

Síndrome nefrótica idiopática córtico-resistente na criança: evolução e fatores de risco para doença renal crônica terminal

Steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome in children: long-term follow-up and risk factors for end-stage renal disease

Authors

Alberto Zagury¹
 Anne Louise de Oliveira¹
 Jose Augusto Araujo Montalvão¹
 Regina Helena Leite Novaes¹
 Vinicius Martins de Sá¹
 Carlos Augusto Pinheiro de Moraes¹
 Marcelo de Sousa Tavares²

¹ Hospital Federal de Bonsucesso.

² Universidade Federal de Minas Gerais.

Submitted on: 11/01/2012.

Approved on: 06/11/2013.

Correspondence to:

Alberto Zagury.
 Hospital Federal de Bonsucesso, Rio de Janeiro, RJ.
 Av. Epitacio Pessoa, nº 3964, apto 501, Lagoa, Rio de Janeiro, RJ, Brazil. CEP: 22471-001.
 E-mail: alberto.zagury@gmail.com
 Tel: +55 (21) 2539-0576.
 Fax: +55 (21) 2287-3554.

DOI: 10.5935/0101-2800.20130031

RESUMO

Introdução: A síndrome nefrótica idiopática córtico-resistente (SNICR) é uma das principais causas de falência renal crônica (FRC)/doença renal crônica estágio V (DRC V) em crianças. **Objetivo:** Avaliar a resposta aos imunossuppressores e identificar fatores de risco para a FRC. **Métodos:** Variáveis clínicas e bioquímicas na apresentação, resistência inicial ou tardia aos esteróides, lesão histológica e resposta à ciclosporina A (CsA) e à ciclofosfamida (CF) foram analisados retrospectivamente em 136 crianças com SNICR. O desfecho analisado foi a progressão para FRC e os métodos utilizados foram a análise univariada e a regressão multivariada de Cox. **Resultados:** A idade mediana do início da doença foi de 5,54 anos (0,67-17,22) e o tempo mediano de seguimento foi de 6,1 anos (0,25-30,83). Resistência inicial aos esteróides ocorreu em 114 pacientes e tardia em 22. Resistência à CF e à CsA ocorreu em 62,9% e 35% dos pacientes, respectivamente. FRC ocorreu em 57 pacientes. A sobrevida renal foi de 71,5%, 58,4%, 55,3%, 35,6% e 28,5% aos 5, 10, 15, 20 e 25 anos, respectivamente. A análise univariada demonstrou que a idade maior ao início da doença, resistência inicial aos esteróides, hematúria, hipertensão, glomerulosclerose segmentar e focal (GESF) e resistência aos imunossuppressores foram fatores de risco para FRC. A regressão de Cox identificou a resistência à CsA e a GESF como os únicos fatores preditores para FRC. **Conclusão:** Nossos achados mostraram que a resistência à ciclosporina e a presença de GESF foram fatores de risco para a progressão para DRC V.

Palavras-chave: ciclosporina; criança; falência renal crônica; glomerulosclerose segmentar e focal; síndrome nefrótica.

ABSTRACT

Introduction: Steroid resistant idiopathic nephrotic syndrome (SRINS) in children is one of the leading causes of progression to chronic kidney disease stage V (CKD V)/end stage renal disease (ESRD). **Objective:** The aim of this retrospective study is to evaluate the efficacy of immunosuppressive drugs (IS) and to identify risk factors for progression to ESRD in this population. **Methods:** Clinical and biochemical variables at presentation, early or late steroid resistance, histological pattern and response to cyclosporine A (CsA) and cyclophosphamide (CP) were reviewed in 136 children with SRINS. The analyzed outcome was the progression to ESRD. Univariate as well as multivariate Cox-regression analysis were performed. **Results:** Median age at onset was 5.54 years (0.67-17.22) and median follow up time was 6.1 years (0.25-30.83). Early steroid-resistance was observed in 114 patients and late resistance in 22. Resistance to CP and CsA was 62.9% and 35% respectively. At last follow-up 57 patients reached ESRD. The renal survival rate was 71.5%, 58.4%, 55.3%, 35.6% and 28.5% at 5, 10, 15, 20 and 25 years respectively. Univariate analysis demonstrated that older age at onset, early steroid-resistance, hematuria, hypertension, focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), and resistance to IS were risk factors for ESRD. The Cox proportional-hazards regression identified CsA-resistance and FSGS as the only predictors for ESRD. **Conclusion:** Our findings showed that CsA-resistance and FSGS were risk factors for ESRD.

Keywords: child; cyclosporine; glomerulosclerosis, focal segmental; kidney failure, chronic; nephrotic syndrome.

INTRODUÇÃO

Síndrome nefrótica idiopática córtico-resistente (SNICR) ocorre em cerca de 10-20% das crianças com síndrome nefrótica idiopática (SNI). A verdadeira incidência de SNICR não pode ser determinada devido à grande variabilidade de suas definições. De acordo com o Estudo Internacional da Doença Renal em Crianças (ISKDC),¹ 90% dos pacientes sensíveis entram em remissão dentro de 4 semanas após o início de esteróides, levando a definição de resistência ao esteróide como o fracasso em alcançar a remissão após 4 semanas. Outra definição que também se originou do estudo do ISKDC² foi que os pacientes córtico-resistentes iniciais foram aqueles que não conseguiram responder durante as primeiras 8 semanas de terapia com prednisona (60 mg/m²/dia, durante 4 semanas, seguido por 40 mg/m², três vezes por semana durante 4 semanas). A Sociedade Francesa de Nefrologia Pediátrica define resistência a esteróide como uma falha para entrar em remissão após um tratamento de quatro semanas de terapia diária com corticóide (60 mg/m²/dia), seguido por três pulsos de metilprednisolona (1.000 mg/1,73 m²), em dias alternados.³ Recentemente, a Diretriz do KDIGO para glomerulonefrites sugeriu um mínimo de 8 semanas de tratamento com corticóide para definir córtico-resistência.⁴

