

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA DE PACIENTES COM
SÍNDROME NEFRÓTICA TRATADOS COM CICLOFOSFAMIDA**

Irlane Pereira de Deus Neves

São Luís - MA

2016

IRLANE PEREIRA DE DEUS NEVES

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA DE PACIENTES COM
SÍNDROME NEFRÓTICA TRATADOS COM CICLOFOSFAMIDA**

Monografia apresentada ao curso de Medicina da Universidade
Federal do Maranhão como requisito parcial para obtenção
do grau de Médico.

Orientadora: Prof^a. Ms. Ana Lúcia Guterres de Abreu Santos

São Luís - MA

2016

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Núcleo Integrado de Bibliotecas/UFMA

Pereira de Deus Neves, Irlane.

AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA DE PACIENTES COM
SÍNDROME NEFRÓTICA TRATADOS COM CICLOFOSFAMIDA / Irlane
Pereira de Deus Neves. - 2016.

70 f.

Orientador(a): Ana Lúcia Guterres de Abreu Santos.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) - Curso de
Medicina, Universidade Federal do Maranhão, São Luís,
2016.

1. Ciclofosfamida. 2. Corticoides. 3. Síndrome
Nefrótica Idiopática. I. Guterres de Abreu Santos, Ana
Lúcia. II. Título.

IRLANE PEREIRA DE DEUS NEVES

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA DE PACIENTES COM SÍNDROME
NEFRÓTICA TRATADOS COM CICLOFOSFAMIDA**

Monografia apresentada ao curso de Medicina da Universidade
Federal do Maranhão como requisito para obtenção do grau
de Médico.

Aprovada em: _____ de dezembro de 2016

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Prof^ª. Ms. Ana Lúcia Guterres de Abreu Santos

Mestre em Ciências da Saúde
Universidade Federal do Maranhão

Prof^ª. Ms. Graça Mouchereck Jaldin

Mestre em Saúde da Mulher e da Criança
Universidade Federal do Maranhão

Prof^ª. Dr^ª. Pollyana Maria Ferreira Soares

Doutora em Medicina
Médica Reumatologista Pediátrica- EBSEH

Prof. Dr. Ricardo Ferreira Santos

Doutor em Medicina
Universidade Federal do Maranhão

AGRADECIMENTOS

Aos professores do curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão pelo exemplo e conhecimentos compartilhados;

A minha mãe Francisca por todo amor e apoio me dado, assim como todos os ensinamentos passados, que me permitiram a sua realização;

Ao meu irmão Leôncio, a meus tios Maria, Raimunda, Ursulino e Francileda por toda força e ajuda para chegar até aqui;

À toda equipe da Liga Acadêmica de Dor - UFMA e Laboratório de Estudo Experimental da Dor, em especial nas figuras de Prof. Dr. João Batista e Prof^a Ms. Socorro Cartagenes, por todo o conhecimento, experiências promovidas e boas amizades formadas. Vocês são simplesmente maravilhosos!

Às minhas amigas Rhaissa e Marina pelos bons momentos vividos juntas, por tornarem essa fase tão mais leve;

A meu noivo Diogo por estar comigo ao longo desta caminhada, pela paciência, companheirismo e amor me dado, desde que chegou, por ter se tornado imprescindível;

Aos pacientes, porque sem eles este trabalho não teria sentido;

À Prof^a. Ana Lúcia pela orientação e conhecimentos compartilhados;

A todos que direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste sonho.

Os meus sinceros agradecimentos.

"Quando uma criatura humana desperta para um grande sonho
e sobre ele lança toda a força de sua alma,
todo o universo conspira a seu favor."

