



## 2 - INTRODUÇÃO

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

Histologicamente, a SN idiopática é caracterizada pelo apagamento difuso dos podócitos na microscopia eletrônica e alterações mínimas na microscopia ótica sendo então diferenciada em síndrome nefrótica por lesões mínimas (SNLM) ou glomerulosclerose segmentar e focal (GESF). [2]

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

Portanto, os pacientes com SN podem ser definidos por sua resposta à terapia inicial em sensíveis ao corticoide, entre os quais 90% dos pacientes que respondem ao tratamento com glicocorticoide têm SNLM. GESF é visto no restante dos pacientes e SN resiste ao corticoide cujo prognóstico é significativamente pior [3]. Os pacientes 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 a 7 novos casos por 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 de idade [4,5].

## 3 - CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- N04.0 Síndrome nefrótica - anormalidade glomerular menor
- 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 mesangio-capilar 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 da SN idiopática em crianças é baseado em critérios clínicos e laboratoriais:

- Edema\* ou hipertensão arterial ou coloração marrom avermelhada da urina;
- Proteinúria nefrótica - Proteinúria acima de 50 mg/kg/dia ou acima de 40 mg/m<sup>2</sup>/h ou acima de 3,5 g/24 h/1,73m<sup>2</sup> ou Índice proteinúria/creatininúria (IPC) maior ou igual a 3,0;
- Hipalbuminemia - Albumina sérica abaixo de 3 g/dL;
- Hiperlipidemia (CT igual ou maior do que 240 mg/dL ; HDL igual ou menor do que 60 mg/dL ; TG igual ou maior do que 200 mg/dL)\*.

\*A ausência de edema e hiperlipidemia, embora freqüente, não afasta o diagnóstico de SN já que podem não estar presentes em todos os pacientes.

Além destes critérios, causas secundárias devem ser afastadas e, para isso, as sorologias para doenças infecciosas (HBsAg, Anti-HCV e anti-HIV), bem como o Fator anti nuclear (FAN) devem ser negativos. Também deve ser excluída como causa da SN o uso de medicamentos (por exemplo, antiinflamatórios não esteroides, ouro, penicilamina e captopril).

A biópsia renal é indicada nos casos de SNRC, isto é, ausência de resposta ao prednisona oral por 8 semanas ou prednisona oral por 4 semanas mais pulsoterapia com metilprednisona endovenosa por 3 dias (1.000mg/1,73 m<sup>2</sup>/dia).

## 5 - CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes com diagnóstico de SNI (conforme item 4) com até 18 anos de idade.

## 6 - CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

O tratamento de SN associada às causas secundárias abaixo relacionadas não é previsto por este Protocolo e aqueles doentes que requerem tratamento específico devem ser encaminhados para os respectivos serviços especializados:

- Doenças infecciosas: Hepatite C, Hepatite B e HIV;
- Doenças sistêmicas: Púrpura de Henoch-Schönlein, Lúpus Eritematoso Sistêmico, Diabete melito de longa evolução (com mais de cinco anos de evolução, em que a proteinúria pode ser causada pela doença de base) e Sarcoidose; e
- Tumores: Leucemia e Linfoma.

## 7 - TRATAMENTO

Os pacientes serão classificados em relação a sua resposta ao tratamento nas seguintes categorias:

- Remissão: EQU com proteína indetectável por mais de 3 dias ou IPC abaixo de 0,3.
- Remissão parcial: proteinúria de 24 horas entre 0,3 e 3,5 g/1,73 m<sup>2</sup> ou IPC acima de 0,3 e abaixo de 3,0 ou redução da proteinúria menor do que 50% do valor basal.
- Resistência ao glicocorticoide: falência em atingir remissão com uso de Prednisona por 8 semanas na dose recomendada ou 4 semanas + pulsoterapia com metilprednisona na dose de 1.000/1,73 m<sup>2</sup>/ 3 dias.
- Recidiva: proteinúria acima de 50 mg/kg/dia ou acima de 3,5 g/1,73 m<sup>2</sup>/24h ou IPC acima 3,0 após ter estado em remissão.
- Recidivas freqüentes: 2 ou mais recidivas até 6 meses ou 4 recidivas no período de 1 ano após o término do tratamento.
- Dependência de corticoide: 2 ou mais recidivas durante o uso de glicocorticoide ou até 14 dias após o término.
- Resistência ao corticoide (não responsivo inicial): resistência ao glicocorticoide no primeiro episódio.
- Resistência ao corticoide (não responsivo tardio): resistência ao glicocorticoide em paciente que previamente respondeu ao glicocorticoide.

