

**CICLOSPORINA**

Ciclosporina é eficaz em induzir ou manter a remissão em pacientes com recidivas frequentes ou dependentes de corticoides [27-33].

Hipercolesterolemia grave pode inibir a eficácia da ciclosporina e requer doses mais elevadas para atingir resultados semelhantes [34,35].

Um estudo prospectivo multicêntrico do Japão comparou a eficácia de dois regimes de ciclosporina após terem sido tratados por 6 meses com nível sanguíneo vale de 80-100ng/ml. O nível terapêutico desejado até a próxima dose de ciclosporina é estabelecido pelo chamado "nível de vale", quando o sangue para dosagem do medicamento é coletado 1 hora antes do paciente ingerir a próxima dose. O grupo A recebeu uma dose suficiente para manter o nível sérico (vale) de 60-80ng/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 [36].

Uma revisão da literatura, que incluiu 129 crianças, demonstrou que a ciclosporina induziu ou manteve a remissão em 85% dos pacientes, permitindo assim a retirada de prednisona [29]. A dose recomendada é de 150 mg/m<sup>2</sup> por dia dividido em duas doses. A dose deve ser ajustada para manter níveis sanguíneos entre 100 e 200 ng/ml, mas a dose não deve ultrapassar 200 mg/m<sup>2</sup>/dia.

A remissão induzida pela ciclosporina, entretanto, não é duradoura e a maioria dos pacientes terá uma recidiva dentro dos primeiros meses após a interrupção do tratamento [28]. Assim, o uso da ciclosporina pode ser necessário durante longos períodos, expondo os pacientes a sua 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 de ciclosporina [31].

Pacientes que recidivam após a retirada da 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**

Dados limitados existentes sugerem que o micofenolato de mofetila (MMF) pode prolongar o tempo de remissão em crianças com SN idiopática, no entanto, muitas vezes, ocorrem recidivas após a interrupção de tratamento em pacientes dependentes de corticoides. [37-41].

Um estudo aberto, prospectivo e multicêntrico, avaliou 33 pacientes com recidivas frequentes que, enquanto em remissão, receberam MMF na dose de 600 mg/m<sup>2</sup> duas vezes por dia (dose máxima de 1 g) por seis meses e com redução gradual na dose de prednisona (em dias alternados) durante as primeiras 16 semanas do estudo [42]. Um paciente recidivou dois dias após o início do estudo. Dos 32 pacientes que completaram o estudo, 24 permaneceram em remissão durante os seis meses de tratamento com MMF. Dezesesseis pacientes recidivaram quando MMF foi interrompido e 8 permaneceram em remissão por 18 a 30 meses após a descontinuação do MMF.

Em um pequeno estudo randomizado comparando MMF (1200 mg/m<sup>2</sup>/dia) à 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 a ciclosporina é mais eficaz do que o MMF [43].

Os efeitos adversos do MMF incluem distúrbios gastrointestinais (dor abdominal e diarreia), e anormalidades hematológicas. Mais estudos clínicos controlados são necessários para determinar se existe um papel para o uso de micofenolato no tratamento de crianças dependentes de corticoides, razão por que não está indicado nesse Protocolo.

O rituximabe, um anticorpo monoclonal anti-CD20, foi estudado apenas em relatos de casos de pacientes com dependência de ciclosporina ou dependentes de corticoides. [44-46] Em uma série de casos de crianças com SN dependentes de ciclosporina ou de corticoide (faixa etária de 6,3-22 anos), o tratamento com rituximabe permitiu a interrupção de uma ou mais fármacos imunossupressores. Cerca de metade dos pacientes teve efeitos adversos leves e transitórios, nenhum evento adverso grave foi relatado. [44] Mais estudos clínicos controlados são necessários para determinar se existe um papel para o uso de rituximabe no tratamento de crianças dependentes de corticoides, não podendo ser indicado nesse protocolo. [47].

**SÍNDROME NEFRÓTICA RESISTENTE AO CORTICÓIDE (SNRC)**

A SN resiste ao corticoide é definida pela ausência de resposta ao tratamento inicial com prednisona oral na dose de 60 mg/m<sup>2</sup>/dia ou 2 mg/kg/dia por 8 semanas ou prednisona durante 4 semanas seguido de pulsoterapia com metilprednisolona, na dose de 1.000 mg/1,73m<sup>2</sup> por 3 dias. Nestes casos, a biópsia renal é 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) e tratamento dos sintomas, além do uso de fármacos hipolipemiantes, conforme o Protocolo de Dislipidemia, do Ministério da Saúde.

A terapia com corticoide deve ser suspensa até que o resultado da biópsia esteja disponível, já que os efeitos adversos são frequentemente intensos e o tratamento é ineficaz em caso de SNRC.