Johann Goethe

Resumo

Introdução: Pacientes com síndrome nefrótica recidivantes frequentes e córtico-dependentes tem como segunda opção de tratamento o uso de ciclofosfamida endovenosa, buscando propiciar remissão prolongada e desmame da antiga terapia. **Métodos:** Estudo retrospectivo, onde foram avaliados 15 pacientes nefróticos com perfis de recidivantes frequentes (SNRF) ou corticodependentes (SNCD) submetidos a tratamento com ciclofosfamida endovenosa, acompanhados no ambulatório de Nefrologia Pediátrica do Hospital Universitário Materno Infantil da UFMA, entre o período de setembro de 1998 e março de 2016. Os dados foram obtidos nos prontuários manuais e eletrônicos dos referidos pacientes. **Objetivos:** Descrever a evolução clínica e a resposta terapêutica de pacientes pediátricos portadores de síndrome nefrótica idiopática, tratados com ciclofosfamida. **Resultados:** O tempo médio de remissão foi de $2,8 \pm 1,5$ anos. A ciclofosfamida foi efetiva em induzir remissão prolongada, com uma incidência geral de 46,7% com 20% dos pacientes evoluindo para remissão total. As taxas de remissão prolongada e total entre recidivantes frequentes e corticodependentes foram similares às aquelas encontradas na literatura, confirmando um melhor desempenho da ciclofosfamida entre os SNRF. Houve uma incidência de 46,6% de quadros infecciosos (33,4% de IVAS, e 13,3% de infecções cutâneas). Observou-se ainda que 26,7% dos pacientes apresentaram piúria assintomática, e, 13,4% apresentaram vômitos e náuseas durante a infusão da droga. A incidência de leucopenia foi semelhante a encontrada na literatura (6,7%). Não houve casos de cistite hemorrágica ou hipertensão durante as infusões, alopecia, falência gonadal, neoplasias ou óbitos em nossa população.

Palavras-chave: Síndrome Nefrótica Idiopática. Corticodependência. Ciclofosfamida.

ABSTRACT

Introduction: Patients with frequent relapsing and corticosteroid-dependent nephrotic syndrome have the use of intravenous as a second treatment option, seeking to provide prolonged remission and weaning from the old therapy. **Methods** A retrospective study was carried out in which 15 nephrotic patients with frequent relapsing (FRNS) or corticoddependent (SDNS) profiles submitted to intravenous cyclophosphamide treatment were followed up at the Pediatric Nephrology outpatient clinic of the University Hospital Materno Infantil da UFMA between september of 1998 and march of 2016. The data were obtained in the manual and electronic medical records of said patients. **Objectives:** To describe the clinical evolution and therapeutic response of pediatric patients with idiopathic nephrotic syndrome treated with cyclophosphamide. **Results:** Mean remission time was 2.8 ± 1.5 years. Cyclophosphamide was effective in inducing prolonged remission, with a general incidence of 46.7% and 20% of patients progressing to total remission. The prolonged remission and total remission rates among frequent relapsing and corticoddependent were similar to those found in the literature, confirming a better performance of cyclophosphamide among frequent relapsing. There was an incidence of 46,6% of infectious cases (33.4% of ARI and 13.3% of cutaneous infections). It was also observed that 26.7% of the patients developed asymptomatic pyuria, and 13.4% presented vomiting and nausea during the infusion of the drug. The incidence of leukopenia was similar to that found in the literature (6.7%). There were no cases of hemorrhagic cystitis or hypertension during infusions, alopecia, gonadal failure, neoplasias or deaths in our population.