Esquemáticamente o tratamento será dividido em:

- Tratamento inicial (primeiro episódio)
- Síndrome Nefrótica Sensível ao Corticoide:
- A) Primeiras recidivas
- B) Recidivas freqüentes ou dependência ao corticoide:
- Síndrome Nefrótica resiste ao corticoide
- Controle dos sintomas e prevenção das complicações da SN

## TRATAMENTO INICIAL

A terapia com glicocorticoide pode ser iniciada em crianças com uma alta probabilidade de SNLM, sem a confirmação por biópsia renal já que mais de 90% dos pacientes com SNLM irá responder a terapia com corticoide dentro de oito semanas [3,4].

O início da terapia com glicocorticoide pode ser adiado por até uma semana, pois a remissão espontânea ocorre em até 5% dos casos [5]. SN idiopática é sensível ao corticoide na maioria das crianças [3]. Aproximadamente 30% dos pacientes tratados não terão nenhuma recidiva e, portanto, serão curados após o curso inicial da terapia [4]. De 10% a 20% terão uma recidiva vários meses após a suspensão do tratamento com glicocorticoide, mas terão menos de quatro recidivas, responsivas ao corticoide, antes que a remissão completa ocorra. No entanto, 30% a 40% dos pacientes terão recidivas freqüentes. Isto é, duas ou mais recidivas em até seis horas ou quatro recidivas no período de um ano após o término do tratamento.[3]

Os pacientes com recidivas freqüentes ou dependentes de corticoide, 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 corticoide [6-9].

Isto é ilustrado por uma meta-análise que incluiu 12 ensaios clínicos [7]. Os seguintes resultados foram observados:

- Em uma análise conjunta de seis ensaios clínicos, o tratamento com prednisona por três a sete meses reduziu o risco de recidivas 12 e 24 meses pós-terapia quando comparado com um regime de dois meses de tratamento (RR 0,70 IC 95% 0,58-0,84). Não houve diferença na dose cumulativa de corticoide.
- Em uma análise conjunta dos quatro ensaios de 382 crianças, o risco de recidiva foi menor com seis versus três meses de tratamento (RR 0,57 IC 95% 0,45-0,71). Não houve diferença na dose cumulativa de corticoide.
- A redução do risco de recidiva foi associada a um aumento tanto na duração quanto na dose do glicocorticoide.

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/m<sup>2</sup>/dia por 4 semanas seguido de 40 mg/m<sup>2</sup>/48h por mais 4 semanas) a um regime inicial de 6 semanas de prednisona diário de 60 mg/m<sup>2</sup>/dia seguido de 6 semanas de prednisona 40 mg/m<sup>2</sup>/48h [6]. A taxa de recidiva no prazo de 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 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 com um risco aumentado de recidiva [10].

## SÍNDROME NEFRÓTICA SENSÍVEL AO CORTICOIDE

Como discutido acima, 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.

Os 40% a 50% de sensíveis ao corticoide que desenvolvem recidivas freqüentes ou tornam-se dependentes de corticoide apresentam os maiores desafios terapêuticos. Como são tratados com cursos repetidos ou prolongados de prednisona acabam sofrendo os efeitos adversos da terapia. Recomendamos para tratamento inicial o uso de prednisona oral em dose única diária pela manhã de 60 mg/m<sup>2</sup>/dia ou 2 mg/kg/dia (máximo de 60 mg/dia) por 30 dias. Após 30 dias, a dose é reduzida para 40 mg/m<sup>2</sup>/48h ou 1,5mg/Kg/48h durante dois meses em redução gradual da dose a cada duas semanas.

## A) PRIMEIRAS RECIDIVAS

O tratamento mais utilizado é prednisona oral na dose de 60 mg/m<sup>2</sup>/dia ou 2 mg/kg/dia (dose única diária, pela manhã, máximo de 60 mg/dia). O uso diário de prednisona é recomendado até a proteinúria desaparecer por mais quatro a cinco dias (IPC abaixo de 0,3). Em seguida, a dose é ajustada para 40 mg/m<sup>2</sup>/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 DE CORTICOIDE

Dois diferentes regimes de glicocorticoide têm sido usados para tratar pacientes com recidivas freqüentes ou dependentes de corticoide:

- O International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC) recomenda uma dose de prednisona 60 mg/m<sup>2</sup> por dia (máximo de 60 mg/dia), iniciada quando o paciente apresentar a recidiva e continuada até três dias após a urina tornar-se livre de proteínas. A prednisona é passada para 40 mg/m<sup>2</sup> /48h e administrada por quatro semanas [11].

