

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



XIMENE AZEVEDO FERNANDES

**SÍNDROME NEFRÓTICA IDIOPÁTICA: EVOLUÇÃO CLÍNICA DE
CRIANÇAS ACOMPANHADAS NO AMBULATÓRIO DE
NEFROLOGIA PEDIÁTRICA DO HU-UFS.**

ARACAJU

2014

XIMENE AZEVEDO FERNANDES

**SÍNDROME NEFRÓTICA IDIOPÁTICA: EVOLUÇÃO CLÍNICA DE
CRIANÇAS ACOMPANHADAS NO AMBULATÓRIO DE
NEFROLOGIA PEDIÁTRICA DO HU-UFS.**

Monografia apresentada ao
Colegiado de Medicina da
Universidade Federal de Sergipe
(UFS), como requisito parcial para
obtenção do grau de bacharel em
Medicina.

Orientador: Professor Kleyton de
Andrade Bastos.

ARACAJU

2014

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

A large, empty rectangular box with a thin black border, occupying the central portion of the page. It is intended for the user to enter the bibliographic information for the cataloging card.

XIMENE AZEVEDO FERNANDES

**SÍNDROME NEFRÓTICA IDIOPÁTICA: EVOLUÇÃO CLÍNICA DE
CRIANÇAS ACOMPANHADAS NO AMBULATÓRIO DE
NEFROLOGIA PEDIÁTRICA DO HU-UFS.**

Monografia apresentada ao
Colegiado de Medicina da
Universidade Federal de Sergipe
(UFS), como requisito parcial para
obtenção do grau de bacharel em
Medicina.

Aprovada em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Professor Adjunto Keyton de Andrade Bastos
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

1º Examinador
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

2º Examinador
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

ARACAJU

2014

AGRADECIMENTOS

À Deus, por iluminar meus pensamentos e idéias, e por estar ao meu lado sempre.

Ao meu orientador, Kleyton, por apostar neste projeto e pelos ensinamentos que levarei para minha vida profissional.

Aos meus pais, Orlando e Wilma, pelo incentivo neste desafio e pela fé que depositaram em mim, até quando eu mesma tinha dúvidas. A meus irmãos, Xênia e Xenô, pelo apoio instantâneo sempre que precisei. Minha fortaleza.

Ao meu noivo Fernando, por acalmar meu coração nos momentos difíceis e caminhar lado a lado comigo.

A todos os meus amigos e familiares, que compreenderam minha ausência e me incentivaram sempre que necessário.

Ximene A. Fernandes

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANEP: Ambulatório de nefrologia pediátrica
CD-NA: Corticodependente – nível alto
CD-NB: Corticodependente – nível baixo
CPM: Ciclofosfamida
CR: Corticorresistente
CS: Corticossensível
CsA: Ciclosporina A
CS-ND: Corticossensível – não dependente
CSP: Corticossensível parcial
EPO: Eritropoietina
GEFS: Glomeruloesclerose focal e segmentar
GEG: Glomeruloesclerose global
GNMP: Glomerulonefrite mesangioproliferativa
HU: Hospital Universitário
ICN: Inibidor de calcinerina
IECA: Inibidor de enzima conversora de angiotensina
IRA: Insuficiência renal aguda
IRC: Insuficiência renal crônica
LHM: Lesão histológica mínima
MBG: Membrana basal glomerular
MMF: Micofenolato mofetil
P: Proteinúria
SN: Síndrome Nefrótica
SNCR: Síndrome Nefrótica corticossensível
SNCS: Síndrome Nefrótica corticorresistente
SNI: Síndrome Nefrótica Idiopática
TFG: Taxa de filtração glomerular
UFS: Universidade Federal de Sergipe

SUMÁRIO

I REVISÃO DE LITERATURA	8
1 SÍNDROME NEFRÓTICA.....	9
1.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	9
1.2 ETIOLOGIA.....	11
1.3 FISIOPATOLOGIA.....	12
1.4 DIAGNÓSTICO	13
1.5 COMPLICAÇÕES	15
1.6 TRATAMENTO	20
1.6.1 SÍNDROME NEFRÓTICA CORTICOSSENSÍVEL	21
1.6.2 SÍNDROME NEFRÓTICA CORTICORRESISTENTE.....	24
REFERÊNCIAS.....	28
II ARTIGO ORIGINAL	40
FOLHA DE ROSTO	41
RESUMO.....	42
ABSTRAT	43
INTRODUÇÃO	44
MATERIAIS E MÉTODOS	45
RESULTADOS.....	47
DISCUSSÃO	49
CONCLUSÕES	52
REFERÊNCIAS.....	53
TABELAS	57
III ANEXOS	60
ANEXO 1.....	61
ANEXO 2.....	62

I REVISÃO DE LITERATURA

1 SÍNDROME NEFRÓTICA

1.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

O termo “nefroze”, originado de radicais gregos que significam “uma condição renal”, foi usado pela primeira vez em 1905 e englobava as “alterações degenerativas dos túbulos renais” (MÜLLER, 1905).

Síndrome nefrótica (SN) é uma doença glomerular que é caracterizada fundamentalmente por proteinúria maciça (≥ 50 mg/kg/dia ou ≥ 40 mg/m²/hora) e hipoalbuminemia ($< 2,5$ g/dL) (HENRIQUES et al, 2012). O quadro completo inclui ainda edema generalizado, hipercolesterolemia e lipidúria (MATHIESON, 2002; ISKDC, 1978).

A síndrome nefrótica ocorre quando as mudanças na barreira de permeabilidade seletiva da parede capilar glomerular já não podem restringir a perda de proteína a um nível mínimo, resultando assim na perda em massa de proteína através da urina, que podem possivelmente resultar em infecções letais, trombose e edema pulmonar como resultado de significativa perda (EDDY, 2003). A incidência estimada da síndrome nefrótica é entre 2-7 por 100.000 crianças em todo o mundo, com uma prevalência acumulada de 16 por 100.000 crianças, com taxas mais altas relatadas entre países da África e sul da Ásia. Sendo mais comum em meninos do que em meninas com uma razão de 1,6: 1 (EDDY, 2003; MUBARAK et. al., 2009; LENNON, WHATSON & WEBB, 2009).

Na infância, 90% dos casos entre 1 e 10 anos de idade e 50% depois de 10 anos de idade correspondem à SN primária ou idiopática, não sendo, portanto, associada a nenhuma doença sistêmica, hereditária, metabólica, infecciosa ou uso de drogas/ medicamentos. Quando a SN ocorre em associação a estas é chamada de SN secundária. Em algumas crianças, a SN manifesta-se nos primeiros meses de vida. Neste grupo etário, ocorre maior prevalência de SN congênita. A glomerulonefrite por lesões histológicas mínimas (LHM) é a causa mais comum da SN primária em crianças,

correspondendo a aproximadamente 80% dos casos e tem início entre os 2 e 7 anos de idade, sendo que 2/3 dos casos ocorrem antes dos 5 anos e o pico de incidência aos 3 anos de idade (SOUZA & PAIVA, 2010).

Embora SN ser relativamente rara, é responsável por mortalidade e morbidade considerável em crianças. O prognóstico correlaciona-se com o espectro de capacidade de resposta à terapia com corticosteróide, sendo corticossensíveis, corticossensíveis parciais ou corticorresistentes. Este último representando a causa mais comum de aquisição de estágio final de doença renal crônica (IRC) em crianças (FILLER, 2003).

1.2 ETIOLOGIA

Embora a etiologia da SN idiopática seja desconhecida, vários fatores candidatos foram identificados. Após o primeiro relatório de hipersensibilidade e SN (HARDWICKE et al, 1959) em 1959, numerosos estudos têm relatado uma associação entre SN e alergia (SALSANO et al, 2007; ABDEL-HAFEZ et al, 2009). Ensaio têm demonstrado elevada imunoglobulina (IgE) em doentes com SN e a hipótese de seu papel ativo na fisiopatologia, no entanto, uma relação direta entre a IgE e a patogênese ainda é controversa (VAN DEN BERG & WEENING, 2004; CHEUNG et al, 2004). Enquanto isso, foi proposto que as respostas das células T anormais conduzindo alterações nas citocinas estão fortemente relacionados com a patogênese da SN (GRIMBERT et al, 2003), sugerindo que a disfunção imune desempenha um papel chave na origem da patologia (SOUTO et al, 2008). Diversas evidências indicam que os linfócitos derivados de um sistema imunológico anormal alteram a permeabilidade da parede capilar glomerular através da perda de glicoproteínas de carga negativa em seu interior (LE BERRE et al, 2005; KANAI et al, 2010). Um outro fator etiológico que vem sendo relacionado a SNI acredita-se estar na associação com mutações de genes que codificam as proteínas dos podócitos, estruturas responsáveis por formar fendas de filtração essencial para manter as proteínas no interior do lúmen capilar (DAVIN & RUTJES, 2011).

1.3 FISIOPATOLOGIA

O evento fisiopatológico primário na SN foi mostrado ser a perda de seletividade para a albumina na membrana basal glomerular (MBG). O aumento da permeabilidade a albumina na MBG acredita ser devido a uma combinação de aumento do tamanho dos poros funcionais entre as fibras de colagénio tipo IV e a perda de carga aniónica normalmente presente sob a forma de proteoglicanos. A resultante perda maciça de albumina na urina resulta em hipoalbuminemia, que por sua vez provoca eficaz depleção do volume líquido circulante e diminuição da pressão oncótica intravascular. Através de mecanismos fisiológicos de compensação ocorre retenção hidrossalina secundária proporcionada pela ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona quando o fluxo sanguíneo renal é diminuído. A combinação da redução da pressão oncótica e/ retenção de água e sódio no intravascular resulta em edema que é mais perceptível na região supra-orbital, abdômen, região inguinal / escrotal e membros inferiores (SCHACHTER, 2004).

O mecanismo da hiperlipidemia é devida ao aumento da síntese hepática de lipoproteínas, estimulada pela queda da pressão oncótica induzida pela hipoalbuminemia, que acredita-se ter o mesmo estímulo que faz o fígado produzir mais albumina (ROCHA et al., 2005). As proteínas não-albumina expelidas na urina incluem imunoglobulinas, fatores de coagulação e várias proteínas de ligação importantes no plasma, incluindo proteínas de ligação hormonal (SCHACHTER, 2004).

Hipogamaglobulinemia, ou seja, redução da imunoglobulina G (IgG), também tem sido bem documentada, mas sua fisiopatologia permanece desconhecida (GIANGIACOMO et al, 1975; KEMPER et al, 2002). Já que crianças com SN congênita e glomerulonefrite por lesões histológicas mínimas apresentam excreção urinária de IgG insignificante quando comparadas com outras glomerulopatias (HUTTUNEN, SAVILAHTI & RAPOLA 1975; HARRIS et al, 1986), sugerindo assim outros fatores para explicar a hipogamaglobulinemia, como o aumento de seu catabolismo ou redução de sua síntese (HESLAN et al, 1982; BEAMAN et al, 1988).

1.4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de SN é feito por critérios clínicos, laboratoriais e pela análise histopatológica da biópsia renal (NACHMAN, JENNETTE & FALK, 2008).

- Diagnóstico clínico:

O achado clínico mais característico é o edema, que se apresenta inicialmente de forma insidiosa, evoluindo posteriormente para edema generalizado. Na fase inicial algumas manifestações clínicas decorrem de complicações comuns como perda aguda de função renal, fenômenos tromboembólicos e infecções, estas podem ser fadiga e mal-estar, febre, diminuição do apetite, urina espumosa, dor abdominal, ganho de peso, inchaço facial entre outras (ORTH & RITZ, 1998; MORALES, 2006).