Keywords: Idiopathic Nephrotic Syndrome. Corticoddependence. Cyclophosphamide.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

	Página
Gráfico 1- Distribuição de 15 pacientes com síndrome nefrótica tratados com ciclofosfamida no ambulatório de nefrologia pediátrica do Hospital Universitário Materno Infantil- UFMA conforme o sexo	32
Gráfico 2 - Distribuição de 15 pacientes com síndrome nefrótica tratados com ciclofosfamida no ambulatório de nefrologia pediátrica do Hospital Universitário Materno Infantil- UFMA conforme a raça	33
Gráfico 3- Distribuição de 15 pacientes nefróticos tratados com ciclofosfamida no ambulatório de nefrologia pediátrica do Hospital Universitário Materno Infantil- UFMA conforme a cidade de procedência	33
Gráfico 4 - Distribuição de 15 pacientes com síndrome nefrótica tratados com ciclofosfamida no ambulatório de nefrologia pediátrica do Hospital Universitário Materno Infantil- UFMA conforme a idade no início da doença	34
Gráfico 5 - Distribuição de 15 pacientes com síndrome nefrótica atendidos no ambulatório de nefrologia pediátrica do Hospital Universitário Materno Infantil- UFMA conforme a idade no início do tratamento com ciclofosfamida	34
Gráfico 6 – Padrão histopatológico de 15 pacientes nefróticos tratados com ciclofosfamida no ambulatório de nefrologia pediátrica do Hospital Universitário Materno Infantil- UFMA	35

	Página
Gráfico 7 - Perfil de corticossensibilidade de 15 pacientes com síndrome nefrótica tratados com ciclofosfamida no ambulatório de nefrologia pediátrica do Hospital Universitário Materno Infantil-UFMA	36
Gráfico 8 - Sinais da toxicidade da corticoterapia notados em pacientes com síndrome nefrótica tratados com ciclofosfamida no ambulatório de nefrologia pediátrica do Hospital Universitário Materno Infantil- UFMA	36
Gráfico 9 - Distribuição dos pacientes quanto ao número de pulsos com ciclofosfamida em pacientes com síndrome nefrótica no ambulatório de nefrologia pediátrica do Hospital Universitário Materno Infantil- UFMA	38
Gráfico 10 - Perfil de corticossensibilidade de 15 pacientes com síndrome nefrótica tratados com ciclofosfamida no ambulatório de nefrologia pediátrica do Hospital Universitário Materno Infantil- UFMA	39
Figura 1 Probabilidade de remissão total dos pacientes recidivantes frequentes versus pacientes corticoides dependentes	41
Gráfico 11 - Efeitos colaterais notados durante a pulsoterapia com ciclofosfamida em 15 pacientes com síndrome nefrótica atendidos no ambulatório de nefrologia pediátrica do Hospital Universitário Materno Infantil- UFMA	42

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1- Características dos pacientes recidivantes frequentes e corticodependentes tratados com ciclofosfamida acompanhados no ambulatório de nefrologia pediátrica do Hospital Universitário Materno Infantil- UFMA	39
Tabela 2 - Comparação entre os dados clínicos dos pacientes recidivantes frequentes e corticodependentes tratados com ciclofosfamida acompanhados no ambulatório de nefrologia pediátrica do Hospital Universitário Materno Infantil- UFMA	40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CIII – Fração C3 do complemento