- Outra conduta recomenda o tratamento de recidivas com prednisona (60mg/m<sup>2</sup>/48h) até o desaparecimento da proteinúria por quatro a cinco dias. A dose de prednisona é reduzida até 15 a 20 mg/m<sup>2</sup>/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 a 18 meses com redução gradual no final do tratamento [12].

O primeiro esquema permite uma melhor definição em termos de recidivas, mas está associado com um maior número de recidivas por causa da menor duração da terapia, resultando em maior dose cumulativa de glicocorticoide.

Entretanto, é importante ressaltar, especialmente quando se considera outros agentes terapêuticos, que quase todos os pacientes com recidivas freqüentes têm uma redução progressiva do número de recidivas ao longo do tempo e, geralmente, entram em remissão permanente [12].

Infecções virais são um fator desencadeante documentado para uma recidiva em crianças com SN responsiva a corticoide [13]. Uma alteração em curto prazo da dose, para diária ao invés de dias alternados, no tratamento dos pacientes com recidivas freqüentes, pode reduzir o risco de recidiva. Outros dois estudos mostraram uma redução do risco de recidiva durante infecções virais quando as doses de manutenção de prednisona foram aumentadas em 5mg/dia durante 7 dias seguidos, ou 0,5 mg/kg/dia durante 5 dias consecutivos [14,15].

## CICLOFOSFAMIDA:

A ciclofosfamida é um agente alquilante que pode induzir remissões mais duradouras do que a prednisona em pacientes com recidivas freqüentes ou dependentes de corticoides [16-19].

Uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados que compararam a eficácia de agentes alquilantes com prednisona isoladamente na manutenção da remissão em crianças com SN sensível ao corticoide obteve os seguintes resultados [19]: Em três ensaios de 102 pacientes, ciclofosfamida oral em comparação com prednisona reduziu o risco de recidiva de seis a doze meses (RR 0,44 IC 95% 0,26-0,73).

Dados da literatura sugerem que a terapia com ciclofosfamida aumenta a remissão sustentada nos pacientes com recidivas freqüentes ou dependentes de corticoide de 67% a 93% em 1 ano, 36% a 66% em cinco anos, e, aproximadamente, 25% em 10 anos [4,16-16,20].

A resposta a ciclofosfamida é maior naqueles com recidivas freqüentes do que nos pacientes dependentes de corticoide. Setenta por cento daqueles com recidivas freqüentes, tiveram remissão prolongada após um curso de ciclofosfamida oral por oito semanas enquanto a remissão ocorreu em apenas 30% dos pacientes dependentes de corticoide [21].

Em um seguimento de longo prazo (tempo médio de 6 anos) de 93 pacientes dependentes de corticoide com SNLM, comprovada por biópsia, apenas 35% permaneceram em remissão sustentada após um curso de ciclofosfamida, 30% tiveram mais de cinco recidivas, 20% tiveram cinco ou menos recidivas, e em 13 o seguimento foi perdido [22].

O efeito da ciclofosfamida pode depender da duração do tratamento, especialmente em crianças dependentes de corticoide. Isto foi demonstrado em um estudo alemão, no qual 18 crianças receberam um curso de 12 semanas de ciclofosfamida oral (2 mg/kg/dia) [23]. Em comparação com controles históricos tratados por oito semanas, um número maior de pacientes tratados por 12 semanas estavam em remissão após dois anos (67 versus 30%). No entanto, outros estudos não encontraram diferenças no tempo de remissão entre cursos de 8 ou 12 semanas de ciclofosfamida [19,24,25].

Não está claro se a ciclofosfamida intravenosa é tão eficaz quanto a ciclofosfamida oral na manutenção da remissão. Um estudo relatou que ciclofosfamida intravenosa não foi eficaz na prevenção de recidiva em pacientes dependentes de corticoides [25]. Em contraste, um estudo randomizado de 47 pacientes concluiu que o risco de recidiva em seis meses foi menor com ciclofosfamida intravenosa (seis doses mensais) do que com um curso de 12 semanas de ciclofosfamida oral, embora este benefício não tenha persistido durante os dois anos de seguimento [26].

Em pacientes com sinais de toxicidade pelo uso de corticoide, um curso de 12 semanas de ciclofosfamida oral é preferido por seus efeitos adversos e facilidade de administração.

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