**CICLOFOSFAMIDA**

Não existem dados que demonstrem um efeito benéfico de agentes alquilantes em crianças com SNCR. 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 corticoide isoladamente [4,49-50].

Um estudo randomizado do International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC) comparou ciclofosfamida mais prednisona versus prednisona isoladamente em pacientes com SNCR e glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) [49]. A mesma proporção de crianças nos dois grupos entrou em remissão por seis meses.

Portanto, não há evidência que sugira que os agentes alquilantes devam ser indicados no tratamento de crianças com SNCR, portanto não se recomenda o uso de ciclofosfamida para pacientes com SN resiste ao corticoide.

**CICLOSPORINA**

A eficácia da ciclosporina na SNCR em crianças tem sido confirmada em vários estudos [45,46-56].

Em um estudo que foi realizado pela Sociedade Francesa de Nefrologia Pediátrica, 65 crianças com SNCR foram tratadas com ciclosporina (150 a 200 mg/m<sup>2</sup>/dia) em combinação com prednisona (30 mg/m<sup>2</sup>/dia durante um mês seguido de prednisona oral em dias alternados durante cinco meses) [51]. 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 tomaram-se sensíveis ao corticoide quando recidivaram posteriormente. Em 17 pacientes, a remissão durou de cinco meses a três anos. Nenhum dos respondedores evoluiu para insuficiência renal terminal e apenas dois persistiram com SN. Complicações ocorreram em 12 dos 31 respondedores e 15 dos 34 não respondedores, respectivamente. Entre os pacientes com evolução ruim, a maioria apresentava GESF.

Em um pequeno estudo, a ciclosporina foi mais eficaz do que a ciclofosfamida na indução de uma remissão parcial em crianças com SNCR [56].

Em outro estudo, 15 crianças com SNCR foram tratadas com doses moderadas de ciclosporina (dose média de 6,3 mg/kg/dia) mais prednisona [52]. A dose de ciclosporina foi ajustada para manter um nível sanguíneo (vale) entre 70 a 120ng/mL. Treze pacientes entraram em remissão após uma duração média de tratamento de dois meses.

Em um estudo randomizado, o uso de ciclosporina foi comparado com a terapia de suporte [53]. Dos 22 pacientes tratados com ciclosporina, sete entraram em remissão completa e seis em remissão parcial após seis meses, em comparação, nenhum paciente entre aqueles não tratados entrou em remissão completa e remissão parcial ocorreu em apenas 3 de 19 pacientes.

Em um estudo retrospectivo de 25 crianças com GESF tratadas com ciclosporina (150 mg/m<sup>2</sup>/dia) em combinação com o uso de metilprednisolona intravenosa em pulsos (300 a 1000 mg/m<sup>2</sup> por dia, durante 3 a 8 dias) seguidos de prednisona oral (40mg/m<sup>2</sup>/dia após o término da pulsoterapia), observou-se taxa de remissão de 84%, em comparação com 64% nas 27 crianças com GESF tratados com ciclosporina mais prednisona oral (40mg/m<sup>2</sup> a cada dois dias) [57]. Todos os 14 pacientes com SNLM incluídos neste estudo entraram em remissão, independentemente do regime utilizado.

Um estudo sugeriu que a ciclosporina pode reduzir o risco de progressão para insuficiência renal nestes pacientes. Em um período de cinco anos, a taxa de progressão para insuficiência renal terminal foi de 24% naqueles tratados com ciclosporina em comparação com 78% nos controles históricos com GESF que não responderam à ciclofosfamida [55].

**OUTROS MEDICAMENTOS**

Existem poucas evidências (e, ainda assim, a maioria observacionais) que o tacrolimo é eficaz em uma proporção significativa de pacientes com SNCR [58-61]. Em um pequeno ensaio clínico no qual o uso de tacrolimo foi comparado com ciclosporina em pacientes com SNCR, as taxas de remissão entre os dois agentes foram semelhantes após 6 e 12 meses [61]. Todos os pacientes foram tratados com enalapril e prednisona em dias alternados. O uso de tacrolimo foi associado a uma menor taxa de recidivas, menor número de efeitos adversos do ponto de vista estético e níveis mais baixos de colesterol. No entanto, mais estudos são necessários para definir o papel do tacrolimo no tratamento de pacientes com SNCR, não havendo evidências para recomendá-lo neste protocolo.

Não existem dados convincentes que demonstrem um benefício da administração do micofenolato de mofetila em pacientes com SNCR, como demonstrado por estudos de pequeno porte descritos abaixo.

- Em um estudo de cinco pacientes com SNCR, apenas um paciente atingiu a remissão completa após a administração do micofenolato [62].

