



7.1 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
7.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO
TRATAMENTO INICIAL:

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 não entrar em remissão: manter a mesma dose por 8 semanas.

Após 30 dias, a dose é reduzida para 40 mg/m²/48h ou 1,5mg/Kg/48h, durante dois meses. Após este período a dose de prednisona é reduzida a cada duas semanas até suspensão total.

PRIMEIRA RECIDIVA:

Prednisona oral em dose única diária pela manhã de 60 mg/m² ou 2 mg/kg por dia (máximo de 60 mg/dia) até atingir remissão por 4-5 dias.

Após atingir a remissão por 4-5 dias a dose é reduzida para 40 mg/m²/48h durante 30 dias. A redução é feita de forma similar ao item anterior.

RECIDIVAS FREQUENTES/DEPENDÊNCIA DE CORTICOIDE:

PREDNISONA POR TEMPO PROLONGADO

Prednisona oral em dose única diária, pela manhã, de 60 mg/m² ou 2 mg/kg por dia (máximo de 60 mg/dia) até atingir remissão por 4-5 dias.

Após atingir a remissão por 4-5 dias a dose é reduzida para 40 mg/m²/48h. A redução é feita a cada 7 dias (40, 30, 20, 10, 5 mg/48h) até atingir o nível imediatamente acima daquele que o paciente recidivou. A dose é mantida por 12-18 meses.

Se o paciente apresenta efeitos adversos ao uso de corticoide ou recidivou em dose relativamente elevada (exemplo: acima de 0,5 mg/kg/48h), sugere-se uso de uso associado de medicamentos alternativos, ciclosporina ou ciclofosfamida, conforme a seguir.

CICLOSPORINA

Ciclosporina deve ser iniciada na dose de 100-150mg/m² ou 4-6 mg/kg/dia (em 2 doses diárias) (para manter nível sanguíneo de vale em 150-200 ng/ml, nos primeiros 6 meses, 100-150 ng/ml, após 6 meses) e mantida por no mínimo 12 meses, quando deverá ser iniciada redução gradativa, até sua retirada completa por volta de 2 anos de tratamento.

CICLOFOSFAMIDA

Ciclofosfamida oral iniciada somente após o paciente entrar em remissão 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 2,5 mg/kg. Um segundo curso de ciclofosfamida não deve ser administrado.

RESISTÊNCIA AO CORTICOIDE

Em pacientes resistentes ao corticoides (após obtenção da biópsia renal):

Ciclosporina é iniciada na dose de 100-150 mg/m² ou 4-6 mg/kg/dia (em 2 doses diárias) (para manter nível sérico de vale 150-200 ng/ml, nos primeiros 6 meses, 100-150 ng/ml, após 6 meses) ou na menor dose possível para manter o paciente em remissão.

Prednisona oral 30 mg/m²/dia por 30 dias e 30 mg/m²/48h durante os 5 meses subsequentes e recomendada em associação ao uso de ciclosporina.

Para manter o medicamento por tempo superior a 2 anos recomenda-se fazer nova biópsia renal para diagnosticar a presença de nefropatia crônica secundária ao uso de ciclosporina.

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

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

Nos casos de resistência a ciclosporina, o uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA) devem ser mantidos em longo prazo.

Uma conduta agressiva combina pulsos de metilprednisolona, prednisona oral, e, se não houver redução da proteinúria, um agente alquilante é adicionado [5, 67, 68]:

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

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

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

Em um estudo utilizando esse protocolo, 21 dos 32 pacientes entraram em remissão [68]. A incidência de 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, cataratas de grau leve que não interferiram com a visão em cinco, e infecções em dois pacientes (celulite e Herpes Zoster).

Mais dados são necessários para determinar a eficácia e segurança do uso de pulsoterapia com metilprednisolona em crianças com SNCR.

7.3 TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

PARA CORTICOIDE

Pacientes que desenvolvem fácies cushingóide (cara de lua cheia), obesidade, estrias, hipertensão arterial, catarata ou retardo de crescimento.