Na avaliação inicial, a história e o exame clínico bem elaborados permitem levantar suspeitas de potenciais causas secundárias, como o diabete, lúpus sistêmico, infecções virais ou bacterianas, uso de medicamentos e neoplasias ou na ausência delas classifica-la como idiopática (VERONESE et al., 2010).

- Diagnóstico laboratorial:

Os critérios utilizados consistem em uma proteinúria maciça com excreção urinária igual a 50 mg/kg/dia ou 40 mg/m²/hora (HENRIQUES et al, 2012), com relação proteína/creatinina em amostra matinal de urina $\geq 3,0$ cuja sensibilidade está em torno de 90% em qualquer nível de função renal para o diagnóstico(ANTUNES, VERONESE & MORALES, 2008); hipoproteinemia com albumina sérica inferior a 2,5 g/dl e dislipidemia com elevação dos níveis de colesterol total, colesterol de baixa densidade e triglicerídeos, presente na grande maioria dos pacientes nefróticos (MORALES, 2006; NACHMAN, JENNETTE & FALK, 2008).

- Diagnóstico histopatológico: em todos os casos de SN primária e na maioria dos casos de SN secundária, a punção biópsia renal percutânea deve ser feita, pois a análise histopatológica define, além da etiologia, o planejamento terapêutico e o prognóstico do paciente (VENONESE et al., 2010). Os achados

na biópsia renal pela microscopia eletrônica apresentam ora apagamento difuso dos processos podocitários com alterações mínimas que representa o padrão de glomerulonefrite por lesões histológicas mínimas (LHM), ora glomeruloesclerose focal e segmentar (GEFS), ora glomerulonefrite mesangio proliferação difusa (GNMP) (WHITE, GLASGOW & MILLS, 1970). A maioria dos pacientes têm achados histológicos de glomerulonefrite por lesões histológicas mínimas (LHM). Sendo que a vasta maioria com LHM (mais de 90%) respondem à terapia de corticosteroídes, enquanto apenas 50% daqueles com GNMP e 30% com GEFS são esperados fazê-lo (BARNET, EDELMANN & GREIFER, 1981).

1.5 COMPLICAÇÕES

Complicações em SN podem ocorrer como parte da própria doença ou como consequência do tratamento medicamentoso. A perda de proteínas plasmáticas na urina pode provocar complicações como resultado direto da mudança de concentração protéica no plasma ou como um resultado secundário da alteração da função celular (PARK & SHIN, 2012).

Complicações associadas à doença incluem:

- Infecções:

Pacientes com SN apresentam risco para infecções aumentado, sendo a sepse umas das principais causas de morte nessa população (GORENSEK, LEBEL & NELSON, 1988). Embora a incidência ter diminuído nos países avançados, ainda são um grande problema nos países em desenvolvimento (GULATI et. al., 1997). Vários fatores imunológicos e fisiológicos podem desempenhar um papel importante na susceptibilidade desses pacientes (KLIEGMAN et. al., 2007). *Streptococcus pneumoniae* é conhecido por ser o mais importante organismo causador de peritonite primária em pacientes nefróticos, no entanto, outros agentes como o *Streptococcus* β -hemolítica, *Haemophilus* e bactérias Gram-negativas também são frequentes (TAIN, LIN & CHER, 1999). Sendo assim, vacinas pneumocócicas contra antígenos capsulares é recomendado para todas as crianças com SN, mas estas deverão ser administradas quando o tratamento com doses elevadas de corticóides ou imunossupressores for interrompido (TEJANI, et. al., 1984).

- Tromboembolismo:

Pacientes com proteinúria grave apresentam risco 3,4 vezes maior de tromboembolismo, sendo o risco maior entre os córtico-resistentes que os córtico-sensíveis (KATO et. al., 2010; ULINSKI et. al., 2003). Os fatores predisponentes são: 1) alterações na ativação e agregação de plaquetas, 2) ativação do sistema de coagulação; aumento da síntese de diversos fatores, 3) redução de anticoagulantes endógenos; 4) diminuição da atividade do sistema fibrinolítico; 5) mudanças no sistema hemostático glomerular, 6) depleção do volume intravascular, e 7) a exposição a corticosteroides e diuréticos

(OZSOYLU, STRAUSS & DIAMOND, 1962; LILOVA, VELKOVSKI & TOPALOV, 2000). Assim punções arteriais devem ser evitadas devido ao risco de trombose arterial. Hematúria macroscópica com ou sem insuficiência renal aguda pode sugerir trombose da veia renal necessitando de ultra-sonografia com doppler ou angioressonância magnética e quando apresentarem taquipnéia ou dispnéia, devemos ter em mente a alta probabilidade de embolia pulmonar e realizar angiografia pulmonar imediata (WITZ, KORZETS, 2007; HUANG, YANG & DING, 2000).

- Complicações cardiovasculares:

São devidas a hiperlipidemia, ao aumento da trombogênese e a disfunção endotelial apresentadas pelos pacientes com SN (LECHNER et. al., 2004). A duração da hiperlipidemia parece ser crucial para a iniciação de dano vascular que quando associada com proteinúria persistente e gravidade da hipoalbuminemia, elevam ainda mais o risco de aterosclerose prematura. Estudos apontam existência de pouco ou nenhum risco de doença cardiovascular em crianças com SN por LHM que são sensíveis aos corticosteróides porque a hiperlipidemia é intermitente e de curta duração (ZILLERUELO et. al.,1984; APPEL et. al.,1985).

- Choque hipovolêmico:

Os fatores de risco para o choque hipovolêmico incluem níveis de albumina severamente diminuídos, doses elevadas de diuréticos e vômitos. As manifestações clínicas são taquicardia, extremidades frias, enchimento capilar reduzido, e dor abdominal moderada a grave, e os exames laboratoriais podem apresentar hematócrito e níveis de ácido úrico elevados. E através da retenção sódio renal (FENa: <0,5%) associada com a proporção acima de 0,6 (UK / UNa + UK:> 60%) dos valores das excreções urinárias de potássio e sódio identificar pacientes com maiores níveis de aldosterona e hipovolemia para posteriormente servir como índice de avaliação de quais pacientes se beneficiarão de soro fisiológico intravenoso (20 ml / kg ao longo de 1 a 2 horas) ou administração de albumina na dose máxima de 1 g / kg durante 3 a 5 horas com monitorização da pressão arterial. Sabendo que a administração de albumina não é rotineiramente dada a todos os pacientes em recaída e pode

ser perigosa em crianças devido ao risco de edema pulmonar (DONCKERWOLCKE et. al., 2003; MATSUMOTO et. al., 2011).

- Anemia:

A Anemia geralmente é microcítica e hipocrômica, típica de deficiência de ferro, mas é resistente à terapia com ferro por causa da grande perda de transferrina na urina. A perda urinária de eritropoetina (EPO) causa anemia por deficiência de EPO e transferrinúria, e por aumento do catabolismo da transferrina que induz hipotransferrinemia e anemia por deficiência de ferro em alguns casos. A administração subcutânea de EPO recombinante e suplementação de ferro pode ser usada para o tratamento, no entanto, a correção da proteinúria representa a abordagem ideal para reverter essas complicações (ELLIS, 1977; VAZIRI, 2001; TOUBIANA et. al.,2009).

- Edema:

Edema é frequentemente observado em crianças nefróticas. O edema é causado por um aumento da permeabilidade glomerular e hipoalbuminemia, resultando em diminuição da pressão oncótica no plasma e hipovolemia funcional. Estes estimulam a manutenção secundária de sódio pelo rim. Ascite e derrame pleural ocorrem com frequência, mas derrame pericárdico é raro a menos que apresente função cardíaca patológica. O tratamento do edema consiste de restrição de sódio na dieta e uso criterioso de diuréticos como a furosemida e bumetanida. Albumina pobre em sal hiperoncótico e furosemida pode ser administrados em casos de edema grave refratário (VANDE & DONCKERWOLCKE, 2001).

- Insuficiência renal aguda:

A insuficiência renal aguda (IRA) é uma complicação rara, mas alarmante da SN (AGARWAL et. al., 2003). Quando se desenvolve proteinúria maciça e os níveis de albumina estão gravemente diminuídos, o volume circulante no plasma é reduzido para produzir o colapso circulatório ou uremia pré-renal, geralmente de grau leve. No entanto, muito menos comum é a insuficiência renal aguda (IRA) que não responde à reposição volêmica e terapia diurética agressiva. Isto pode ser devido a perturbações graves em células do epitélio visceral que resultam na obstrução quase total dos poros e

fendas com redução grave da área de superfície de filtração. Com proteinúria grave, oclusão do lúmen do néfron distal ou compressão extratubular a partir de edema intersticial renal pode resultar em um aumento da pressão tubular proximal, levando a uma queda na taxa de filtração glomerular. IRA é normalmente precipitado por sepse, agentes de radiocontrastes, necrose tubular aguda induzida por antibióticos nefrotóxicos e anti-inflamatório não-esteroidais. Se a insuficiência renal persistir por mais de alguns dias, a diálise pode ser necessária para a recuperação total da função renal (RAIJ et. al., 1976; LOWENSTEIN, SCHACHT & BALDWIN 1981).

Complicações associadas ao tratamento com:

- Corticosteróides (CS):

Apesar do uso de corticosteróides na terapêutica dos pacientes com SN ter reduzido a taxa de mortalidade para cerca de 3% (HODSON, WILLIS & CRAIG, 2007) são bem reconhecidos os efeitos adversos potencialmente graves dos corticosteróides, tais como características cushingóides, obesidade, retardo do crescimento, hipertensão, osteoporose, catarata, dislipidemia, mudanças de comportamento e necrose avascular da cabeça do fêmur (GREYDA & WEBB, 2010).

Portanto, o ideal é não utilizar doses elevadas por longos períodos e preferir dose inicial baixa entre 0,2 a 0,4mg/Kg/dose para tratamento de manutenção, em dias alternados e como dose única pela manhã. Para reduzir as complicações associadas com a terapia de CS, as seguintes estratégias podem ser úteis: a. supressão adrenal: redução progressiva do medicamento e uso em dias alternados; b. retardo do crescimento: agentes poupadores CS e terapia hormonal; c. osteoporose: cálcio, suplementação de vitamina D e uso de protocolos poupadores de CS; d. Hipertensão: agentes anti-hipertensivos; e. catarata: dose baixa e de curta duração do tratamento com CS e regular exame por oftalmologistas e f. aumento da pressão intracraniana: investigar papiledema (JEON et.al., 1998).

- Ciclofosfamida (CPM)

Os agentes alquilantes prejudicam a transcrição do DNA anexando cadeias de radicais alquila às bases de purina. Seu uso pode resultar em

complicações precoces como de supressão da medula óssea, alopecia, alterações gastrointestinais, cistite hemorrágica e infecções ou complicações tardias de possíveis tumores malignos e na fertilidade, especialmente no sexo masculino (LATTA et. al., 2001). Estudos observaram a existência de relação dose-dependente entre a contagem de espermatozoides e a dose cumulativa de CPM. Para evitar a toxicidade gonadal, CPM não deve ser usada por mais de 12 semanas (2mg/kg, dose única) e deve ser suspensa se o contagem de leucócitos do sangue for inferior a $5.000/\text{mm}^3$ durante o uso (UEDA, KUNO & ITO, 1990).

- Ciclosporina A (CsA):

A CsA é um metabólito imunossupressor que age modificando a função das células T e inibindo a liberação de interleucina-2 pelas células T auxiliares (TRUFFA-BACHI, LEFKOVITS & FREY, 2000). O uso a longo prazo causa redução da função renal, hiperplasia gengival, hirsutismo, hipertensão, hipercalemia e encefalopatia (CHISHTI et. al., 2001). Lesões tubulointersticiais induzida pela CsA foram encontradas em 30 a 40% das crianças que a utilizaram por mais de 12 meses. Portanto, a dose eficaz recomendada é a mais baixa para o tratamento de manutenção nas crianças nefróticas (YANG et.al, 2002).