A SNICR está associada com risco aumentado de complicações devido à proteinúria persistente e aos efeitos colaterais de drogas terapêuticas. Infecções bacterianas, desnutrição, hiperlipidemia, fenômenos tromboembólicos e progressão para doença renal terminal (DRCT) são geralmente vistos durante o curso da SNICR. O padrão histológico mais prevalente em SNICR é a glomeruloesclerose segmentar e focal.⁵⁻⁸ A probabilidade de ocorrência de DRCT em 10 anos em crianças com SNICR varia entre 34-64%.⁹⁻¹¹ Têm sido relatados na literatura vários fatores de risco para a progressão para DRCT, como proteinúria persistente, idade no início, disfunção renal inicial e extensa esclerose focal em fragmento de biópsia.⁹⁻¹¹ O melhor tratamento para a SNICR continua a ser um desafio. De acordo com as recentes Diretrizes do KDIGO,⁴ as recomendações para o tratamento da SNICR incluem os inibidores da calcineurina, a ciclosporina (CsA) e o tacrolimo, associados com corticóides como drogas de primeira linha, o micofenolato de mofetil (MMF) indicado em crianças que não respondem a CsA (baixa evidência), a ciclofosfamida (CF) que não é sugerida para o tratamento da SNICR (evidência moderada), e o rituximab que ainda não é recomendado como uma opção de tratamento para SNICR devido à falta de estudos randomizados e controlados e ao risco de eventos adversos graves. Os inibidores de enzima conversora de angiotensina (IECAs) e bloqueadores dos receptores de

angiotensina (BRA) são também recomendados para o tratamento (evidência moderada). A resposta às drogas terapêuticas é um bom preditor de uma sobrevivência renal prolongada em crianças com GESF.¹²

O objetivo deste estudo de coorte retrospectivo foi avaliar a eficácia dos imunossuppressores, ou seja, ciclofosfamida e ciclosporina A, no tratamento da SNICR, e identificar fatores de risco para DRCT em crianças com SNICR.

MÉTODOS

Foram analisadas retrospectivamente 136 crianças com SNICR, acompanhadas no Hospital Federal de Bonsucesso, Rio de Janeiro, Brasil. O período analisado foi de janeiro de 1974 a setembro de 2010. Critérios de inclusão foram crianças com SNI com resistência inicial (primária) ou tardia a corticóides, com idade de início entre $\geq 3,0$ meses e ≤ 18 anos e acompanhamento por mais de 1 ano, exceto para pacientes que desenvolveram prematuramente DRCT. Critério de exclusão consistia de crianças com história familiar de SNICR, formas congênitas ou sindrômicas de síndrome nefrótica, glomerulonefrite membranosa, glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP), formas secundárias de síndrome nefrótica, como infecções pelo vírus da hepatite B e C, nefropatia do HIV, nefropatia da IgA e do lúpus eritematoso sistêmico. Dados clínicos e laboratoriais como idade no início da síndrome nefrótica, gênero, pressão arterial, taxa de filtração glomerular estimada e hematúria foram avaliados na apresentação e durante o curso clínico. Testes genéticos não foram realizados. A eficácia do tratamento imunossupressor foi analisada. Raça e etnia do paciente não foram avaliadas em nosso estudo, devido à alta taxa de miscigenação no Brasil. Para fins estatísticos, dividimos os pacientes em dois grupos: grupo I, quem desenvolveu a DRCT (DRCT+) e grupo II aqueles sem DRCT (DRCT-).

DEFINIÇÕES

Síndrome nefrótica idiopática foi definida pela combinação de síndrome nefrótica e anormalidades histológicas inespecíficas do rim, incluindo lesões mínimas (DLM), esclerose glomerular focal e segmentar (GESF) e proliferação mesangial difusa (PMD), sendo que os glomérulos mostram na microscopia eletrônica uma fusão dos pedicelos das células epiteliais e depósitos não significativos de imunoglobulinas ou de complemento.¹³ Resistência inicial (primária) ao esteróide foi definida como a impossibilidade de atingir remissão durante as 8 semanas iniciais da terapia com predniso(lo)na diária de 60 mg/m²/dia ou 2 mg/kg/dia, durante o primeiro episódio de síndrome nefrótica. Resistência tardia ao esteróide foi

definida como ausência de resposta após 8 semanas de terapia diária de prednisona, na dose de 60 mg/m²/dia ou 2 mg/kg/dia, em uma criança anteriormente conhecida por ter um curso de esteróide sensível. Definimos a resistência à ciclosporina A (CsA-R) como a incapacidade de atingir remissão completa ou parcial após 24 semanas de tratamento com CsA. Resistência à ciclofosfamida foi definida como uma falha para conseguir uma remissão completa ou parcial da proteinúria após 8-12 semanas de tratamento com ciclofosfamida na dose de 2,0-2,5 mg/kg/dia. Remissão completa foi definida como proteinúria ausente ou traços no exame de urina (*dipstick*), ou a relação proteína/creatinina urinária ≤ 0.20 , ou ainda uma excreção de proteína urinária < 4 mg/m²/hora. Remissão parcial foi definida como ausência de edema e proteinúria entre 4 e 40 mg/m²/hora. Hipertensão arterial foi definida como valor superior ao percentil 95 para pressão arterial sistólica ou diastólica para idade, sexo, e altura.¹⁴ Hematúria foi definida pela presença de mais de cinco hemácias por campo. Função renal reduzida foi definida como a taxa de filtração glomerular (TFG) abaixo 90 ml/min/1,73m².¹⁵ A TFG foi estimada de acordo com a fórmula de Schwartz,¹⁶ e doença renal crônica terminal (DRCT) foi definida como a necessidade de diálise ou de transplante renal.