PARA CICLOSPORINA

Aumento superior a 30% dos níveis de creatinina sérica apesar da dose e nível sérico adequados. Ausência de resposta terapêutica após 6 meses.

PARA CICLOFOSFAMIDA

O risco toxicidade medular por agentes alquilantes exige um monitoramento semanal do leucograma. Se a contagem de leucócitos cai abaixo 3000/mm³, o medicamento deve ser suspenso até que a contagem normalize. O tratamento também deve ser interrompido na vigência de infecção para ser reiniciado somente após 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 a ciclofosfamida, interrompida durante a vigência da infecção. Cistite hemorrágica pode ocorrer em 7% a 40% dos casos com uso endovenoso [18].

7.4 - 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 a 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.

8 - RECOMENDAÇÕES GERAIS

Recomenda-se a imunização para pneumococo e varicela, preferencialmente quando o paciente estiver em remissão e sem corticoide.

Baseado em estudos na população adulta e de crianças com hipercolesterolemia familiar recomenda-se o uso de estatinas naquelas crianças com proteinúria persistente, conforme específico do Ministério da Saúde.

O uso de diuréticos deve ser evitado na maioria dos pacientes pelo risco de piorar a função renal por depleção de volume e reservado para aquelas crianças em anasarca e com sinais de congestão circulatória, derrame pleural ou ascite.

9 - MONITORIZAÇÃO

A monitorização do tratamento será realizada por meio da avaliação clínica e laboratorial. Enquanto se mantiver a SN, as avaliações clínicas e laboratoriais devem ser mensais ou em intervalos ainda menores nos pacientes que utilizam medicamentos citotóxicos, principalmente para detecção imediata de leucopenia quando o medicamento deve ser suspenso pelo risco de infecções bacterianas, virais ou fúngicas oportunistas, complicações essas associadas ao grande potencial de morbidade e mortalidade no paciente nefrótico.

Nos pacientes em remissão, 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, colesterol HDL, triglicerídeos, hemograma, glicose, exame qualitativo de urina, índice proteína/creatinina em amostra de urina. A solicitação de outros exames deve ser individualizada.

Nos pacientes em uso de ciclosporina, a creatinina e o nível sanguíneo de ciclosporina deverão ser realizados 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, considera-se a concentração de 150 a 200 ng/ml um nível aceitável, mas na fase de manutenção a meta terapêutica é 100 a 150 ng/ml para evitar nefrotoxicidade. Deve-se ajustar a dose diária sempre em bases individuais, pois o metabolismo do medicamento é extremamente variável.

CORTICOIDE:

Complicações secundárias à terapia prolongada com corticoide são bem conhecidas e são observadas em crianças com SN, especialmente aquelas com recidivas frequentes ou dependentes de corticoide. Os efeitos adversos associados com o uso de corticoide em crianças com SN estão resumidos abaixo.

- Retardo de crescimento é mais frequente com a terapia prolongada e uso diário de corticoide [73]. Terapia em dias alternados pode preservar o crescimento [74] e a recuperação do crescimento pode ocorrer com frequência quando a terapia com corticoide é interrompida [75];

- Catarata [76,77];

- Ganho excessivo de peso, que pode persistir na idade adulta [72];

- Embora, a osteoporose tenha sido relatada em adultos que tinham SN sensível ao corticoide [72], um estudo que comparou adolescentes e crianças com SN sensível ao corticoide não encontrou efeitos a longo prazo da exposição intermitente a corticoide sobre a massa óssea. [72];

- Supressão do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA). Em uma série de casos de pacientes (idade média de 9,7 anos) tratados com corticoide em dias alternados, 20 dos 32 pacientes tiveram evidência de supressão de HPA, definido como um pico de concentração de cortisol sérico inferior a 18 mcg/dL, em resposta a estimulação por cortosina (0,5 mcg) [78]. Embora os autores sugiram 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 neste pequeno estudo receberam múltiplos esquemas de tratamento.