1.6 TRATAMENTO

As conseqüências fisiopatológicas da SNI como hipovolemia, insuficiência renal aguda, edema, hipercoagulabilidade e infecções devem ser tratadas sintomaticamente (DAVIN & RUTJES, 2011).

A base do tratamento da SNI com corticosteróides foi a hipótese inicial da implicação de um fator imunológico na fisiopatologia da doença. Este último também levou a usar drogas imunossupressoras para prevenir recaídas. No entanto, experiências recentes que utilizam podócitos *in vitro* têm demonstrado que os corticosteróides e ciclosporina, além do seu efeito sobre o sistema imunológico, também pode atuar diretamente na estabilização da estrutura dos podócitos, recuperando a permeabilidade das proteínas da barreira de filtração glomerular na maioria dos casos (FAUL et al., 2008; XING, SALEEM & COWARD, 2006).

A corticoterapia tem sido usada na síndrome nefrótica da infância desde 1950. O tratamento da causa imunológica primária reside na utilização de corticosteróides o que permite a diferenciação entre síndrome nefrótica corticossensível de corticorresistente. Protocolos diferentes são usados de acordo com os países. Porém dose inicial de prednisona ou prednisolona 60mg/m²/dia seguido pela administração em dias alternados para reduzir os efeitos colaterais é uma característica em comum (DAVIN & RUTJES, 2011).

As crianças que se apresentam com idade inferior aos sete anos de idade ao primeiro episódio têm como padrão histológico em maioria a glomerulonefrite por lesões mínimas e 90-95% respondem ao tratamento com corticosteróides sendo assim consideradas corticossensíveis (ANONYMOUS, 1981; KOSKIMIES et al., 1982).

O tratamento com corticosteróides, reduziu a mortalidade de 35% para 3% por causa de uma redução nas infecções graves (HODSON, WILLIS & CRAIG, 2007). Devido a esta dramática evidência, são a primeira linha de tratamento de uma criança com SNI. A SN é uma doença potencialmente crônica, com cerca de 70% dos pacientes apresentando um curso recidivante e risco aos efeitos adversos do tratamento (HODSON et al, 2000).

1.6.1 SÍNDROME NEFRÓTICA CORTICOSSENSÍVEL

- corticosteróides:

O tratamento do episódio inicial recomendado é a corticoterapia (prednisona ou prednisolona) dado por pelo menos 12 semanas. A prednisona oral a ser administrada como dose única diária recomendada é de 60mg/m²/dia ou 2mg/kg/dia para uma máximo de 60mg/dia durante 4 a 6 semanas, seguida com dose única diária inicial em dias alternados de 40mg/m² ou 1,5mg/kg (máximo de 40mg em dias alternados) por 2 a 5 meses com redução gradual da dose. Nos casos pouco reincidentes o tratamento sugerido é a corticoterapia com uma dose única diária de prednisona de 60mg/m² ou 2mg/kg (máximo de 60mg/dia), até que a criança tenha remissão completa durante pelo menos 3 dias, seguida com dose única em dias alternados de 40mg/m² ou 1.5mg/kg (dose máxima de 40mg em dias alternados), durante pelo menos 4 semanas. Nos frequentemente recidivantes ou cortico-dependentes a terapêutica sugerida se faz com prednisona diária até que a criança entre remissão por pelo menos 3 dias, seguido por prednisona em dias alternados durante pelo menos 3 meses, sendo sugerido ser dada a menor dose para manter a remissão sem grandes efeitos adversos e nos casos de infecções do trato respiratório superior ou outros sistemas manter esquema diário (KIDNEY INTERNATIONAL SUPPLEMENTS, 2012).

Crianças com SNCS ter uma chance de 80 a 90% de ter uma recidiva ou mais (TARSHISH et al., 1997). Destas cerca de metade recidiva raramente enquanto o restante tem freqüentes recaídas (HODSON, WILLIS & CRAIG, 2007).

Pacientes cortico-dependentes que desenvolvem efeitos adversos relacionados com a corticoterapia é recomendado o uso de agentes alquilantes (ciclofosfamida, clorambicil e tracolimus), o levamisol, inibidores de calcineurina e micofenolato mofetil (LOMBEL, GIPSON & HODSON, 2012).

- agentes alquilantes:

É sugerida a dose de 2mg/kg/dia de ciclofosfamida por 8 a 12 semanas ou 0,1-0,2mg/kg/dia de clorambucil por 8 semanas como alternativa (KIDNEY INTERNATIONAL SUPPLEMENTS, 2012).

Cinco ensaios clínicos randomizados com 134 crianças, comparando terapia com agentes alquilantes associados a prednisona com terapia apenas prednisona demonstraram que os agentes alquilantes reduzem significativamente o risco de recaída (HODSON, WILLIS & CRAIG 2008). Porém, devido aos efeitos adversos em gonadas, séries hematológicas e outras toxicidades alguns dados sugerem que a margem entre o efeito terapêutico e a toxicidade é menor para clorambucil que para a ciclofosfamida, por isso sugeri-se durações e doses máximas a serem administradas, além de não ser sugerido repetir novo curso terapêutico (MILLER, 1971; WILLIAMS et al., 1980; LATTA, VON SCHNAKENBURG & EHRICH, 2001; WETZELS, 2004).

- levamisol:

Sugere-se uma dose de 2,5mg/kg em dias alternados por pelo menos 12 meses (KIDNEY INTERNATIONAL SUPPLEMENTS, 2012). Estudos observacionais relataram que ele pode ser usado por 12-24 meses (KEMPER et al., 1998; FU, SHIEN & CHI, 2004; HAFEEZ, AHMED & SAMINA, 2006). Cinco ensaios clínicos randomizados, comparando levamisol com ou sem prednisona, com prednisona ou nenhuma terapia específica, mostraram que o risco de recidiva foi reduzido em 57%. O levamisol é geralmente bem tolerado, com leucopenia, perturbações gastrointestinais e vasculite cutânea descritas em alguns pacientes (PALCOUX, NIAUDET & GOUMY, 1994).

- inibidores da calcineurina (ICN):

A ciclosporina é sugerida ser administrada na dose de 4 a 5mg/kg/dia (dose inicial) duas vezes ao dia, por pelo menos 12 meses, enquanto o tacrolimus na dose de 0,1mg/kg/dia (dose inicial) duas vezes ao dia por pelo menos 12 meses, como alternativa quando os efeitos colaterais da ciclosporina forem intoleráveis (KIDNEY INTERNATIONAL SUPPLEMENTS, 2012).

Dois ensaios clínicos randomizados que compararam a ciclosporina com agentes alquilantes demonstraram que não houve diferença significativa no

risco de recidiva de 95 crianças estudadas durante a terapia com ciclosporina (NIAUDET, 1992; PONTICELLI, RIZZONI, EDEFONTI et al, 1993; HODSON, WILLIS & CRAIG, 2008). No entanto, a maioria dessas recidivam quando a ciclosporina é interrompida; o taxa de remissão é menor após a ciclosporina em comparação com agentes alquilantes, quando avaliado em 12-24 meses após a conclusão do tratamento. Em estudos observacionais, ciclosporina mantém remissão em 60 a 90% das crianças corticosteróide-dependentes, que tiveram uma recaída após a terapia com agente alquilante (NIAUDET, BROYER & HABIB, 1991; HULTON et al., 1994; EI-HUSSEINI et al., 2005).

Tacrolimus não foi estudado em ensaios clínicos randomizados e existem dados observacionais limitados para apoiar a sua utilização, porém é cada vez mais utilizado por causa dos efeitos colaterais da ciclosporina (hipertricose e hiperplasia gengival) (SINHA et al., 2006; WANG et al., 2012). Ambos os medicamentos podem causar hipertensão, disfunção renal (DOTSCH et al., 2006), fibrose intersticial renal, (MORGAN et al., 2011) e, em transplante, diabetes mellitus (HEISEL et al., 2004).

A duração do tratamento com os inibidores ainda é controverso, com alguns autores sugerindo que a terapia deve ser restrita a 2 anos por causa dos efeitos adversos sobre a função renal e histologia. Em crianças que receberam ciclosporina por 12 meses ou mais, lesões tubulointersticiais na biópsia renal foram relatados em 30 a 40% dos casos. Este aumentou para 80% após 4 ou mais anos de tratamento (IIJIMA et al., 2002).

- micofenolato de mofetil (MMF):

É sugerido ser administrado na dose inicial de 1200mg/m²/dia duas vezes ao dia por pelo menos 12 meses (KIDNEY INTERNATIONAL SUPPLEMENTS, 2012). Dados preliminares de um estudo cruzado sugerem que MMF que seja menos eficaz do que a ciclosporina na manutenção da remissão, com uma ou mais recidivas em 21 crianças quando recebendo MMF e em 9 crianças durante o tratamento com ciclosporina, entre as 60 crianças incluídas no estudo (DORRESTEIJN et al., 2008; GELLERMAN & OUERFELD, 2011). Em estudos de observação, o MMF tem sido utilizado até 45 meses e foi

bem tolerada, com algumas crianças desenvolvendo sintomas gastrointestinais ou leucopenia (AFZAL et al., 2007).

1.6.2 SÍNDROME NEFRÓTICA CORTICORRESISTENTE:

Enquanto a maioria das crianças respondem à corticoterapia, aproximadamente 20% delas serão classificadas como corticorrestistentes, isto é, incapacidade de atingir remissão completa após a terapia inicial com corticosteróides (MICKINNEY et al., 2001). As crianças com síndrome nefrótica corticorresistente (SNCS) pode ter a glomerulonefrite por lesões histológicas mínimas (LHM), glomerulonefrite mesangioproliferativa (GNMP), ou glomeruloesclerose focal segmentar (GEFS), embora outros padrões histopatológicos diagnósticos também podem ocorrer. O tratamento desses pacientes pode ser um desafio e requerer cuidados por nefrologistas pediátricos. A falta de ensaios controlados randomizados em grande escala leva a uma escassez de forte evidência para informar as decisões de tratamento (LOMBEL, HODSON & GIPSON, 2012).

- corticosteróides:

Para definição da corticorresistência sugere-se um mínimo de oito semanas de tratamento com corticosteróides, sendo necessário posteriormente uma biópsia renal diagnóstica, avaliação da função renal através da taxa de filtração glomerular (TFG) e quantificação da excreção urinária de proteínas para avaliação deste grupo de crianças (KIDNEY INTERNATIONAL SUPPLEMENTS, 2012).

Se a remissão parcial ou completa não é alcançada, existe um risco de 50% de progressão para estágio final da doença renal dentro 5 anos de diagnóstico. Estudos observacionais de pacientes com GEFS demonstram uma taxa de sobrevivência em 5 anos de 90% em pacientes com uma remissão completa após qualquer terapia simples ou combinada (TROYANOV et al., 2005; ABRANTES et al., 2006; GIPSON et al., 2006).

Definição de corticorresistência foi usada após uma exposição mínima de 8 semanas de prednisona com 60mg/m²/dia ou 2mg/kg/dia durante 4

semanas, seguido de 40mg/m² ou 1,5mg/kg em dias alternados durante 4 semanas. A duração mínima de prednisona necessária para definir a resistência não está bem resolvida. Estudos mostraram que 95% das crianças com SNCS atingiram remissão com 4 semanas de prednisona por dia; e 100% estavam em remissão com um adicional de 3 semanas de tratamento em dias alternados (KIDNEY INTERNATIONAL SUPPLEMENTS, 2012).