TRATAMENTO IMUNOSSUPRESSOR

Após o diagnóstico de resistência ao esteróide, os pacientes foram tratados com um ou mais dos seguintes medicamentos imunossupressores: 1) ciclofosfamida (CF) administrada por via oral na dose de 2,0-2,5 mg/kg/dia por 8-12 semanas, geralmente como o primeiro agente imunossupressor; 2) ciclosporina via oral, na dose de 4-6 mg/kg/dia por um período mínimo de 12 meses, associados à prednisona. A prednisona foi dada na dose de 2 mg/kg/dia durante as primeiras 4 semanas, seguidas da mesma dose por mais quatro semanas, em dias alternados. Daí em diante, a dose era reduzida e retirada após 6 a 12 meses. A dose de CsA foi ajustada para manter o nível C₂ de 100-150 ng/ml ou nível de C₂ de 600-800 ng/ml; 3) o micofenolato de mofetil (MMF) foi geralmente iniciado após definir-se a dependência de CsA, resistência à CsA ou nefrotoxicidade crônica pela CsA (NCCsA), em uma dose de 1.200 mg/m²/dia, dividida 2 doses e associados com prednisona na mesma maneira como no tratamento com CsA.

BIÓPSIA RENAL

Biópsia renal foi realizada em todos os pacientes com resistência ao esteróide. Todas as amostras foram analisadas por microscopia óptica e imunofluorescência. Biópsias subsequentes foram realizadas para avaliar a

nefrotoxicidade por CsA e em pacientes que apresentaram deterioração inesperada da função renal. Para efeito de análise, consideramos o resultado da última biópsia realizada.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Utilizamos o pacote estatístico MedCalc® for Windows, Statistics for Biomedical Research Software, v. 9: o teste *t* de Student para comparar as diferenças entre médias e teste de U de Mann-Whitney para comparações não paramétricas; teste exato de Fisher para comparar as frequências das variáveis qualitativas; as taxas de probabilidade de sobrevivência renal (até desenvolvimento de DRCT) foram calculadas com o teste de Kaplan-Meier, teste log-rank para comparar curvas de sobrevivência, e a análise de riscos proporcionais de Cox para examinar o efeito de vários fatores na sobrevivência renal. Um valor de *p* $< 0,05$ foi definido para indicar uma diferença significativa.

RESULTADOS

DADOS CLÍNICOS E CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

Cento trinta e seis crianças (88 meninos e 48 meninas) com SNICR preencheram os critérios de inclusão em nosso estudo. SNICR inicial foi observada em 114 pacientes (84%) e SNICR tardia em 22 (16%). No geral, a idade mediana na apresentação foi 5,54 anos (variação: 0,67-17,22 anos), e apenas dois pacientes tinham menos de um ano de idade na apresentação. A mediana do tempo de acompanhamento foi 6,1 anos (variando de 0,25 a 30,83 anos), sendo que 6 dos 136 pacientes foram acompanhados por menos de um ano devido a uma progressão rápida para DRCT. Na apresentação, a hipertensão arterial foi encontrada em 18/120 pacientes (15%), hematúria em 63/107 pacientes (59%) e *clearance* de creatinina estimado < 90 ml/min/1,73m² em 50/119 pacientes (42%). A histologia renal inicial mostrou Doença de Lesão Mínima (DLM) em 53 pacientes (39%), GESF em 74 (54,4%) e PMD em 9 (6,6%). Em 33 pacientes, realizou-se uma segunda biópsia renal, em 14 uma terceira e em 3 uma quarta biópsia. Treze crianças com DLM inicial tiveram uma transição para GESF. Os achados histológicos da última biópsia foram: DLM em 41 pacientes (30%), GESF em 87 (64%) e PMD em 8 (6%). Resistência tardia ao esteróide ocorreu em 22 de 639 (3,4%) de nossas crianças com síndrome nefrótica sensível ao esteróide. A mediana do tempo de duração da síndrome nefrótica do início até o aparecimento de resistência tardia foi 51 meses (variação: 3-296). A biópsia renal inicial nestes pacientes mostrou DLM em 18, GESF em 2 e PMD em 2 pacientes. Biópsia renal foi repetida em 6 pacientes e em 5 observou-se uma mudança

de DLM para GESF. A característica dos pacientes de acordo com a classificação de SNICR inicial ou tardia é mostrada na Tabela 1.

RESPOSTA AOS IMUNOSSUPRESSORES

CICLOFOSFAMIDA ORAL (CF)

Nós não encontramos nenhum efeito significativo em 105 pacientes tratados com CF. Resistência à CF foi encontrada em 66 pacientes (62,9%). Dos 39 pacientes sensíveis à CF, apenas 8 chegaram a uma remissão em longo prazo (≥ 2 anos). Pacientes com resistência tardia foram significativamente mais sensíveis à CF que aqueles com resistência inicial (Tabela 1), mas nenhuma diferença foi encontrada em pacientes tratados com CF com resistência inicial ou tardia, que alcançaram uma remissão em longo prazo ≥ 2 anos ($p = 0,72$). A CF foi usada em 89% dos nossos pacientes com SNICR inicial na década 1990-1999, contra 54,5% na década 2000-2009.

CICLOSPORINA A

Oitenta pacientes foram tratados com CsA e 52 (65%) destes foram sensíveis a este imunossupressor. Noventa e cinco por cento dos pacientes com resistência tardia foram sensíveis à CsA, contra 55% daqueles com resistência inicial ($p = 0,002$). Em relação ao padrão histológico, resposta à CsA foi encontrada em 24/30 (80%) dos pacientes com DLM e em 28/48 (58,3%) com GESF ($p = 0,08$). Apenas 2 pacientes com PMD foram tratados com CsA. Os pacientes sensíveis à CsA (CsA-S) foram tratados por uma mediana de 43 meses (variação: 12-111), com uma dose média de $4,14 \pm 0,74$ mg/kg/dia.