- Em um estudo de 18 adultos com SNCR, houve uma redução na proteinúria nos 8 pacientes que foram aleatoriamente designados para micofenolato em comparação com controles tratados com placebo [63]. No entanto, a remissão completa não foi atingida em nenhum paciente.

Um estudo prospectivo, organizado pelo National Institute of Health (NIH), comparando a combinação de pulsoterapia com metilprednisolona mais ciclosporina com micofenolato de mofetila está em andamento, e talvez possa esclarecer se existe um papel para o uso de micofenolato de mofetila no tratamento de pacientes com SNCR. Até então, não há evidências que suportem a indicação para o seu uso nesta condição clínica.

O benefício de rituximabe em pacientes com SNRC foi estudado em um número muito limitado de pacientes. Na primeira série de 2 casos, uma dose inicial de rituximabe (375 mg/m<sup>2</sup>) induziu remissão completa no primeiro e remissão parcial no segundo paciente [64]. O segundo paciente atingiu a remissão completa, cinco meses após a segunda dose de rituximabe. Na segunda série de casos, cinco crianças com SNCR (três com a resistência inicial e dois que desenvolveram resistência tardia) receberam quatro doses semanais de rituximabe. Quatro pacientes obtiveram remissão completa e um obteve remissão parcial. A remissão completa foi persistente em três pacientes [65].

No entanto, também há relatos de pacientes que não responderam ao rituximabe não podendo ser indicado nesse protocolo para crianças e adolescentes com SNRC.

**CASOS ESPECIAIS - ESQUEMAS TERAPÊUTICOS MAIS AGRESSIVOS**

Alguns esquemas terapêuticos mais agressivos foram testados em um número relativamente pequeno de pacientes com SNCR.

Uma conduta agressiva combina pulsos de metilprednisolona, prednisona oral, e, se não houver redução da proteinúria, um agente alquilante é adicionado [67, 68]:

- Pulso de metilprednisolona (na dose de 30 mg/kg por via intravenosa), administrada em dias alternados durante duas semanas, a cada 7 dias durante oito semanas, a cada 14 dias por oito semanas, a cada 30 dias durante nove meses, e depois a cada dois meses durante seis meses.

- Prednisona oral (2 mg/kg em dias alternados).

- Se a proteinúria não melhorar em 2 semanas de terapia com pulso de metilprednisolona, um agente alquilante é adicionado; ciclofosfamida (2,0 a 2,5 mg/kg/ dia, via oral) por 8 a 12 semanas.

Em um estudo que utilizou essa combinação, 21 de 32 pacientes entraram em remissão [72]. A incidência, em cinco anos, de estágio final da doença renal foi de aproximadamente 5% contra 40% nos controles históricos [68]. Um resultado ruim foi associado com esclerose segmentar na biópsia renal antes da pulsoterapia [69]. Os efeitos colaterais incluíram: náuseas durante a infusão de metilprednisolona em quase todos os pacientes, o déficit de crescimento em quatro, catarata de grau leve que não interferiu com a acuidade visual em cinco, e infecções em dois pacientes (celulite e Herpes Zoster).

**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 em crianças, o uso desses medicamentos é justificado em crianças com SNCR e proteinúria persistentes com base nas evidências em adultos com doença renal crônica e proteinúria.

Em uma série de 9 crianças com GESF resiste ao corticoide a combinação de IECA ou BRA mais micofenolato de mofetila foi testada com redução da proteinúria, entretanto mais estudos são necessários para embasar essa conduta de tratamento [70].

IECA e BRA devem ser evitados em casos de hipercalemia ou quando ocorre 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 sepsis) por bactérias encapsuladas devido à redução na concentração de imunoglobulinas, redução da imunidade celular e pelo uso da terapia imunossupressora. As bactérias mais frequentes são o Streptococcus pneumoniae e Escherichia coli.

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 corticoide aumentaram em 10 vezes os títulos de anticorpos.

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

**TROMBOEMBOLISMO**

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, aqueles que apresentam: albumina sérica abaixo de 2 mg/dl, fibrinogênio acima de 6 g/L ou AT III abaixo de 70% porém pela dificuldade de monitorização, risco elevado de sangramento e necessidade de punções frequentes para coletas de sangue não recomendamos o uso de anticoagulação profilática neste protocolo.

**EDEMA**

Diuréticos devem ser evitados pelo risco de precipitar piora na função renal nestes pacientes já frequentemente com hipovolemia. Deve-se preferir uso oral ao endovenoso [71].

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

**HIPERLIPIDEMIA**

A hiperlipidemia secundária a SN é reversível e normaliza 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 e HDL de 20%-45%.

Com base em estudos na população adulta e de crianças com hipercolesterolemia familiar, recomenda-se o uso de estatinas naquelas crianças com proteinúria persistente com hiperlipidemia, conforme PCDT de Dislipidemia.