo II. Passar para a pergunta 3.4.1

3.4.1 Evento adverso necessita de avaliação do médico assistente?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

3.5 Desde a última dispensação houve alteração no uso de medicamento (novos, suspensões, trocas de medicamentos/posologia)?

não

sim → Preencher Tabela de Uso de Medicamentos – Anexo I

Obs.: ao final da entrevista farmacoterapêutica preencher Ficha de Registro de Evolução Farmacêutica – Anexo IV. Ao final da dispensação preencher Tabela de Registro da Dispensação – Anexo V



GUIA DE ORIENTAÇÃO AO PACIENTE

SÍNDROME NEFRÓTICA PRIMÁRIA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

- CICLOFOSFAMIDA
- CICLOSPORINA
- ENALAPRIL
- LOSARTANA
- PREDNISONA
- TACROLIMO

ESTE É UM GUIA QUE CONTEM 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

- A síndrome nefrótica (SN) é caracterizada por um aumento de proteínas na urina, inchaço e aumento dos níveis de colesterol no sangue.
- Se não tratada, podem ocorrer graves complicações nos rins.

2 MEDICAMENTO

- Estes medicamentos aliviam os sintomas e previnem complicações da doença.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

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

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- Tome os comprimidos ou cápsulas (sem mastigar ou abrir) com ajuda de um líquido, de preferência junto às refeições.
- Tome exatamente a dose prescrita nos dias que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário.
- Em caso de esquecimento de uma dose, tome-a assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que o(s) medicamento(s) pode(m) trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, que variam de acordo com o medicamento, tais como: náuseas, vômitos, queda de cabelo, risco aumentado de infecções, pressão alta, crescimento da gengiva, formigamentos, diarreia, tremores, dores de cabeça, reações alérgicas, tontura e outros.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 GUARDA DO MEDICAMENTO

- 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

- Evite o uso de bebidas alcoólicas durante o tratamento.
- Mantenha uma boa higiene bucal e faça revisões periódicas com o dentista, pois podem ocorrer problemas devido ao uso da ciclosporina.
- Evite contato com pessoas com doenças infecciosas.
- Não se sabe ainda os riscos do uso da ciclosporina e tacrolimo na gravidez. A ciclofosfamida é totalmente contraindicada na gestação e podem causar sérios problemas ao feto. Por isso, se engravidar comunique imediatamente ao médico.

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.