Quarenta e um pacientes foram tratados por mais de 24 meses. Resistência tardia à CsA ocorreu em 19 pacientes. A mediana do tempo de seguimento pos tratamento com CsA para as crianças CsA-S e CsA-R foi 7,65 anos (intervalo de 1,5-20) e 2,16 anos (intervalo 0,4-16,92), respectivamente. Sete pacientes permaneceram em remissão completa $52 \pm 32,3$ meses (11-117) depois da suspensão do tratamento. A CsA foi administrada a 67 pacientes que usaram CF anteriormente; 47 pacientes eram CsA-S (dos quais 24 eram CF-resistente) e 20 pacientes CsA-R (dos quais 16 foram CF-resistente). Para avaliar a nefrotoxicidade crônica da ciclosporina (NCCSA), realizamos 52 biópsias seriadas em 36 pacientes que foram tratados com CsA por uma média de 37,5 meses (intervalo 6,5-73,0). A NCCSA foi observada em 8 das 52 biópsias (15,4%). Sete biópsias apresentaram lesão túbulo intersticial grau II e uma grau III, na classificação do Habib.¹⁷

MICOFENOLATO MOFETIL

O MMF foi usado em apenas 13 pacientes. Quatro pacientes foram resistentes ao MMF e 9 foram tratados por 15 meses (variando de 8 a 57 meses), com média de 1,12 recidiva/ano. Devido ao pequeno número de pacientes tratados com MMF e o curto período de seguimento, nós não consideramos o tratamento com MMF em nossa análise.

EVOLUÇÃO E PREDITORES DE DRCT

A probabilidade global de sobrevida renal foi 71,5%, 58,4%, 55,3%, 35,6% e 28,5% em 5, 10, 15, 20 e 25 anos, respectivamente. No último seguimento, 57 dos

TABELA 1 CARACTERÍSTICA DOS PACIENTES COM SNICR INICIAL (PRIMÁRIA) E TARDIA

	Inicial (n = 114)	Tardia (n = 22)	p
Idade no início - anos	6,52 (0,67-17,22)	2,96 (1,17-14,1)	0,002
Gênero masc/feminino	74/40	14/8	0,89
Primeira Bx renal: GESF/DLM/PMD	72/35/7	2/18/2	< 0,0001
Última Bx renal: GESF/DLM/PMD	80/27/7	7/14/1	0,0009
CF: sim/não	86/28	19/3	0,4
CF-resistência: sim/não	62/24	4/15	0,0001
Remissão após 2 anos nos CP - sensíveis	20,8	20%	0,72
CsA: sim/não	60/54	20/2	0,001
CsA-resistência: sim/não	27/33	1/19	0,002
Hematuria na apresentação: sim/não	58/32	5/12	0,01
Hipertensão arterial na apresentação: sim/não	17/86	1/16	0,44
eClearance na apresentação(ml/min/1.73m ²)	105,5 \pm 47,7 (n = 102)	122,6 \pm 68,6 (n = 17)	0,2
eClearance < 90 ml/min/1.73m ² : sim/não	43/59	7/10	0,84
Acompanhamento em anos	5,04 (0,25-30,83)	11,05 (1-26,13)	0,002

SNICR: Síndrome nefrótica idiopática córtico-resistente; GESF: Glomeruloesclerose segmentar e focal, DLM: Doença de lesões mínimas; PMD: Proliferação mesangial difusa; CF: Ciclofosfamida; CsA: Ciclosporina; eClearance: Clearance de creatinina estimado; Bx: Biópsia.

136 (41,9%) pacientes haviam evoluído para o estágio final da doença renal crônica (DRCT). A Tabela 2 mostra a característica de pacientes com ou sem DRCT. A análise univariada demonstrou que uma idade mais avançada no diagnóstico da SNICR, padrão histológico de GESF, resistência inicial aos corticóides, resistência a agentes imunossupressores, presença de hematuria e hipertensão arterial na apresentação, foram fatores de risco para evolução para DRCT. A mediana de idade do início da síndrome nefrótica foi superior no grupo DRCT+ do que no grupo DRCT-: 7,79 anos (variação: 1,87-14,88) *versus* 4,06 anos (variação: 0,67-17,22) $p = 0,003$. Crianças com GESF tinham idade significativamente maior no início da doença do que pacientes com DLM: 6,78 anos (variação: 0,67-17,22) *versus* 3,58 anos (variação: 1-14,31), respectivamente, $p = 0,001$. A idade de início em portadores de PMD foi 3,9 anos (variação: 1,58-8,17). Não foram detectadas diferenças estatisticamente significativas entre as idades de início de síndrome nefrótica no grupo DLM e do PMD. Considerando apenas os pacientes com GESF, a mediana de idade no início não foi diferente entre os grupos DRCT+ e DRCT-: 7,92 (variação: 1,87-14,88) *versus* 6,21 (Variação: 0,67-17,22), respectivamente, $p = 0,46$. A DRCT ocorreu em 51/87 (58,6%) pacientes com GESF, 4/8 (50%) com PMD e 2/41 (4,9%) com DLM. Interessante foi a recorrência da síndrome nefrótica logo após um transplante renal em um paciente com DLM que progrediu a DRCT e em quem as 3 biópsias de rim subsequentes também mostraram o mesmo padrão. A sobrevida renal foi melhor no DLM do que em GESF, $p < 0,0001$ - Figura 1.

Pacientes com SNICR tardia tinham uma taxa de sobrevida renal melhor do que aqueles com SNICR inicial ($p = 0,0007$) - Figura 2. No último acompanhamento, 2 de 22 crianças (9%) com resistência tardia e 55 de 114 (48,2%) com resistência inicial desenvolveram DRCT, e 13 crianças (12 com resistência inicial) apresentaram doença renal crônica (estágio II-8, estágio III-4 e estágio IV-1). Os dois pacientes com resistência tardia que progrediram para DRCT apresentaram uma transição histopatológica de DLM para GESF.

Hematuria à apresentação foi encontrada em 79,5% no grupo DRCT+ contra 44,4% na DRCT-, $p = 0,0006$, e foi vista em 67,6%, 87,5% e 28,6% dos pacientes com GESF, PMD e DLM, respectivamente. Hipertensão arterial na apresentação foi encontrada em 26,5% no grupo DRCT+ *versus* 7% no grupo DRCT- ($p = 0,007$). A incidência de hipertensão foi de 20,2%, 25% e 0% em pacientes com GESF, PMD e DLM, respectivamente.