Para os pacientes que não obtém remissão com 8 semanas de tratamento, remissão ainda é possível com o tratamento com corticosteróides, utilizando-se esquemas de exposição prolongada em baixas doses seguida de pulsoterapia em altas doses (INTERNATIONAL STUDY OF KIDNEY DISEASE IN CHILDREN 1974; TARSCHISH et al, 1996).

A biópsia renal é recomendada para avaliação da CR e para determinar a patologia subjacente, que pode ditar a terapia, além de fornecer informações sobre o grau de fibrose intersticial e glomerular, o que ajuda a avaliar o prognóstico. A função renal medida no momento do diagnóstico é um preditor de risco a longo prazo para a insuficiência renal. Proteinúrias devem ser quantificadas no momento do diagnóstico e durante o tratamento para definir a resposta ao tratamento como parcial, completo, ou em remissão. Razão proteína / creatinina urinária (RPCU) sobre a primeira amostra de manhã ou de medições de 24-h de proteínas da urina pode ser utilizada (TROYANOV et al., 2005; ABRANTES et al., 2006; GIPSON et al., 2006).

- inibidores da calcineurina (ICN):

O esquema recomendado como terapia inicial em crianças com SNCR sugeri o uso continuado por um período mínimo de 6 meses, e em seguida interrompida se uma remissão parcial ou completa de proteinúria não for alcançada ou por um período mínimo de 12 meses, quando, pelo menos, uma remissão parcial é alcançada por 6 meses, sendo combinado a ambas terapia de corticosteróides em baixa dose (KIDNEY INTERNATIONAL SUPPLEMENTS, 2012).

Em três ensaios clínicos randomizados, a ciclosporina resultou em remissão completa em 31% e remissão parcial em 38% durante 6 meses de terapia. A taxa de remissão completa e parcial cumulativo de 69% foi

significativamente melhor que a taxa de 0-16% nos grupos controle nestes estudos aleatorizados (GARIN et al., 1988; PONTICELLI et al., 1993; LIEBERMAN & TEJANI, 1996; HODSON, WILLIS & CRAIG, 2010). Baseado em série de casos, remissões completas e parciais são menos comuns na presença de síndrome nefrótica associada a mutações dos podócitos (RUF et al., 2004; MALINA et al., 2009; GELLERMANN et al., 2010).

Apesar de incomum, algumas remissões nestas situações têm sido relatadas sugerindo que uma tentativa de terapia ICN pode induzir, pelo menos, uma remissão parcial nestes pacientes (CARIDI, PERFUMO & GHIGGERI, 2005).

Tacrolimus foi comparada com a ciclosporina em um estudo e não apresentou diferença significativa no controle da proteinúria. A frequência de nefrotoxicidade, hipertensão e diabetes mellitus não foram diferentes entre eles neste julgamento. Porém, hipertricose e hiperplasia gengival foram significativamente mais comuns com ciclosporina (CHOUDHRY et al., 2009).

A duração ótima do tratamento ICN ainda é desconhecida, apesar de alguns ensaios clínicos randomizados propor curso de 6 ou 12 meses (17). Constituindo em prática comum para prevenir recaídas estender a duração para além de 12 meses (LOMBEL, HODSON & GIPSON, 2012).

- Inibidores do sistema renina-angiotensina

O uso é recomendado, desde que sejam monitorados a taxa de filtração glomerular e os níveis séricos de potássio durante o tratamento (KIDNEY INTERNATIONAL SUPPLEMENTS, 2012). Evidências em dois ensaios clínicos randomizados demonstraram uma redução significativa da proteinúria com a terapia utilizando o IECA enalapril e fosinopril. Um estudo cruzado, demonstrou uma redução de 33% na proteinúria usando a dose de 0,2mg/kg de enalapril e uma redução de 52% na albuminúria utilizando doses de 0,6mg/kg (BAGGA et al., 2004; LI et al., 2010).

- terapias aos que não respondem a ICN:

Em crianças que não conseguem atingir a remissão completa ou parcial com CNI e corticosteróides sugeriu-se o uso de micofenolato mofetil, doses

elevadas de corticosteróides, ou uma combinação destes agentes (KIDNEY INTERNATIONAL SUPPLEMENTS, 2012).

A ciclofosfamida não é recomendada a esse grupo já que em dois ensaios clínicos randomizados compreendendo 84 crianças com SRNS não foi demonstrado diferenças significativas no número de remissões com ciclofosfamida combinada prednisona em comparação com prednisona sozinha, apenas aumento dos efeitos adversos, fornecendo assim prova de qualidade moderada que ela não deve ser usado em crianças (HODSON, WILLIS & CRAIG, 2010).

Quando ainda assim houver recaída da SNCR após a remissão completa é sugerido que a terapêutica seja reiniciada com corticosteróides orais e o agente imunossupressor ao qual obteve melhor resposta, além de agente imunossupressor alternativo para evitar o potencial de toxicidade cumulativa (KIDNEY INTERNATIONAL SUPPLEMENTS, 2012). Essa recomendação é baseada na preocupação de que SNCR descontrolada é susceptível de conduzir tanto a complicações do estado nefrótica persistente, bem como um alto risco de insuficiência renal. Os benefícios da terapia imunossupressora deve ser avaliado contra os potenciais efeitos adversos em cada recaída e função renal remanescente para determinar se é benéfico continuar a terapia (LOMBEL, HODSON & GIPSON, 2012).

REFERÊNCIAS

ABDEL-HAFEZ M, SHIMADA M, LEE PY, JOHNSON RJ, GARIN EH. Idiopathic nephrotic syndrome and atopy: is there a common link? **Am J Kidney Disease**, v. 54, p. 945-53, 2009.

ABRANTES MM, CARDOSO LS, LIMA EM, PENIDO SILVA JM, DINIZ JS, BAMBIRRA EA, OLIVEIRA EA. Predictive factors of chronic kidney disease in primary focal segmental glomerulosclerosis. **Pediatr Nephrol**, v. 21, p. 1003–1012, 2006.

AFZAL K, BAGGA A, MENON S, HARI P, JORDAN SC. Treatment with mycophenolate mofetil and prednisolone for steroiddependent nephrotic syndrome. **Pediatr Nephrol**, v. 22, p. 2059–2065, 2007.

AGARWAL N, PHADKE KD, GARG I, ALEXANDER P. Acute renal failure in children with idiopathic nephrotic syndrome. **Pediatr Nephrol**, v.18, p. 1289-92, 2003.

ANONYMOUS. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephritic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. **J Pediatr**, v. 98, p. 561–4, 1981.

ANTUNES, VVH, VERONESE FJV, MORALES JV: Diagnostic accuracy of the protein/creatinine ratio in urine samples to estimate 24-h proteinúria in patients with primary glomerulopathies: a longitudinal study. **Nephrol Dial Transplant**, v. 23, p. 949-53, 2008.

APPEL GB, BLUM CB, CHIEN S, KUNIS CL, APPEL AS. The hyperlipidemia of the nephrotic syndrome. Relation to plasma albumin concentration, oncotic pressure, and viscosity. **N Engl J Med**, v. 312, p. 1544-8, 1985.

BAGGA A, MUDIGOUDAR BD, HARI P, VASUDEV V. Enalapril dosage in steroid-resistant nephrotic syndrome. **Pediatr Nephrol**, v.19, p. 45–50, 2004.

BARNETT HL, EDELMANN CM, GREIFER I. “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," **Journal of Pediatrics**, v. 98, n. 4, p. 561–564, 1981.

BEAMAN M, OLDFIELD S, MACLENNAN IC, MICHAEL J, ADU D. Hypogammaglobulinaemia in nephrotic rats is attributable to hypercatabolism of IgG. **Clin Exp Immunol**, v. 74, p. 425-30, 1988.

CARIDI G, PERFUMO F, GHIGGERI GM. NPHS2 (Podocin) mutations in nephrotic syndrome. Clinical spectrum and fine mechanisms. **Pediatr Res**, v. 57, p. 54R–61R, 2005.

CHEUNG W, WEI CL, SEAH CC, JORDAN SC, YAP HK. Atopy, serum IgE, and interleukin-13 in steroid-responsive nephrotic syndrome. **Pediatr Nephrol**, v. 19, p. 627-32, 2004.

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**, v. 38, p. 754-60, 2001.

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**, v. 53, p. 760–769, 2009.

DAVIN JC, RUTJES NW. Nephrotic Syndrome in Children: From Bench to Treatment. *International Journal of Nephrology*, 2011.

DONCKERWOLCKE RA, FRANCE A, RAES A, VANDE WALLE J. Distal nephron sodium-potassium exchange in children with nephrotic syndrome. **Clin Nephrol**, v. 59, p. 259-66, 2003.

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**, v. 23, p. 2013–2020, 2008.

DOTSCH J, DITTRICH K, PLANK C, RASCHER W. Is tacrolimus for childhood steroid-dependent nephrotic syndrome better than ciclosporin A? **Nephrol Dial Transplant**, v. 21, p. 1761–1763, 2006.

EDDY AA, SYMONS JM: Nephrotic syndrome in childhood. **Lancet**, v. 362, n. 9384, p. 629–639, 2003.

EL-HUSSEINI A, EL-BASUONY F, MAHMOUD I, SHEASHAA H, SABRY A, HASSAN R, TAHA N, HASSAN N, SAYED-AHMAD N, SOBH M. Long-term effects of cyclosporine in children with idiopathic nephritic syndrome: a single-centre experience. **Nephrol Dial Transplant**, v. 20, p. 2433–2438, 2005.

ELLIS D. Anemia in the course of the nephrotic syndrome secondary to transferrin depletion. **J Pediatr**, v. 90, p. 953-5, 1977.

FAUL C, DONNELLY M, MERSCHER-GOMEZ S. et al. “The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A.” **Nature Medicine**, v. 14, n. 9, p. 931–938, 2008.

FILLER G. Treatment of nephrotic syndrome in children and controlled trials. **Nephrol Dial Transplant**, v. 18, Suppl 6, p. vi75–vi78, 2003.

FU LS, SHIEN CY, CHI CS. Levamisole in steroid-sensitive nephrotic syndrome children with frequent relapses and/or steroid dependency: comparison of daily and every-other-day usage. **Nephron Clin Pract**, v. 97, p. c137–c141, 2004.

GARIN EH, ORAK JK, HIOTT KL, SUTHERLAND SE. Cyclosporine therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome. A controlled study. **Am J Dis Child**, v. 142, p. 985–988, 1988.

GELLERMAN J, OUERFELD U. Frequently relapsing steroidsensitive nephrotic syndrome (SSNS) in children and adolescents: treatment with mycophenolate mofetil (MMF) vs. cyclosporine (CsA). **Pediatr Nephrol**, v. 26, p. 1579, 2011.

GELLERMANN J, STEFANIDIS CJ, MITSIONI A, QUERFELD U. Successful treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome associated with WT1 mutations. **Pediatr Nephrol**, v. 25, p 1285–1289, 2010.

GIANGIACOMO J, CLEARY TG, COLE BR, HOFFSTEN P, ROBSON AM. Serum immunoglobulins in the nephrotic syndrome. A possible cause of minimal-change nephrotic syndrome. **N Engl J Med**, v. 293, p. 8-12, 1975.

GIPSON DS, CHIN H, PRESLER TP, JENNETTE C, FERRIS ME, MASSENGILL S, GIBSON K, THOMAS DB. Differential risk of remission and ESRD in childhood FSGS. **Pediatr Nephrol**, v. 21, p. 344–349, 2006.