DLM – Doença de Lesões Mínimas

DNA – Ácido Desoxirribonucléico

GESF – Glomeruloesclerose Segmentar e Focal

HDL – *High Density Lipoprotein* = lipoproteínas de alta densidade

HMI- Hematúria microscópica

HUMI - Hospital Universitário Materno Infantil

HUUFMA - Hospital Universitário da UFMA

IgG - Imunoglobulina G

IgM - Imunoglobulina M

ITU- Infecções do Trato Urinário

IVAS- Infecções das Vias Aéreas Superiores

ISKDC – International Study of Kidney Disease in Children Kidney

LDL - *Low Density Lipoprotein* = lipoproteínas de baixa densidade

LHM- Lesões Histológicas Mínimas

SNRF – Recidivantes Frequentes

SNCD - Corticodependentes

TGI – Trato Gastrointestinal

VLDL - *Very Low Density Lipoprotein* = lipoproteínas de densidade muito baixa

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. OBJETIVOS	24
2.1 Objetivo Geral	25
2.2 Objetivos Específicos	25
3. METODOLOGIA	26
3.1 Procedimentos preliminares	27
3.2 Seleção da amostra	27
3.3 Coleta de dados	28
3.4 Perfil de sensibilidade à corticoterapia	28
3.5 Perfil de remissão após uso de ciclofosfamida	29
3.6 Caracterização das complicações	29
3.7 Descrição dos dados e normalização	30
4. RESULTADOS	31
4.1 Perfil demográfico	32
4.2 Perfil anatomopatológico	35
4.3 Perfil de sensibilidade à corticoterapia	35
4.4 Evolução clínica	37
5. DISCUSSÃO	43
6. CONCLUSÕES	51
BIBLIOGRAFIA CONSULTADA	54
APÊNDICE	60
ANEXOS	63

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A síndrome nefrótica (SN) é uma doença caracterizada por alterações na barreira capilar glomerular, que se torna incapaz de restringir a perda de proteínas, principalmente albumina, resultando em proteinúria, hipoalbuminemia, edema e hiperlipidemia (EDDY, SYMONS, 2003; INTERNATIONAL, 1978).

Embora a síndrome nefrótica possa estar relacionada a diversas patologias, na população pediátrica cerca de 80 a 90 % dos casos surge na ausência de doença orgânica conhecida, quando é denominada síndrome nefrótica primária ou idiopática. Nesses pacientes o padrão de lesão histológica mínima (LHM) é o achado mais frequente, compreendendo 75 a 80% dos casos (REIS, 1997). Em menor proporção podem ser vistas: glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) em 10 a 15% deles e glomerulopatia membranosa (GNM), glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) ou proliferativa mesangial em 5% (INTERNATIONAL, 1978; CARVALHO, FRANCO, SOARES, 1996). Outras causas de síndrome nefrótica podem ser subdivididas em duas grandes categorias: doenças genéticas e doenças secundárias associadas à drogas, infecções ou neoplasias (EDDY, SYMONS, 2003; PERES, 2010).

Estima-se uma incidência de 2-7 casos por 100.000 e uma prevalência de 16 casos por 100.000 pacientes para menores de 16 anos (EDDY, SYMONS, 2003). A síndrome nefrótica idiopática acomete predominantemente o sexo masculino em uma proporção de 2:1 e surge frequentemente entre os 2 e 7 anos de idade (CONSTANTINESCU et al, 2001). Em relação à raça, parece acometer mais brancos e amarelos (MELLO, BREZOLIN, TOPOROVSKI, 1991).

A patogênese de síndrome nefrótica não se encontra totalmente esclarecida. Fortes evidências apontam para uma alteração imune, onde as células T passariam a produzir fatores que alterariam a permeabilidade seletiva da membrana glomerular basal, levando à disfunção glomerular e alteração na estrutura dos podócitos (KOYAMA et al, 1991). A resposta satisfatória aos esteróides e imunossupressores ampara essa hipótese (MELLO, 1996). Sabe-se

hoje que alguns casos de nefrose ocorrem por mutações em genes responsáveis pela produção de proteínas do diafragma de fenda (BAGGA, MANTAN, 2005).

Qualquer que seja o mecanismo que afete a barreira glomerular, isto promove um aumento na permeabilidade da membrana basal, causando proteinúria maciça e hipoalbuminemia, o que provoca a redução na pressão oncótica do plasma e transudação de fluido intravascular para o espaço intersticial, levando ao edema, que é a principal manifestação clínica da doença. A redução do volume intravascular diminui a pressão de perfusão renal e ativa o sistema renina-angiotensina-aldosterona, estimulando a reabsorção tubular de sódio e ao mesmo tempo estimula a liberação do hormônio antidiurético levando ao aumento da reabsorção de água no ducto coletor, culminando com a piora do edema e aparecimento de oligúria (BEHRMAN, KLIEGMAN, JENSON, 2005). Entretanto, alguns pacientes podem cursar com pressão intravascular normal ou até mesmo aumentada, onde o edema seria explicado por um defeito primário na excreção do sódio, com aumento de sua reabsorção no túbulo distal, determinado pela resistência ao hormônio atrial natriurético (HUMPHREYS, 1994).