A resistência aos agentes imunossupressores foi significativamente associada com DRCT (Tabela 2). A DRCT ocorreu em 53% dos pacientes com CP-resistente *versus* em 15,4% dos pacientes com CF-sensibilidade ($p = 0,0003$), assim como em 60,7% dos pacientes com CsA-R *versus* 17,3% dos pacientes com CsA-S ($p = 0,0002$). A Figura 3 mostra a sobrevida renal de acordo com a resposta à CsA. A análise de regressão proporcional de Cox demonstrou que resistência à ciclosporina e presença de GESF foram os únicos preditores de DRCT (Tabela 3). Pacientes com GESF foram 9,25 vezes mais propensos a desenvolver a DRCT do que pacientes com DLM, bem como pacientes com resistência à ciclosporina foram 4,3 vezes mais propensos a desenvolver DRCT do que pacientes sensíveis à CsA.

TABELA 2 COMPARAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS E A RESPOSTA A AGENTES IMUNOSSUPRESSORES EM CRIANÇAS COM SNICR, COM OU SEM DRCT

	Grupo I DRCT+ (n = 57)	Grupo II DRCT- (n = 79)	p
Idade no início - anos	7,79 (1,87-14,88)	4,06 (0,67-17,22)	0,003
Gênero masc/feminino	39/18	49/30	0,55
SNICR inicial/tardia	55/2	59/20	0,001
Última Bx renal: GESF/DLM/PMD	51/2/4	36/39/4	< 0,0001
CF: sim/não	41/16	64/15	0,29
CF-resistência: sim/não	35/6	31/33	0,0003
CsA: sim/não	26/31	54/25	0,01
CsA-resistência: sim/não	17/9	11/43	0,0002
Hematuria na apresentação	35/9	28/35	0,0006
Hipertensão arterial na apresentação	13/36	5/66	0,007
eClearance na apresentação	99,7 ± 44,9 (n = 47)	113,6 ± 54,6 (n = 72)	0,15
eClearance < 90 ml/min/1.73m ² no início	23/24	27/45	0,31

SNICR: Síndrome nefrótica idiopática córtico-resistente; GESF: Glomerulosclerose segmentar e focal; DLM: Doença de lesões mínimas; PMD: Proliferação mesangial difusa; CF: Ciclofosfamida, CsA: Ciclosporina; eClearance: Clearance de creatinina estimado; Bx: Biópsia.

Figura 1. Sobrevida renal em crianças com síndrome nefrótica idiopática cortico-resistente de acordo com a histopatologia renal; DLM: Doença Lesão Mínima; GESF: Glomeruloesclerose segmentar e focal; DLM: Linha sólida; GESF: Linha pontilhada.

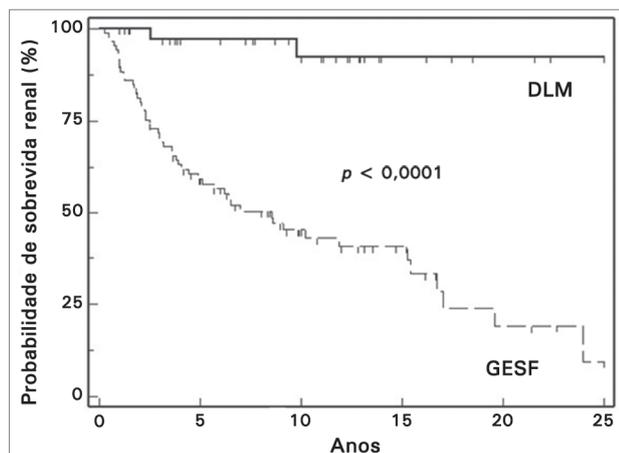


Figura 2. Sobrevida renal em crianças com síndrome nefrótica idiopática cortico-resistente de acordo com resistência inicial (primária) versus tardia. RT: Resistência tardia; RP: Resistência primária; RT: Linha sólida; RP: Linha pontilhada.

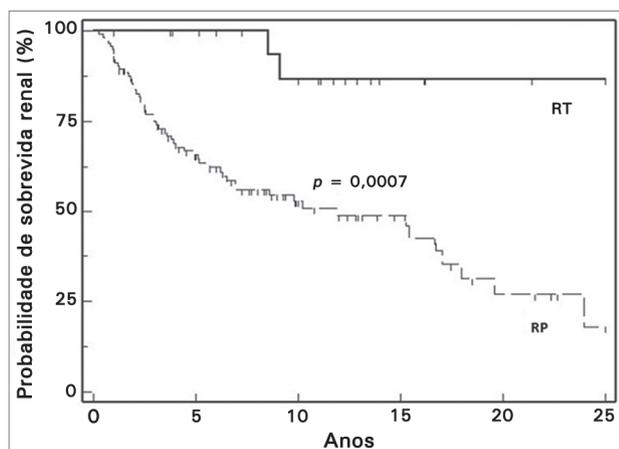


Figura 3. Sobrevida renal em crianças com síndrome nefrótica idiopática cortico-resistente de acordo a resposta à Ciclosporina A; CsA-S: Ciclosporina A sensível, CsA-R: Ciclosporina A resistente; CsA-S: Linha sólida; CsA-R: Linha Pontilhada.