Em crianças com efeitos adversos significativos da terapia com corticoide, outros fármacos que prolongam remissões e a redução da dose de corticoide devem ser considerados.

CICLOFOSFAMIDA:

As complicações associadas ao uso de agentes alquilantes incluem os seguintes [36,37,78]:

- Neutropenia e infecção - O risco de toxicidade medular por ciclofosfamida exige um monitoramento semanal do leucograma, com ajuste de dose para evitar leucopenia grave (procurar manter leucócitos acima de 3.000/mm³). 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 prontamente e a ciclofosfamida, interrompida.

- Toxicidade gonadal - O desenvolvimento de toxicidade gonadal, resultando em infertilidade geralmente requer uma dose total superior a 200 a 300 mg/kg de ciclofosfamida, o que excede a dose cumulativa recomendada de 168 mg/kg para ciclofosfamida. [36,37].

- Neoplasia - Existe um único caso relatado de neoplasia (leucemia linfoblástica aguda) associado ao uso de ciclofosfamida administrada em uma criança com SN, utilizando o regime recomendado acima [85]. A ampla utilização deste regime de ciclofosfamida em crianças com SN com apenas um único caso relatado de malignidade sugerem 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 nas doses recomendadas para tratar crianças com SN.

CICLOSPORINA:

O aumento da creatinina sérica acima de 30% do basal requer redução na dose. A elevação gradativa da creatinina sérica, com piora da proteinúria e elevação dos níveis tensionais, sugerem nefropatia crônica secundária aos inibidores de calcineurina. No contexto de glomerulopatia, uma biópsia renal pode esclarecer o diagnóstico diferencial e orientar o tratamento (redução da dose de ciclosporina, no primeiro caso, e elevação da dose, no segundo).

10 - ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Quando o paciente responde ao tratamento com corticoide, é necessário o acompanhamento da proteinúria para, precocemente, detectar recidivas e reiniciar a terapia minimizando as complicações associadas com a SN idiopática infantil.

Os pacientes e seus responsáveis devem ser instruídos para que o peso dos doentes seja verificado com frequência e monitorem os níveis de proteína na urina toda vez que apresentarem ganho de peso ou edema [79]. O aumento da concentração de proteína urinária normalmente é a primeira indicação de uma recidiva. Quando isso ocorre, a família deve procurar o atendimento médico para reiniciar o tratamento. Após normalização ou redução da proteinúria, redução ou desaparecimento do edema, e suspensão dos imunossupressores, as consultas serão 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 doentes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses do medicamento prescrito e dispensado, da adequação de uso e do acompanhamento pós-tratamento. Os pacientes devem ser 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 certificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos, benefícios e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, o que deverá ser obrigatoriamente formalizado por meio da assinatura de Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, quando utilizado 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; 13:159.

2. Kashgarian, M, Hayslett, JP, Siegel, NJ. Lipoid nephrosis and focal sclerosis distinct entities or spectrum of disease. *Nephron* 1974; 13:105.

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; 98:561.

4. Tarshish, P, Tobin, JN, Bernstein, J, Edelman, 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; 8:769.

5. Tune, BM, Mendoza, SA. Treatment of the idiopathic nephrotic syndrome: Regimens and outcomes in children and adults. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:824.

6. Short versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. *Lancet* 1988; 1:380.

7. Hodson, EM, Knight, JF, Willis, NS, Craig, JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; :CD001533.

8. Brodehl, J. The treatment of minimal change nephrotic syndrome: lessons learned from multicentre co-operative studies. *Eur J Pediatr* 1991; 150:380.

9. Hiraoka, M, Tsukahara, H, Matsubara, K, Tsurusawa, M. A randomized study of two long-course prednisolone regimens for nephrotic syndrome in children. *Am J Kidney Dis* 2003; 41:1155.

10. Leisti, S, Koskimies, O. Risk of relapse in steroid-sensitive nephrotic syndrome: effect of stage of post-prednisone adrenocortical suppression. *J Pediatr* 1983; 103:553.