GORENSEK MJ, LEBEL MH, NELSON JD. Peritonitis in children with nephrotic syndrome. **Pediatrics**, v. 81, p. 849-56, 1988.

GREYDA R, WEBB NJ. Steroid minimization in pediatric renal transplantation: early withdrawal or avoidance? **Pediatr Transplant**, v. 14, p. 961-7, 2010.

GRIMBERT P, AUDARD V, REMY P, LANG P, SAHALI D. Recent approaches to the pathogenesis of minimal-change nephrotic syndrome. **Nephrol Dial Transplant**, v. 18, p. 245-8, 2003.

GULATI S, KHER V, GULATI K, ARORA P, GUJRAL R. Tuberculosis in childhood nephrotic syndrome in India. **Pediatr Nephrol**, v. 11, p. 695-8, 1997.

HAFEEZ F, AHMED TM, SAMINA U. Levamisole in steroiddependent and frequently relapsing nephrotic syndrome. **J Coll Physicians Surg Pak**, v. 16, p. 35–37, 2006.

HARDWICKE J, SOOTHILL JF, SQUIRE JR, HOLT G. Nephrotic syndrome with pollen hypersensitivity. **Lancet**, v. 1, p. 500-2, 1959.

HARRIS HW JR, UMETSU D, GEHA R, HARMON WE. Altered immunoglobulin status in congenital nephrotic syndrome. **Clin Nephrol**, v. 25, p. 308-13, 1986.

HEISEL O, HEISEL R, BALSHAW R, KEOWN P. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. **Am J Transplant**, v. 4, p. 583–595, 2004.

HENRIQUES LS, MATOS FM, VAISBICH MH. Pharmacokinetics of cyclosporin-a microemulsion in children with idiopathic nephrotic syndrome. **Clinics**, v. 67, n. 10, p. 1197-1202, 2012.

HESLAN JM, LAUTIE L, INTRATOR C, BLANC C, LAGRUE G, SOBEL AT. Impaired IgG synthesis in patients with the nephrotic syndrome. **Clin Nephrol**, v. 18, p. 144-7, 1982.

HODSON EM, KNIGHT JF, WILLIS NS, CRAIG JC. Corticosteroid therapy in nephrotic syndrome: meta-analysis of randomized controlled trials. **Arch Dis Child**. v.83, p. 45-51, 2000.

HODSON EM, WILLIS NS, CRAIG JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. **Cochrane Database Syst Rev**: CD001533, 2007.

HODSON EM, WILLIS NS, CRAIG JC. Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. **Cochrane Database Syst Rev**: CD003594, 2010.

HODSON EM, WILLIS NS, CRAIG JC. Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children. **Cochrane Database Syst Rev**: CD002290, 2008.

HUANG J, YANG J, DING J. Pulmonary embolism associated with nephritic syndrome in children: a preliminary report of 8 cases. **Chin Med J Engl**, v. 113, p. 251-3, 2000.

HULTON SA, NEUHAUS TJ, DILLON MJ, BARRATT TM. Long-term cyclosporin A treatment of minimal-change nephrotic syndrome of childhood. **Pediatr Nephrol**, v. 8, p. 401–403, 1994.

HUTTUNEN NP, SAVILAHTI E, RAPOLA J. Selectivity of proteinuria in congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. **Kidney Int**, v. 8, p. 255-61, 1975.

IJIMA K, HAMAHIRA K, TANAKA R, KOBAYASHI A, NOZU K, NAKAMURA H, YOSHIKAWA N. Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. **Kidney Int**, v. 61, p. 1801–1805, 2002.

INTERNATIONAL STUDY OF KIDNEY DISEASE IN CHILDREN. Prospective, controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with nephrotic syndrome. Report of the International Study of Kidney Disease in Children. **Lancet**, v. 2, p. 423–427, 1974.

INTERNATIONAL STUDY OF KIDNEY DISEASE IN CHILDREN. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney Int*, v. 13, p. 159-65, 1978.

JEON SH, LIM AY, KIM YK, CHEON HW, YOO KH, HONG YS, et al. The effect of steroid therapy on growth and bone density in children with nephrotic syndrome. *J Korean Pediatr Soc*, v. 41, p. 1396-1402, 1998.

KANAI T, SHIRAISHI H, YAMAGATA T, ITO T, ODAKA J, SAITO T, et al. Th2 cells predominate in idiopathic steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol*, v. 14, p. 578-83, 2010.

KATO S, CHERNYAVSKY S, TOKITA JE, SHIMADA YJ, HOMEL P, ROSEN H, et al. Relationship between proteinuria and venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*, v. 30, p. 281-5, 2010.

KEMPER MJ, ALTROGGE H, GANSCHOW R, MÜLLER-WIEFEL DE. Serum levels of immunoglobulins and IgG subclasses in steroid sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, v. 17, p. 413-7, 2002.

KEMPER MJ, AMON O, TIMMERMANN K, ALTROGGE H, MULLER-WIEFEL DE. The treatment with levamisole of frequently recurring steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome in children. *Dtsch Med Wochenschr*, v. 123, p. 239-243, 1998.

KIDNEY INTERNATIONAL SUPPLEMENTS. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney inter.*, Suppl. v. 2, 2012.

KLIEGMAN RM, BEHRMAN RE, JENSON HB, STANTON BF. **Nelson textbook of pediatrics**. 18^a ed. Philadelphia: Saunders, p. 2193-4, 2007.

KOSKIMIES O, VILSKA J, RAPOLA J, HALLMAN N. Long-term outcome of primary nephrotic syndrome. *Arch Dis Child*, v. 57, p. 544-8, 1982.

LATTA K, VON SCHNAKENBURG C, EHRICH JH. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*, v. 16, p. 271-282, 2001.

LE BERRE L, HERVÉ C, BUZELIN F, USAL C, SOULILLOU JP, DANTAL J. Renal macrophage activation and Th2 polarization precedes the development of nephrotic syndrome in Buffalo/Mna rats. **Kidney Int**, v. 68, p. 2079-90, 2005.

LECHNER BL, BOCKENHAUER D, IRAGORRI S, KENNEDY TL, SIEGEL NJ. The risk of cardiovascular disease in adults who have had childhood nephritic syndrome. **Pediatr Nephrol**, v. 19, p. 744-8, 2004.

LENNON R, WATSON L, WEBB NJA. Nephrotic syndrome in children. **Pediatr Child Health**, v. 20, n. 1, p. 36-42, 2009.

LI Z, DUAN C, HE J, WU T, XUN M, ZHANG Y, YIN Y. Mycophenolate mofetil therapy for children with steroid-resistant nephrotic syndrome. **Pediatr Nephrol**, v. 25, p. 883–888, 2010.

LIEBERMAN KV, TEJANI A. A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. **J Am Soc Nephrol**, v. 7, p. 56–63, 1996.

LILOVA MI, VELKOVSKI IG, TOPALOV IB. Thromboembolic complications in children with nephrotic syndrome in Bulgaria (1974-1996). **Pediatr Nephrol**, v. 15, p. 74-8, 2000.

LOMBEL RM, GIPSON DS, HODSON EM. Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. **Pediatr Nephrol**. DOI 10.1007/s00467-012-2310-x, 2012.

LOMBEL RM, HODSON EM, GIPSON DS. Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome in children: new guidelines from KDIGO. **Pediatr Nephrol**. DOI 10.1007/s00467-012-2304-8, 2012.

LOWENSTEIN J, SCHACHT RG, BALDWIN DS. Renal failure in minimal change nephrotic syndrome. **Am J Med**, v. 70, p. 227-33, 1981.

MALINA M, CINEK O, JANDA J, SEEMAN T. Partial remission with cyclosporine A in a patient with nephrotic syndrome due to NPHS2 mutation. **Pediatr Nephrol**, v. 24, p. 2051–2053, 2009.

MATHIESON PW. Cytokine polymorphisms and nephrotic syndrome. **Clin Sci.**, v. 102, p. 513–4, 2002.

MATSUMOTO H, MIYAOKA Y, OKADA T, NAGAOKA Y, WADA T, GONDO A, et al. Ratio of urinary potassium to urinary sodium and the potassium and edema status in nephrotic syndrome. **Intern Med**, v. 50, p. 551-5, 2011.

MCKINNEY PA, FELTBOWER RG, BROCKLEBANK JT, FITZPATRICK MM (2001) Time trends and ethnic patterns of childhood nephritic syndrome in Yorkshire, UK. **Pediatr Nephrol**, v. 16, p. 1040–1044, 2001.

MILLER DG. Alkylating agents and human spermatogenesis. **Jama**, v. 217, p. 1662–1665, 1971.

MORALES JV. **Glomerulopatias**. In: BARROS E, MANFRO RC, THOMÉ FS, GONÇALVES LFS. Nefrologia. Rotinas, Diagnóstico e Tratamento. 3ªed. Porto Alegre: Artmed, p. 189-212, 2006.

MORGAN C, SIS B, PINSK M, YIU V. Renal interstitial fibrosis in children treated with FK506 for nephrotic syndrome. **Nephrol Dial Transplant**, v. 26, p. 2860–2865, 2011.

MUBARAK M, LANEWALA A, KAZI JI, et al. “Histopathological spectrum of childhood nephrotic syndrome in Pakistan,” **Clinical and Experimental Nephrology**, v. 13, n. 6, p. 589–593, 2009.

MÜLLER F. Morbus Brightii, Verhandl d. deutsch. **Path. Gesellsch**, v. 9, p. 64, 1905.

NACHMAN PH, JENNETTE C, FALK RJ. **Primary glomerular disease**. In: Brenner BM. Brenner & Rector’s The Kidney. 8ª ed. Philadelphia: WB Saunders Company, p. 987-1066, 2008.

NIAUDET P, BROYER M, HABIB R. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin A in children. **Clin Nephrol**, v. 35, Suppl 1, p. S31–S36, 1991.

NIAUDET P. Comparison of cyclosporin and chlorambucil in the treatment of steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. The French Society of Paediatric Nephrology. **Pediatr Nephrol**, v. 6, p. 1–3, 1992.

ORTH SR, RITZ E. The nephrotic syndrome. **N Engl J Med**, v. 338, p. 1202-11, 1998.

OZSOYLU S, STRAUSS HS, DIAMOND LK. Effects of corticosteroids on coagulation of the blood. **Nature**, v. 195, p. 1214-5, 1962.

PALCOUX JB, NIAUDET P, GOUMY P (1994) Side effects of levamisole in children with nephrosis. **Pediatr Nephrol**, v. 8, p. 263–264, 1994.

PARK SJ, SHIN JS. Complications of nephrotic syndrome. **Korean J Pediatr**, v. 54, n. 8, p. 322-328, 2012.

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 idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. **Nephrol Dial Transplant**, v. 8, p. 1326–1332, 1993.

PONTICELLI C, RIZZONI G, EDEFONTI A, ALTIERI P, RIVOLTA E, RINALDI S, et al. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. **Kidney Int**, v. 43, p. 1377–1384, 1993.

RAIJ L, KEANE WF, LEONARD A, SHAPIRO FL. Irreversible acute renal failure in idiopathic nephrotic syndrome. **Am J Med**, v. 61, p. 207-14, 1976.

ROCHA RB, OKAY Y, FUJIMURA MD. Síndrome nefrótica. In: MARCONDES E, VAZ FC, RAMOS J, OKAY Y. **Pediatria Básica**. São Paulo, Sanvier, 3ª parte, seção I, cap. 6, p. 362-371, 2005.

RUF RG, LICHTENBERGER A, KARLE SM, HAAS JP, ANACLETO FE, SCHULTHEISS M, et al. Patients with mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome. **J Am Soc Nephrol**, v. 15, p. 722–732, 2004.