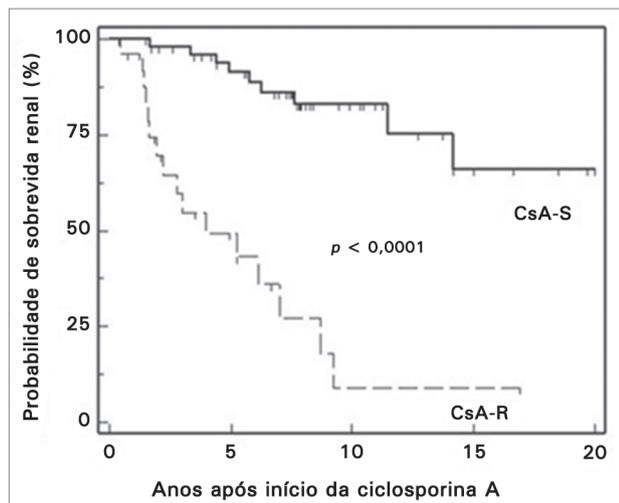


TABELA 3 ANÁLISE DE REGRESSÃO DE RISCOS PROPORCIONAIS DE COX PARA EXAMINAR O EFEITO DE VÁRIOS FATORES NA SOBREVIDA RENAL (MÉTODO STEPWISE)

Covariável	p	RR	95% CI
GESF	0,032	9,25	1,21 to 70,23
CsA-R	0,0048	4,30	1,56 to 11,81

Overall Model Fit: $p = 0.0001$; RR: Risco relativo de um evento; IC: Intervalo de confiança; GESF: Glomeruloesclerose segmentar e focal; CsA-R: Resistência à ciclosporina.

DISCUSSÃO

A SNICR é responsável pelo aumento do risco para DRCT, com uma probabilidade de 34-64% de desenvolver DRCT em 10 anos. Vários fatores têm sido relatados que influenciam a evolução da SNICR. A idade, hematúria, hipertensão arterial, diminuição do clearance da creatinina na apresentação clínica inicial, padrão histopatológico, assim como a resistência inicial a corticóides têm sido descritas como fatores de risco para a DRCT. A GESF é o padrão histológico mais prevalente em SNICR^{5,18} e também a principal causa de DRCT.⁸ Na verdade, poucos relatos na literatura têm mostrado que a lesão histológica inicial não tem influência sobre o desenvolvimento da DRCT. Em um estudo multicêntrico Europeu¹⁰ envolvendo crianças com SNICR, o padrão histopatológico inicial não foi um preditor significativo para DRCT. Niaudet *et al.*¹³ também encontraram que em pacientes com SNICR a progressão para DRCT foi semelhante em pacientes com MCD ou GESF na biópsia inicial; no entanto, os pacientes com DLM que progrediram a DRCT e tinham uma biópsia renal subsequente, sempre desenvolveram GESF (comunicação pessoal; 30 de Agosto de 2011). No presente estudo, GESF foi a lesão mais prevalente em SNICR inicial e, também, a causa mais frequente da DRCT, permitindo a associação de não resposta esteróide inicial e uma maior probabilidade de progressão para DRCT na população analisada.

Os pacientes com resistência tardia parecem ter um resultado melhor do que aqueles com resistência inicial. Otukesh *et al.*¹⁹ mostrou uma melhor taxa de sobrevida renal em pacientes com SNICR tardia, comparado com aqueles com resistência inicial. Schwaderer *et al.*²⁰ não demonstrou nenhum caso de função renal reduzida em 14 pacientes com SNICR tardia, mas em sua revisão da literatura relativa à SNICR tardia ele mostrou que a incidência global de função renal reduzida era 23% em 126 pacientes. Em nosso estudo, demonstramos também uma melhor sobrevida renal em pacientes com SNICR tardia.

Disfunção renal na apresentação^{11,21-23} e idade^{10,23} foram considerados fatores de risco para doença renal

crônica e DRCT. Nossos resultados mostraram que a idade de início da SNI foi significativamente maior no grupo DRCT+ do que no grupo DRCT-. Este fato poderia ser explicado pela maior incidência de GESF do que de DLM e PMD neste grupo. A idade de início em crianças com GESF foi maior do que em crianças com DLM ou PMD. Quando apenas pacientes com GESF são analisados, a idade de início não foi diferente entre os dois grupos (DRCT+ e DRCT-). Em relação à depuração da creatinina inicial e a disfunção renal inicial, não encontramos nenhuma diferença entre os dois grupos. A presença de hematúria e de hipertensão arterial no início foram fatores de risco para DRCT por análise univariada, e este fato poderia ser explicado pela maior incidência de hematúria e hipertensão arterial em pacientes com GESF do que aqueles com DLM. Outros estudos^{10,22} mostraram que hematúria na apresentação não foi um fator preditivo para DRCT.

A obtenção de uma remissão completa ou parcial é um dos fatores mais importantes relacionados a uma melhor evolução da SNICR.^{5,12,22} Ciclofosfamida ainda tem sido usada em SNICR, apesar de resultados conflitantes. Em uma meta-análise recente²⁴ não foi observada diferença significativa no número de pacientes que obtiveram remissão completa entre ciclofosfamida oral com prednisona comparada com prednisona, ciclofosfamida intravenosa (IV) *versus* oral ou ciclofosfamida IV *versus* ciclofosfamida oral com dexametasona IV. Nammalwar²⁵ em um estudo prospectivo envolvendo crianças com SNICR tratadas com metilprednisolona em pulso além de prednisolona oral por um ano, com 6 pulsos mensais ciclofosfamida IV, demonstraram uma melhor taxa de remissão em crianças com DLM e PMD do que naqueles com GESF (81,8%, 66,7% e 16,7% respectivamente) no final dos três anos de estudo. Bajpai²⁶ mostrou que a terapia com ciclofosfamida intravenosa tem limitada eficácia na indução de remissão sustentada em pacientes com SNICR inicial. Nós também mostramos uma baixa eficiência da ciclofosfamida em pacientes com SNICR, conforme descrito na seção de resultados.