O edema inicialmente é peri-orbitário, podendo generalizar-se com o passar do tempo, evoluindo com ascite, derrame pleural e edema genital. Os pacientes podem também apresentar letargia, irritabilidade, falta de apetite, diarreia e dor abdominal (BEHRMAN KLIEGMAN, JENSON, 2005; BARRATT et al, 1994).

A hiperlipidemia é outro achado característico da síndrome nefrótica. Sua causa é complexa e multifatorial, envolvendo interações entre o metabolismo hepático lipoprotéico desordenado, diminuição da depuração de lipoproteínas circulantes, diminuição da atividade dos receptores de LDL, aumento da perda urinária de HDL e outras substâncias liporreguladoras, como a apoproteína CIII, além da maior disponibilidade de ácido mevalônico, precursor do colesterol, que habitualmente é metabolizado e excretado pelos rins, funções estas prejudicadas no estado nefrótico (THABET, SALCEDO, CHAN, 1993; TOPOROSVSKI, 2006). As principais consequências da hiperlipidemia a longo prazo são: aterosclerose e a progressão das lesões glomerulares. Em pacientes corticossensíveis, que alternam períodos de hiperlipidemia com períodos de lipidemia normal, esses riscos são, entretanto, pequenos (TOPOROSVSKI, 2006).

Nos pacientes nefróticos pediátricos, a pressão arterial geralmente é normal. Hematúria macroscópica também é infrequente. Alguns estudos apontam, que estes achados, quando presentes, são sugestivos de forma primária distinta da lesão histológica mínima ou mesmo de uma causa secundária (INTERNACIONAL, 1978).

No diagnóstico laboratorial o principal parâmetro identificado é a proteinúria. A urinálise já pode revelar de 3+ ou 4+ de proteína, porém a caracterização da proteinúria em níveis maciços se faz necessária. Em crianças, a excreção na urina excede 50mg/kg em 24 horas ou 40 mg/m² por hora e em amostra recente de urina a relação proteína/creatinina é maior que 2,0. Hematúria microscópica pode estar presente em 20% das crianças, mas raramente persiste no seguimento (BERHRMAN, KLIEGMAN, JENSON, 2005). A incidência de microhematúria é significativamente maior nas crianças com GESF do que nos com DLM (ZAGURI, MARIZ, TAVARES, 2015).

Os níveis séricos de colesterol, triglicerídeos, LDL, VLDL e lipoproteína A estão elevados, enquanto os níveis de HDL tendem a permanecer na faixa de normalidade ou ligeiramente baixos (ABEYAGUNAWARDENA, 2005). A proteína total, albumina e gamaglobulina séricas são baixas, enquanto alfa-2-globulina e betaglobulinas estão aumentadas (ZAGURI, MARIZ, TAVARES, 2015)

As concentrações de creatinina e uréia plasmáticas estão geralmente dentro da normalidade no início do quadro clínico, e quando encontram-se aumentadas, geralmente se deve a quadros de hipovolemia e hipoperfusão renal (ABEYAGUNAWARDENA, 2005). Sódio e potássio geralmente estão normais, mas em casos de retenção hídrica, pode haver hiponatremia dilucional. O cálcio total sérico pode ser baixo, devido à diminuição da fração ligada à albumina, porém o cálcio ionizado está normal (ZAGURI, MARIZ, TAVARES, 2015).