SALSANO ME, GRAZIANO L, LUONGO I, PILLA P, GIORDANO M, LAMA G. Atopy in childhood idiopathic nephrotic syndrome. **Acta Paediatr**, v. 96, p. 561-6, 2007.

SCHACHTER AD. The pediatric nephrotic syndrome spectrum: Clinical homogeneity and molecular heterogeneity. **Pediatr Transplant**, v. 8, n. 4, p. 344-348, 2004.

SINHA MD, MACLEOD R, RIGBY E, CLARK AG. Treatment of severe steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS) in children with tacrolimus. **Nephrol Dial Transplant**, v. 21, p. 1848–1854, 2006.

SOUTO MF, TEIXEIRA AL, RUSSO RC, PENIDO MG, SILVEIRA KD, TEIXEIRA MM, et al. Immune mediators in idiopathic nephrotic syndrome: evidence for a relation between interleukin 8 and proteinuria. **Pediatr Res**, v. 64, p. 637-42, 2008.

SOUZA, M. R; PAIVA, A. Q. Síndrome Nefrótica em Pediatria. [texto na Internet]. **Medicinonet**. 2010. Disponível em:http://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/2717/sindrome_nefrotica_em_pediatria.htm. Acessado em 20/05/2014.

TAIN YL, LIN G, CHER TW. Microbiological spectrum of septicemia and peritonitis in nephrotic children. **Pediatr Nephrol**, v. 13, p. 835-7, 1999.

TARSHISH P, TOBIN JN, BERNSTEIN J, EDELMANN CM JR. Prognostic significance of the early course of minimal change nephritic syndrome: report of the International Study of Kidney Disease in Children. **J Am Soc Nephrol**, v. 8, p. 769–776, 1997.

TEJANI A, FIKRIG S, SCHIFFMAN G, GURUMURTHY K. Persistence of protective pneumococcal antibody following vaccination in patients with the nephrotic syndrome. **Am J Nephrol**, v. 4, p. 32-7, 1984.

TOUBIANA J, SCHLAGETER MH, AOUN B, DUNAND O, VITKEVIC R, BENSMAN A, et al. Therapy-resistant anaemia in congenital nephrotic syndrome of the Finnish type--implication of EPO, transferrin and transcobalamin losses. **Nephrol Dial Transplant**, v. 24, p. 1338-40, 2009.

TROYANOV S, WALL CA, MILLER JA, SCHOLEY JW, CATTRAN DC. Focal and segmental glomerulosclerosis: definition and relevance of a partial remission. **J Am Soc Nephrol**, v. 16, p. 1061–1068, 2005.

TRUFFA-BACHI P, LEFKOVITS I, FREY JR. Proteomic analysis of T cell activation in the presence of cyclosporin A: immunosuppressor and activator removal induces de novo protein synthesis. **Mol Immunol**, v. 37, p. 21-8, 2000.

UEDA N, KUNO K, ITO S. Eight and 12 week courses of cyclophosphamide in nephrotic syndrome. **Arch Dis Child**, v. 65, p. 1147-50, 1990.

ULINSKI T, GUIGONIS V, BAUDET-BONNEVILLE V, AUBER F, GARCETTE K, BENSMAN A. Mesenteric thrombosis causing short bowel syndrome in nephrotic syndrome. **Pediatr Nephrol**, v. 18, p. 1295-7, 2003.

VAN DEN BERG JG, WEENING JJ. Role of the immune system in the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome. **Clin Sci Lond**, v. 107, p. 125-36, 2004.

VANDE WALLE JG, DONCKERWOLCKE RA. Pathogenesis of edema formation in the nephrotic syndrome. **Pediatr Nephrol**, v. 16, p. 283-93, 2001.

VAZIRI, ND. Erythropoietin and transferrin metabolism in nephritic syndrome. **Am J Kidney Dis.**, v. 38, p. 1-8, 2001.

VERONESE FV, MORALES DD, BARROS EJG, MORALES JV. Síndrome Nefrótica Primária em Adultos. Rev HCPA. v. 30, n. 2, p. 131-139, 2010.

WANG W, XIA Y, MAO J, CHEN Y, WANG D, SHEN H, FU H, DU L, LIU A. Treatment of tacrolimus or cyclosporine A in children with idiopathic nephrotic syndrome. **Pediatr Nephrol**, doi:10.1007/s00467-012-2228-3, 2012.

WETZELS JF. Cyclophosphamide-induced gonadal toxicity: a treatment dilemma in patients with lupus nephritis? **Neth J Med.**, v. 62, p. 347–352, 2004.

WHITE RH, GLASGOW EF, MILLS RJ. "Clinicopathological study of nephrotic syndrome in childhood," **The Lancet**, v. 1, n. 7661, p. 1353–1359, 1970.

WILLIAMS SA, MAKKER SP, INGELFINGER JR, GRUPE WE. Longterm evaluation of chlorambucil plus prednisone in the idiopathic nephrotic syndrome of childhood. **N Engl J Med.**, v. 302, p. 929–933, 1980.

WITZ M, KORZETS Z. Renal vein occlusion: diagnosis and treatment. **Isr Med Assoc J.**, v. 9, p. 402-5, 2007.

XING CY, SALEEM MA, COWARD RJ, NI L, WITHERDEN IR, MATHIESON PW. “Direct effects of dexamethasone on human podocytes”. **Kidney International**,v. 70, n. 6, p. 1038–1045, 2006.

YANG CW, AHN HJ, KIM WY, LI C, KIM HW, CHOI BS, et al. Cyclosporine withdrawal and mycophenolate mofetil treatment effects on the progression of chronic cyclosporine nephrotoxicity. **Kidney Int.**, v. 62, p. 20-30, 2002.

ZILLERUELO G, HSIA SL, FREUNDLICH M, GORMAN HM, STRAUSS J. Persistence of serum lipid abnormalities in children with idiopathic nephritic syndrome. **J Pediatr.**, v. 104, p. 61-4, 1984.

FOLHA DE ROSTO

**Síndrome nefrótica idiopática: evolução clínica de crianças
acompanhadas no ambulatório de nefrologia pediátrica do HU-UFS.**

**Idiopathic nephrotic syndrome: clinical course of children followed in a
pediatric nephrology HU-UFS.**

Ximene Azevedo Fernandes¹, Kleyton de Andrade Bastos².

¹ Acadêmica do Sexto Ano de Medicina da Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju - SE, Brasil.

² Professor Adjunto do Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe (UFS) e médico do Hospital Universitário da UFS.

Correspondência: Ximene Azevedo Fernandes: Rua Lagarto, nº 245, Centro, Aracaju – SE, CEP: 49010-390. Telefone: (79) 9951-0996; E-mail: ximeneaf@gmail.com

Instituições: Departamento de Medicina da UFS e Hospital Universitário (HU-UFS).

Conflito de interesse: Nada a declarar.

Fonte financiadora: Nenhuma.

RESUMO

Introdução: Síndrome nefrótica idiopática (SNI) é uma doença glomerular que é caracterizada fundamentalmente por proteinúria maciça (≥ 50 mg/kg/dia ou ≥ 40 mg/m²/hora) e hipoalbuminemia ($< 2,5$ g/dL). Sendo mais comum em meninos que em meninas na razão de 1,6: 1. É responsável por morbimortalidade considerável em crianças apesar de rara; sendo o prognóstico correlacionado com o espectro da capacidade de resposta à corticoterapia.

Objetivos: Analisar o perfil clínico-demográfico de crianças portadoras de SNI, a resposta terapêutica e evolução clínica frente ao tratamento. **Métodos:**

Estudo descritivo e retrospectivo em 56 pacientes portadores de SNI acompanhados no ambulatório de nefrologia pediátrica do Hospital Universitário, da Universidade Federal de Sergipe (ANEP-HU/UFS), entre janeiro de 2010 e dezembro de 2013. Os pacientes elegíveis para a pesquisa foram aqueles com diagnóstico documentado de SNI, idade ≤ 18 anos ao diagnóstico, que haviam feito uso de corticosteróides e realizado no mínimo duas consultas ambulatoriais no serviço. Os dados obtidos por meio de revisão de prontuários e as informações confrontadas pelas frequências absolutas.

Resultados: Predominaram sexo masculino (59%), idade entre 2 e 6 anos ao diagnóstico (57%) e procedência (55%) vinda dos interiores do Estado. Notou-se que 88% da amostra apresentou sensibilidade à corticoterapia no início do tratamento e 12% comportamento de resistência, com 20% destes necessitando de biópsia renal para descobrir o padrão histopatológico e definir o tratamento mais adequado. Destes 82% utilizaram imunossupressor pós biópsia. **Conclusão:** SNI se manifesta com maior frequência em crianças do sexo masculino, em idade pré-escolar e vinda do interior de Sergipe, e são em maioria sensíveis a corticoterapia, e quando resistente apresentam padrão histopatológico de GEFS.

Palavras-chave: Síndrome nefrótica. Criança. Ciclofosfamida.

ABSTRAT

Introduction: idiopathic nephrotic syndrome (INS) is a glomerular disease which is characterized mainly by massive proteinuria (≥ 50 mg / kg / day or ≥ 40 mg/m²/hora) and hypoalbuminemia (< 2.5 g/dL). Being more common in boys than girls at a ratio of 1.6: 1 is responsible for considerable morbidity and mortality in children, although rare; and the prognosis correlated with the spectrum of responsiveness to steroid therapy. **Objectives:** To analyze the clinical - demographic profile of children with SNI, response to therapy and clinical outcome to the treatment. **Methods:** Descriptive, retrospective study in 56 patients with SNI followed at a pediatric nephrology at the University Hospital of the Federal University of Sergipe (ANEP-HU/UFS) in Aracaju - Sergipe, between January 2010 and December 2013 The eligible for the study patients had prior registration in the unit, documented diagnosis of SNI at least 02 ambulatory consultations, made use of corticosteroids and age ≤ 18 years at diagnosis. Data were obtained by review of medical records and information confronted by absolute frequencies. **Results:** The predominant male (59%), aged 2-6yrs at diagnosis (57%) and origin (55%) coming from the interior of the state of Sergipe. It was noted that 88% showed sensitivity to corticosteroids at the start of treatment and 12% resistance behavior as a response early in treatment, with 20% requiring renal biopsy to find out the histopathological pattern and define the most appropriate treatment. Of these 82% used immunosuppressant after biopsy. **Conclusion:** SNI manifests more frequently in male children, preschool age and from the interior of Sergipe, and are most sensitive to corticosteroid therapy, and when resistant feature histopathological pattern of GEFs.

Keywords: nephrotic syndrome. Child. Cyclophosphamide.

INTRODUÇÃO

A síndrome nefrótica (SN) é uma doença glomerular caracterizada fundamentalmente por proteinúria maciça (≥ 50 mg/kg/dia ou ≥ 40 mg/m²/hora) e hipoalbuminemia ($< 2,5$ g%).¹ O quadro completo inclui ainda edema generalizado, hipercolesterolemia e lipidúria.^{2,3}

É mais comum em meninos do que em meninas, com uma razão de 1,6:1. Estima-se a sua incidência entre 2 e 7 por 100.000 crianças em todo o mundo e prevalência acumulada de 16 por 100.000 crianças, com taxas mais altas relatadas entre países da África e sul da Ásia.^{4,5,6}

Na infância, 90% dos casos entre 1 e 10 anos de idade e 50% depois de 10 anos de idade correspondem à SN primária ou idiopática (SNI), não sendo, portanto, associada a nenhuma doença sistêmica, hereditária, metabólica, infecciosa ou ao uso de drogas/medicamentos. A glomerulonefrite por lesões histológicas mínimas (LHM) é a causa mais comum da SN primária em crianças, correspondendo a aproximadamente 80% dos casos e tem início entre os 2 e 7 anos de idade, sendo que $\frac{2}{3}$ dos casos ocorrem antes dos 5 anos e o pico de incidência aos 3 anos de idade.⁷

Embora a SN seja relativamente rara, é responsável por mortalidade e morbidade considerável em crianças. O prognóstico correlaciona-se com o espectro de capacidade de resposta à terapia com corticosteróide, sendo a SN corticorresistente a causa mais comum de evolução para estágio final de doença renal crônica (IRC) em crianças.⁸

O presente trabalho visou analisar o perfil clínico-demográfico de crianças portadoras de SNI, a resposta terapêutica e a evolução clínica frente ao tratamento oferecido.