A CsA tem sido usada em SNICR desde 1986 e atualmente é a droga mais comum no tratamento da SNICR. Ehrich *et al.*³⁰ relataram uma taxa de remissão de 77% em 52 pacientes com SNICR-GESF não-genética tratados com prednisolona combinada com CsA, incluindo pulsos de metilprednisolona intravenosa (MPred-IV). Pacientes recebendo MPred-IV+Pred+CSA oral tinham um resultado significativamente melhor do que os pacientes tratados com Pred oral+CsA (84% *vs* 64% de percentagem cumulativa de remissão completa sustentada em 60 meses). Todos os pacientes com SNICR-DLM alcançaram remissão com Pred oral+CsA ou

MPred-IV+CsA oral+Pred oral. Hamasaki *et al.*³¹ em um ensaio clínico multicêntrico prospectivo no Japão, envolvendo 35 crianças SNICR, demonstraram que uma taxa de remissão elevada foi obtida em 23 dos 28 pacientes (82,1%) no grupo DLM/PMD, tratados por 12 meses com CsA mais prednisolona e em seis dos sete pacientes (85,7%) no grupo GESF tratados por 12 meses com CsA e prednisolona mais pulsoterapia com metilprednisolona.

Em um estudo multicêntrico, randomizado e controlado, o tratamento com CsA foi superior na indução de remissão, pelo menos parcial, em crianças com SNICR inicial, quando comparado com o tratamento com pulso de ciclofosfamida endovenosa.³² Atualmente, o tratamento com CsA deve ser considerada como a primeira linha em crianças com SNICR.^{4,32,33} Um grande problema em relação ao uso da CsA é a alta taxa de recaídas quando CsA é retirada ou reduzida, e um curso mais prolongado de tratamento com CsA é necessário para obter uma remissão prolongada. O uso prolongado de CsA pode resultar no desenvolvimento de uma alta taxa de nefrotoxicidade crônica induzida pela CsA (NCCsA).^{34,35} Por outro lado, uma baixa incidência de NCCsA tem sido relatada com uma dose baixa de CsA, mesmo em um tratamento em longo prazo.^{28,36,37} A ocorrência de NCCsA em nosso estudo foi baixa (15,4%), apesar do tratamento por longo tempo e do uso de dose moderada de CsA.

A CsA também pode ter um efeito protetor da função renal por reduzir a proteinúria. Além do mecanismo imunológico envolvido na redução da proteinúria, Faul *et al.*³⁸ mostrou que o efeito antiproteinúrico da CsA resulta da estabilização do citoesqueleto de actina no podócitos renais. Ingulli *et al.*³⁹ demonstraram que o tratamento de longo prazo com CsA reduz a proteinúria em pacientes negros e em crianças hispânicas com GESF esteróide-resistente, e a incidência de DRCT foi de 24% em crianças tratadas contra 78% em controles históricos. Catran *et al.*²⁹ em um estudo randomizado controlado com 49 casos de GESF esteróide-resistente comparando o uso de CsA associada a doses baixas de prednisona com placebo mais prednisona por 26 semanas, observaram uma diminuição em longo prazo na preservação da função renal e proteinúria nos pacientes tratados com CsA. Ghiggeri *et al.*²⁸ em um estudo multicêntrico retrospectivo envolvendo 139 pacientes (crianças e adultos) com SNICR-GESF sem mutação genética em quatro centros italianos, mostrou que a progressão para DRCT ocorreu em 10% dos pacientes responsivos a CsA contra 60% dos pacientes resistentes à CsA, e 62% dos pacientes não tratados ($p = 0,002$). Cinquenta e cinco pacientes foram tratados com CsA: 20

eram CsA-responsivos e 35 eram CsA-resistentes. Nosso estudo revelou que a resistência à CsA foi associada com uma alta taxa de progressão para DRCT. A Figura 3 mostra uma diferença significativa nas taxas de sobrevivência entre pacientes sensíveis e resistentes à CsA. DRCT ocorreu em 17,3% dos pacientes CsA-S, em 60,71% dos CsA-R e em 55,4% dos pacientes não tratados com CsA ($p = 0,0001$).

O presente estudo tem algumas limitações, principalmente no que tange a sua concepção histórica, como também à falta de estudos genéticos em nossos pacientes, que, por sua vez, é difícil de ser realizado no passado nos países em desenvolvimento (embora nós tenhamos excluído os pacientes com uma história familiar e formas sindrômica de SN). As mutações NPHS2 têm sido identificadas em 20,4% em pacientes com uma forma esporádica de GESF esteróide-resistente,⁴⁰ que significa que cerca de 20% dos nossos pacientes com GESF poderiam ter uma forma genética desta doença. Crianças com SNICR com mutações de homozigotos NPHS2 mostram uma resposta pobre à CsA.

CONCLUSÕES

Nosso estudo contribui para o entendimento das particularidades associadas à síndrome nefrótica idiopática corticóide-resistente em crianças, o resultado do tratamento em longo prazo e os fatores de risco para DRCT, enfatizando a importância da histologia renal e a importância de resistência a corticóide inicial *versus* tardia nestes resultados. Também mostramos que a GESF e a resistência à ciclosporina foram preditores para DRCT; que pacientes com GESF são 9,25 vezes mais propensos a desenvolver a DRCT do que pacientes com DLM, bem como pacientes com resistência de ciclosporina são 4,3 vezes mais propensos a desenvolver DRCT do que pacientes sensíveis à CsA. Além disso, o efeito antiproteínúrico da ciclosporina com preservação da função renal com o tempo e também DLM são preditores de uma melhor sobrevivência renal em crianças com síndrome nefrótica idiopática esteróide resistente. O uso da ciclofosfamida não deveria ser incentivada em pacientes com SNICR devido a uma baixa taxa de resposta e a seus efeitos colaterais.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Dra. Lilimar da Silveira Rioja, do Departamento de Patologia, Hospital Federal Servidores do Estado, Rio de Janeiro.