MATERIAIS E MÉTODOS

Realizou-se estudo descritivo e retrospectivo em 56 pacientes portadores de SNI acompanhados no ambulatório de nefrologia pediátrica do Hospital Universitário, da Universidade Federal de Sergipe (ANEP-HU/UFS), em Aracaju – Sergipe, entre janeiro de 2010 e dezembro de 2013. Os pacientes elegíveis para a pesquisa foram aqueles com diagnóstico documentado de SNI, idade igual ou inferior a 18 anos no momento do diagnóstico, que haviam feito uso de corticosteróides e realizado no mínimo duas consultas ambulatoriais no serviço.

Os dados foram obtidos por meio da revisão de prontuários após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe com o número de protocolo 0021.0.107.000-06. De cada prontuário foram obtidas as seguintes informações: sexo, idade ao diagnóstico, procedência, apresentação clínica inicial, resposta à terapêutica inicial e comportamento no momento do levantamento dos dados, uso ou não de imunossupressor, realização ou não de biópsia renal e seu padrão histopatológico.

Na avaliação da apresentação clínica inicial pesquisou-se a presença de edema, hipertensão arterial e hematúria. Esta foi definida como microscópica pela presença de mais de cinco hemácias por campo no exame sumário de urina e como macroscópica pela evidenciação de urina escura, de cor avermelhada ou amarronzada. Os pacientes foram classificados quanto à resposta à corticoterapia, conforme definido nas diretrizes de glomerulopatias da *International Society of Nephrology - Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO), em corticossensíveis, corticodependentes e corticorresistentes (CR).⁹ Remissão foi definida como proteinúria negativa e o critério de alta foi a permanência da remissão por mais de dois anos após suspensão da corticoterapia nas crianças que não tomaram imunossupressor ou por mais de cinco anos, caso tivessem utilizado.

A análise descritiva das informações foram confrontadas por meio de frequências absolutas para verificação de dominância entre elas.

RESULTADOS

As características clínico-demográficas da amostra encontram-se sumariadas na Tabela 1. Dos 56 pacientes estudados, 59% eram do sexo masculino e 57% na faixa etária entre 2 e 6 anos no momento do diagnóstico. A maioria (55%) residia no interior do Estado de Sergipe.

Em todas as crianças o edema foi o sinal clínico inicial, sendo que em 16 delas (29%) foi evidenciada hipertensão arterial na primeira consulta.

A Tabela 2 relaciona a resposta terapêutica observada no início do tratamento com aquela evidenciada no momento da última consulta ambulatorial. Nota-se que 49 (88%) crianças apresentaram sensibilidade à corticoterapia no início do tratamento. Destas, 14 (25%) eram corticossensíveis-não corticodependentes (CS-ND), todos com boa evolução clínica, sendo que metade recebeu alta do ambulatório após dois anos de remissão da doença; 12 (22%) se comportaram inicialmente como corticossensíveis e corticodependentes em nível baixo (CD-NB), sendo que 8 (67%) deles mantiveram o mesmo padrão de resposta ou o melhoraram; 9 (16%) foram inicialmente corticossensíveis e corticodependentes em nível alto (CD-NA) e apresentaram evolução clínica variável; Quatorze pacientes (25%) apresentaram corticossensibilidade parcial, destes, 4 (29%) evolui como CDNB e 3 (22%) como CR. Dos 7 (12%) CR, 3 (43%) continuavam com igual resposta terapêutica no momento da avaliação.

A biópsia renal foi necessária e realizada em 11 (20%) pacientes que se comportaram inicialmente como CSP ou CR (tabela 3). Destes, dois possuíam quadro histológico compatível com glomerulonefrite membranosa e não foram conduzidas como SNI da infância. Os demais foram submetidos a esquema imunossupressor com ciclofosfamida e/ou ciclosporina (tabela 4).

Imunossupressor foi utilizado em 13 (23%) crianças. Destas, apenas 4 (31%) não realizam biópsia, sendo 2 (15%) corticorresistentes, 1 (8%) corticossensível parcial e 1 (8%) corticodependente – nível alto, e tomaram-no para controle da lesão renal devido a má-adesão ao tratamento (tabela 4).

Todas (100%) utilizaram a ciclofosfamida, apenas 1 necessitou tomar também a ciclosporina.

DISCUSSÃO

Na experiência relatada neste trabalho com crianças com SNI o perfil clínico-demográfico e a resposta terapêutica ao esquema imunossupressor tradicional seguiram os padrões descritos na literatura internacional, em que predominam meninos (1,4:1)¹⁰, na faixa-etária entre 2 e 6 anos^{7,10}, que apresentam edema como manifestação clínica mais exuberante e resposta terapêutica brilhante à prednisona¹⁸ embora com dependência do uso desta para se manterem sem proteinúria.¹⁶

O achado clínico mais característico da SNI é o edema, que se apresenta inicialmente de forma insidiosa, evoluindo posteriormente para anasarca. Na fase inicial algumas manifestações clínicas decorrem de complicações comuns como perda aguda de função renal, fenômenos tromboembólicos e infecções, estas podem ser fadiga e mal-estar, febre, diminuição do apetite, urina espumosa, dor abdominal, ganho de peso, inchaço facial entre outras.^{11,12} Dos 56 pacientes incluídos no estudo, observou-se que todos apresentaram no momento do diagnóstico edema como sinal clínico inicial, sendo que destes, 16 (29%) também tinham hipertensão arterial sistêmica associada e 6 (11%), hematúria.

A corticoterapia tem sido usada na SNI desde 1950¹³ e, embora não tenham sido realizados ensaios controlados randomizados em grande escala que gerassem evidência suficiente para uniformizar as decisões de tratamento¹⁹, representa a opção terapêutica inicial que permitiu a diferenciação entre CS de CR. Protocolos diferentes são propostos nos diversos países, porém, uma dose inicial de prednisona ou prednisolona de 60mg/m²/dia, seguido pela administração em dias alternados para reduzir os efeitos colaterais é uma característica em comum.¹³

De um modo geral crianças que se apresentam com idade inferior aos 7 anos de idade ao primeiro episódio têm como padrão histológico a glomerulonefrite por lesões mínimas (LHM) e 90-95% delas são CS^{14,15}. Crianças CS têm uma chance de 80 a 90% de ter uma recidiva ou mais.¹⁶

Destas, cerca de metade recidiva raramente enquanto o restante tem frequentes recaídas.¹⁷ A corticossensibilidade em 88% e a corticorresistência em 12% desta amostra estão de acordo com o reportado na literatura¹⁸.

No serviço ora estudado, a presença de corticorresistência impõe a realização de biópsia renal, na tentativa de avaliar se o padrão histológico é um dos típicos da SNI: LHM, glomerulonefrite mesangioproliferativa (GNMP), ou glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF). A presença de padrões histológicos diferentes destes, sugere que a glomerulopatia não representa a SNI e o tratamento deverá seguir uma diretriz específica e não o protocolo tradicional da SNI.

Ainda há controvérsia sobre o papel da biópsia renal no tratamento de crianças com SN CR.²⁰ Estudos mais antigos sugeriram que o resultado da doença pode ser previsto a partir da resposta clínica aos corticosteróides e a biópsia ser desnecessária para uma grande preponderância de crianças com SNI.³ Já evidências mais recentes sugerem que o espectro histopatológico de glomerulopatias subjacentes a SNI está mudando em adultos e crianças.^{21,22,23,24} Muitos autores descrevem aumento na prevalência de GESF e, uma vez que esta lesão está associada a resposta significativamente mais baixa aos corticosteróides que a LHM, recomendam detectar a sua presença na biópsia renal, a fim de melhor informar aos pacientes sobre o prognóstico a longo prazo. Estes também recomendam biópsia renal antes do uso de drogas potencialmente nefrotóxicas, como a ciclosporina.^{25,20,26,27}

Neste estudo, 11 pacientes que se comportaram como CSP ou CR realizaram biópsia renal. Em 9 (82%) deles, o padrão histológico evidenciado foi compatível com SNI: 3 LHM, 2 GNMP e 4 GESF. Vários estudos têm descrito maior prevalência de GESF nestas forma de SNI, embora a penetração não seja uniforme nos diferentes países.^{28,29} Um estudo da Índia evidenciou GESF em 50% dos casos de SN CR em crianças.²⁰ Taxas semelhantes também foram relatadas em estudos na Arábia Saudita e Tunísia.^{29,30} Em contraste, a GESF foi menos comum no Japão, França e Kuwait.^{31,32,33} As razões para as discrepâncias nos resultados não são exatamente conhecidas, mas podem ser relacionadas a fatores raciais,

genéticos ou ambientais.^{26,30} No geral, LHM é a causa mais comum de SNI em crianças, especialmente com menos de seis anos de idade. No entanto, a sua incidência na SN CR é menor que a de GEFS.^{28,29}

Nesta série, a droga imunossupressora mais utilizada foi a ciclofosfamida, por 13 (23%) pacientes. A ciclosporina A foi prescrita a um paciente, que, inclusive, anteriormente havia tomado a ciclofosfamida. Destes, 9 (69%) fizeram previamente biópsia renal enquanto os outros não a fizeram e só utilizaram o agente alquilante como recurso de controle da doença devido a má-adesão ao tratamento. Duas crianças apresentaram padrão histológico compatível com glomerulonefrite membranosa e não foram tratadas com ciclofosfamida. A resposta terapêutica ao imunossupressor das crianças que se mostraram inicialmente como CSP foi positiva em 71% das crianças, enquanto os que eram CR não obtiveram mudança no padrão da resposta, com exceção a um paciente que se tornou CS-ND. Os autores descrevem remissão em cerca de 30% dos pacientes CR submetidos a tratamento com ciclofosfamida, chegando a 66% quando utilizado combinado a pulsos de metilprednisolona³⁵

Ao relacionarmos a resposta ao imunossupressor ao padrão histológico evidenciado na biópsia renal, observa-se que dos pacientes com GESF desta série, que foram todos inicialmente CR, apenas um (25%) respondeu satisfatoriamente ao uso da ciclofosfamida. Segundo dados da literatura internacional, a maioria dos pacientes portadores de GESF é resistente ao tratamento com a medicação.³⁴

CONCLUSÕES

Em concordância com a vasta literatura disponível, o presente trabalho mostrou que a SNI se manifesta com maior frequência em crianças do sexo masculino, em idade pré-escolar, com elevada taxa de resposta ao esquema terapêutico proposto com corticosteróides e que os CR que apresentam GESF representam o grupo com pior evolução clínica.

Embora o conhecimento médico científico acerca dos diversos aspectos da SNI tenha apresentado grande progresso nas últimas décadas, a sua etiologia permanece indeterminada e as características relacionadas com resposta ao tratamento e prognóstico das formas histopatológicas como GESF ainda não são elucidadas. Um grande avanço na compreensão da SN, especialmente dos quadros complexos, poderá ser proporcionado em futuros estudos sobre genética e biologia molecular.