REFERÊNCIAS

1. 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.
2. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM Jr. Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome: report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:769-76.
3. Niaudet P. Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. French Society of Pediatric Nephrology. *J Pediatr* 1994;125:981-6. PMID: 7996374
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO. Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Inter Suppl* 2012;2:139-274.
5. Singh A, Tejani C, Tejani A. One-center experience with cyclosporine in refractory nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 1999;13:26-32. PMID: 10100285
6. Gulati S, Sengupta D, Sharma RK, Sharma A, Gupta RK, Singh U, et al. Steroid resistant nephrotic syndrome: role of histopathology. *Indian Pediatr* 2006;43:55-60. PMID: 16465008
7. Kim JS, Bellew CA, Silverstein DM, Aviles DH, Boineau FG, Vehaskari VM. High incidence of initial and late steroid resistance in childhood nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2005;68:1275-81. PMID: 16105061
8. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) 2011. Available from: <https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/annualrept>
9. Cattran DC, Rao P. Long-term outcome in children and adults with classic focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1998;32:72-9. PMID: 9669427
10. Mekahli D, Liutkus A, Ranchin B, Yu A, Bessenay L, Girardin E, et al. Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome: a multicenter study. *Pediatr Nephrol* 2009;24:1525-32. PMID: 19280229
11. Paik KH, Lee BH, Cho HY, Kang HG, Ha IS, Cheong HI, et al. Primary focal segmental glomerular sclerosis in children: clinical course and prognosis. *Pediatr Nephrol* 2007;22:389-95.
12. Gipson DS, Chin H, Presler TP, Jennette C, Ferris ME, Massengill S, et al. Differential risk of remission and ESRD in childhood FSGS. *Pediatr Nephrol* 2006;21:344-9. PMID: 16395603
13. Niaudet P, Boyer O. Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children: Clinical Aspects. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, editors. *Pediatric Nephrology*, 6th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2009. p.667-92
14. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114:555-76.
15. Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, Portman R, Schwartz GJ, Coresh J, et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics* 2003;111:1416-21. PMID: 12777562
16. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976;58:259-63. PMID: 951142
17. Habib R, Niaudet P. Comparison between pre- and post-treatment renal biopsies in children receiving cyclosporine for idiopathic nephrosis. *Clin Nephrol* 1994;42:141-6. PMID: 7994931

18. Hoyer P, Vester U, Becker JU. Steroid resistant Nephrotic Syndrome. In: Geary D, Schaefer. *Comprehensive Pediatric Nephrology*. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008. p.257-67.
19. Otukesh H, Otukesh S, Mojtahedzadeh M, Hoseini R, Fereshtehnejad SM, Riahi Fard A, et al. Management and outcome of steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Iran J Kidney Dis* 2009;3:210-7.
20. Schwaderer P, Knüppel T, Konrad M, Mehls O, Schärer K, Schaefer F, et al. Clinical course and NPHS2 analysis in patients with late steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008;23:251-6.
21. Abeyagunawardena AS, Sebire NJ, Risdon RA, Dillon MJ, Rees L, Van't Hoff W, et al. Predictors of long-term outcome of children with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2007;22:215-21.
22. Korbet SM. Clinical picture and outcome of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 1999;3:68-73.
23. Abrantes MM, Cardoso LS, Lima EM, Penido Silva JM, Diniz JS, Bambirra EA, et al. Predictive factors of chronic kidney disease in primary focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1003-12.
24. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;10:CD003594. PMID: 21069676
25. Nammalwar BR, Vijaykumar M, Prahlad N, Jain DV. Steroid resistant nephrotic syndrome is sustained remission attainable. *Indian Pediatr* 2006;43:39-43. PMID: 16465005
26. Bajpai A, Bagga A, Hari P, Dinda A, Srivastava RN. Intravenous cyclophosphamide in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003;18:351-6.
27. Ehrlich JH, Geerlings C, Zivicnjak M, Franke D, Geerlings H, Gellermann J. Steroid-resistant idiopathic childhood nephrosis: overdiagnosed and undertreated. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2183-93.
28. Hamasaki Y, Yoshikawa N, Hattori S, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, et al.; Japanese Study Group of Renal Disease. Cyclosporine and steroid therapy in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009;24:2177-85.
29. Plank C, Kalb V, Hinkes B, Hildebrandt F, Gefeller O, Rascher W.; Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Cyclosporin A is superior to cyclophosphamide in children with steroid-resistant nephrotic syndrome-a randomized controlled multicentre trial by the Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1483-93.
30. Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P, Hoyer PF, Johnston A, Meyrier A, et al. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome: workshop recommendations. *Kidney Int* 2007;72:1429-47. PMID: 17898700
31. Fujinaga S, Kaneko K, Muto T, Ohtomo Y, Murakami H, Yamashiro Y. Independent risk factors for chronic cyclosporine induced nephropathy in children with nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 2006;91:666-70. PMID: 16670120
32. Iijima K, Hamahira K, Tanaka R, Kobayashi A, Nozu K, Nakamura H, et al. Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2002;61:1801-5. PMID: 11967030
33. Ghiggeri GM, Catarsi P, Scolari F, Caridi G, Bertelli R, Carrea A, et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant nephrotic syndrome: an open-label, nonrandomized, retrospective study. *Clin Ther* 2004;26:1411-8.
34. El-Husseini A, El-Basuony F, Mahmoud I, Sheashaa H, Sabry A, Hassan R, et al. Long-term effects of cyclosporine in children with idiopathic nephrotic syndrome: a single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2433-8.
35. Tanaka H, Tsugawa K, Suzuki K, Ito E. Renal biopsy findings in children receiving long-term treatment with cyclosporine a given as a single daily dose. *Tohoku J Exp Med* 2006;209:191-6. PMID: 16778365
36. Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, Chang YH, Franz S, Delfgaauw J, et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat Med* 2008;14:931-8.
37. Ingulli E, Singh A, Baqi N, Ahmad H, Moazami S, Tejani A. Aggressive, long-term cyclosporine therapy for steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 1995;5:1820-5.
38. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *North America Nephrotic Syndrome Study Group. Kidney Int* 1999;56:2220-6.
39. Caridi G, Bertelli R, Carrea A, Di Duca M, Catarsi P, Artero M, et al. Prevalence, genetics, and clinical features of patients carrying podocin mutations in steroid-resistant nonfamilial focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2742-6.