REFERÊNCIAS

1. Henriques LS, Matos FM, Vaisbich MH. Pharmacokinetics of cyclosporin-a microemulsion in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Clinics*, v. 67, n. 10, p. 1197-1202, 2012.
2. Mathieson PW. Cytokine polymorphisms and nephrotic syndrome. *Clin Sci*, v. 102, p. 513-4, 2002.
3. International Study of Kidney Disease In Children. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney Int*, v. 13, p. 159-65, 1978.
4. Eddy AA, Symons JM: Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet*, v. 362, n. 9384, p. 629-639, 2003.
5. Mubarak M, Lanewala A, Kazi JI, et al. "Histopathological spectrum of childhood nephrotic syndrome in Pakistan," *Clinical and Experimental Nephrology*, v. 13, n. 6, p. 589-593, 2009.
6. Lennon R, Watson L, Webb NJA. Nephrotic syndrome in children. *Pediatr Child Health*, v. 20, n. 1, p. 36-42, 2009.
7. Souza, M. R; Paiva, A. Q. Síndrome Nefrótica em Pediatria. [texto na Internet]. *Medicinanet*. 2010. Disponível em: http://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/2717/sindrome_nefrotica_em_pediatria.htm. Acessado em 20/05/2014.
8. Filler G. Treatment of nephrotic syndrome in children and controlled trials. *Nephrol Dial Transplant*, v. 18, Suppl 6, p. vi75-vi78, 2003.
9. Kidney International Supplements. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney inter.*, Suppl. v. 2, 2012.

10. Bakkali L, Pereira RR. Nephrotic syndrome in The Netherlands: a population-based cohort study and a review of the literature. *Pediatr Nephrol*, v. 26, p. 1241-1246, 2011.
11. Orth SR, Ritz E. The nephrotic syndrome. *N Engl J Med*, v. 338, p. 1202-11, 1998.
12. Morales JV. *Glomerulopatias*. In: BARROS E, MANFRO RC, THOMÉ FS, GONÇALVES LFS. *Nefrologia. Rotinas, Diagnóstico e Tratamento*. 3ªed. Porto Alegre: Artmed, p. 189-212, 2006.
13. Davin JC, Rutjes NW. Nephrotic Syndrome in Children: From Bench to Treatment. *International Journal of Nephrology*, 2011.
14. Anonymous. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephritic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr*, v. 98, p. 561-4, 1981.
15. Koskimies O, Vilska J, Rapola J, Hallman N. Long-term outcome of primary nephrotic syndrome. *Arch Dis Child*, v. 57, p. 544-8, 1982.
16. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM JR. Prognostic significance of the early course of minimal change nephritic syndrome: report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Am Soc Nephrol*, v. 8, p. 769-776, 1997.
17. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev*. CD001533, 2007.
18. Mckinney PA, Feltbower RG, Brocklebank JT, Fitzpatrick MM (2001) Time trends and ethnic patterns of childhood nephritic syndrome in Yorkshire, UK. *Pediatr Nephrol*, v. 16, p. 1040-1044, 2001.
19. Lombel RM, Hodson EM, Gipson DS. Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome in children: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol*. DOI 10.1007/s00467-012-2304-8, 2012.

20. Gulati S, Sengupta D, Sharma RK, et al. "Steroid resistant nephrotic syndrome: role of histopathology," *Indian Pediatrics*, v. 43, n. 1, p. 55–60, 2006.
21. Bonilla-Felix M, Parra C, Dajani T, et al. "Changing patterns in the histopathology of idiopathic nephrotic syndrome in children," *Kidney International*, v. 55, n. 5, p. 1885–1890, 1999.
22. Srivastava T, Simon SD, Alon US. "High incidence of focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic syndrome of childhood," *Pediatric Nephrology*, v. 13, n. 1, p. 13–18, 1999.
23. Gulati S, Sharma AP, Sharma RK, Gupta A. "Changing trends of histopathology in childhood nephrotic syndrome," *American Journal of Kidney Diseases*, v. 34, n. 4, p. 646–650, 1999.
24. Kari JA. "Changing trends of histopathology in childhood nephrotic syndrome in western Saudi Arabia," *Saudi Medical Journal*, v. 23, n. 3, p. 317–321, 2002.
25. Kitiyakara C, Kopp JB, Eggers P. "Trends in the epidemiology of focal segmental glomerulosclerosis," *Seminars in Nephrology*, v. 23, n. 2, p. 172–182, 2003.
26. Mubarak M, Lanewala A, Kazi JI, et al. "Histopathological spectrum of childhood nephrotic syndrome in Pakistan," *Clinical and Experimental Nephrology*, v. 13, n. 6, p. 589–593, 2009.
27. Azhar A, Ikram M, Amer S. "Histological pattern of steroid resistant nephrotic syndrome in children: a single centre study," *Journal of Medical Sciences*, v. 19, n. 2, p. 98–101, 2011.
28. Olowu WA, Adelusola KA, Adefehinti O. "Childhood idiopathic steroid resistant nephrotic syndrome in Southwestern Nigeria," *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, v. 21, n. 5, p. 979–990, 2010.
29. Kari JA, Halawani M, Mokhtar G, et al. "Histopathology of steroid-resistant nephrotic syndrome in children living in the Kingdom of Saudi Arabia," *Pediatric Nephrology*, v. 24, n. 7, p. 1429–1430, 2009.

30. Gargah T, Labassi A, Goucha-Louzir R, Moussa FB, Lakhoua MR, "Histopathological spectrum of childhood idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in Tunisia," *Tunisie Medicale*, v. 89, n. 3, p. 258–261, 2011.
31. Hamasaki Y, Yoshikawa N, Hattori S et al. "Cyclosporine and steroid therapy in children with steroid-resistant nephrotic syndrome," *Pediatric Nephrology*, v. 24, n. 11, p. 2177–2185, 2009.
32. Mekahli D, Liutkus A, Ranchin B et al. "Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome: a multicenter study," *Pediatric Nephrology*, v. 24, n. 8, p. 1525–1532, 2009.
33. El-Reshaid K, Kapoor M, Nampoory N, Madda J, Jawad N, Johny K, "Treatment of children with steroid refractory idiopathic nephrotic syndrome: the Kuwaiti experience," *Renal Failure*, v. 21, n. 5, p. 487–494, 1999.
34. ISKDC: Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol*, v. 10, n. 5, p. 590-593, 1996.
35. Abrantes MM, Oliveira EA, et al. Avanços, controvérsias e consenso no tratamento da glomeruloesclerose segmentar e focal primária. *J Bras Nefrol*, v. 27, n. 1, p. 22-33, 2004.

TABELAS

Tabela 1. Perfil clínico-demográfico de crianças nefróticas acompanhadas no ambulatório de nefrologia pediátrica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (N = 56).

Variáveis	Frequência	(%)
Sexo		
Masculino	33	59
Feminino	23	41
Idade (em anos)		
< 2 anos	4	7
2-6 anos	32	57
6-11 anos	15	25
> 12anos	5	9
Procedência		
Aracaju	18	33
Interior	31	55
Outros Estados	7	12
Clínica inicial		
Edema	56	100
Hipertensão	16	29
Hematúria microscópica	0	00
Hematúria macroscópica	6	11
Outro	1	2
Biópsia		
Sim	11	20
Não	45	80
Imunossupressor		
Sim	13	23
Não	43	77

Tabela 2. Resposta terapêutica inicial e comportamento final* de crianças nefróticas acompanhadas no ambulatório de nefrologia pediátrica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (N = 56).

Resposta inicial	Frequência (%)	Comportamento final	Frequência (%)
CS-ND^a	14 (25)	CS-ND	3 (22)
		CD-NB	2 (14)
		Alta	7 (50)
		Abandono	2 (14)
CD-NB^b	12 (22)	CS-ND	2 (17)
		CD-NA	2 (17)
		CD-NB	5 (42)
		CSP	1 (8)
		Alta	1 (8)
		Abandono	1 (8)
CD-NA^c	9 (16)	CS-ND	1 (11)
		CD-NA	3 (33)
		CD-NB	2 (22)
		Abandono	3 (33)
CSP^d	14 (25)	CS-ND	2 (14)
		CD-NA	1 (7)
		CD-NB	4 (29)
		CSP	1 (7)
		CR	3 (22)
		Alta	1 (7)
		Abandono	2 (14)
CR^e	7 (12)	CS-ND	1 (14)
		CD-NB	1 (14)
		CR	3 (43)
		Alta	1 (14)
		Abandono	1 (14)

*Até a data do levantamento, ^aCS-ND: corticossensível – não dependente; ^bCD-NB: corticodependente – nível baixo; ^cCD-NA: corticodependente – nível alto; ^dCSP: corticossensível parcial; ^eCR: corticorresistente.

Tabela 3. Resposta terapêutica inicial e comportamento final[#] de crianças nefróticas acompanhadas no ambulatório de nefrologia pediátrica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe conforme padrão histopatológico evidenciado nas biópsias renais.

Resposta inicial	Padrão histopatológico	Frequência	Comportamento final
CSP [†]	LHM ^a	1	CS-ND [‡]
		1	Abandono
	GNMP ^b	1	CS-ND
		1	CR [‡]
	GM ^c FASE II*	1	CD-NB [‡]
CR [‡]	LHM	1	Abandono
	GESF ^d	3	CR
		1	CS-ND
	GM ^c FASE I*	1	Alta

[#]Até a data do levantamento ^aLHM: Lesão histológica mínima; ^bGNMP: glomerulonefrite mesangioproliferativa; ^cGM: glomerulopatia membranosa; ^dGESF: glomeruloesclerose segmentar e focal; *Não utilizaram imunossupressor; CSP: corticossensível parcial; [‡]CR: corticorresistente; [‡]CS-ND: corticossensível - não dependente; [‡]CD-NB: corticodependente – nível baixo.

Tabela 4. Frequência de distribuição do imunossupressor utilizado e resposta terapêutica pré e pós prescrição em crianças portadoras de Síndrome nefrótica idiopática.

Resposta inicial	Imunossupressor (%) (N=13)	Comportamento final [*]	Frequência (%)
Ciclofosfamida			
CSP ^d	7 (54)	CS-ND ^a	2 (29)
		CD-NA ^b	1 (14)
		CD-NB ^c	2 (29)
		CR ^e	2 (29)
CD-NA ^b	1 (8)	Abandono	1 (100)
CR ^e	5 (38)	CS-ND ^a	1 (20)
		CR ^e	3 (60)
		Abadono	1 (20)
Ciclosporina			
CR ^e	1 (8)	CR	1 (100)

^{*}Até a data do levantamento ^aCS-ND: corticossensível – não dependente; ^bCD-NA: corticodependente – nível alto; ^cCD-NB: corticodependente – nível baixo; ^dCSP: corticossensível parcial; ^eCR: corticorresistente.

ANEXO 1**PROTOCOLO: SÍNDROME NEFRÓTICA NA INFÂNCIA**

Nome: _____

Nº de registro: _____ Data de nascimento ___/___/___

Admissão: _____

Sexo: () F () M Idade de início: _____

Tempo de seguimento: _____

Procedência: _____

Apresentação clínica inicial:

() Edema () Hipertensão

() Hematúria macroscópica () Hematúria microscópica

Outro: _____

Resposta corticoterapia:

Inicial: _____

Final: _____

Biópsia

() Sim () Não

Laudo: _____

Imunossupressor:

() Sim () Não

Resposta: _____

Estado atual:

Terapêutica atual:

Complicações/Intercorrências:

ANEXO 2

ESQUEMA TERAPÊUTICO UTILIZADO NO ANEP/HU-UFS