A biópsia renal é o exame que pode identificar a histopatologia subjacente à doença, mas na prática pediátrica atual é procedimento pouco indicado. Isto se deve a resultados de estudos de décadas passadas que incluíram biópsia renal e mostraram ser o diagnóstico histológico de lesão mínima o achado mais frequente, especialmente nos pacientes corticossensíveis (INTERNACIONAL, 1978). Dessa forma, uma vez que o prognóstico destes pacientes pode ser considerado como muito favorável, apresentando boa

resposta ao tratamento de primeira linha, a biópsia tornar-se-ia dispensável (ARNEIL, 1961). A sua obtenção ficaria reservada apenas para os casos que não responderam ao tratamento inicial com o corticoide ou cujas características clinico-laboratoriais destoem do padrão comum de DLM, ou ainda, em pacientes com perfis de recidivantes frequentes ou de corticodependentes que necessitem utilizar os inibidores de calcineurina (PERES, 2010).

Embora a incidência global da síndrome nefrótica na infância tenha permanecido estável nas últimas três décadas, a incidência das variáveis histológicas têm mudado (EDDY, SYMONS, 2003). A incidência de GESF parece estar aumentando (SRIVASTAVA, SIMON, ALON, 1999) entre crianças e adultos, mesmo após o ajuste para mudanças nas práticas de biópsia renal.

Em relação ao tratamento, os corticosteróides orais são as medicações de primeira escolha para iniciar a terapia do paciente nefrótico pediátrico. A droga e dose estabelecida pelo ISKDC foi a prednisona 60 mg/m² diariamente durante quatro semanas, seguida da administração de 40 mg/m² em dias alternados por mais quatro semanas (JOURN OF PEDIAT, 1981). Embora não exista uma uniformidade com relação a duração e forma de redução do corticoide, a maioria dos serviços adota essa recomendação, seguida da retirada de 10 a 25% da dose a cada uma ou duas semanas, até a suspensão total do corticóide. A taxa de resposta chega a 90% nos pacientes tratados (EKKA, BAGGA, 1997). Dessa forma, a corticossensibilidade é muito utilizada para definir o prognóstico, a despeito da histologia renal (McCRORY, RAPOPORT, FLEISHER, 1959).

Mesmo com taxas de respostas iniciais altas e do bom prognóstico em crianças com SN, cerca de 60% a 90% dos respondedores iniciais recidivam durante os primeiros seis meses da terapia, o que pode levar ao aumento da morbidade, complicações e diminuição da qualidade de vida. Quase 50-60% têm recaídas frequentes ou dependência de esteróides (UWAEZUOKE, 2015).

Para o manejo clínico, bem como para a uniformização dos estudos, vários termos foram padronizados na literatura médica e utilizados para a abordagem terapêutica dos pacientes nefróticos. Define-se como corticossensível o paciente que responde a um curso de 4 a 8 semanas de corticóide e, como corticorresistente, aquele que não responde até 8 semanas

de tratamento com dose plena de corticóide (2 mg/Kg/dia) . Entende-se como recidivante frequente, o paciente que responde ao tratamento de primeira linha, porém cursa com duas recidivas nos primeiros seis meses após a resposta inicial ou tem quatro recidivas ao longo de um ano. Já a corticodependência é definida como duas recidivas consecutivas que ocorrem durante a fase de desmame do corticóide ou até 14 dias após a suspensão do mesmo (JORN BRAS NEFR, 2005).

Dessa forma, pacientes que recidivam são tratados com prednisona em dose plena diária até a remissão do quadro, com posterior redução progressiva da dose. Alguns destes pacientes podem ser controlados com baixas doses de corticoides diariamente ou em dias alternados ao longo de meses ou ano, mas muitos ainda continuam com recidivas quando da tentativa de descontinuação da droga. Essas recaídas acabam por levar ao uso de esteróides em doses altas por tempo prolongado, submetendo a criança ao risco de seus efeitos colaterais, tal como: obesidade, síndrome de Cushing, hipertensão, doença óssea, retardo do crescimento, estrias, catarata e distúrbios comportamentais (SUMEGI et al, 2008). Diante da toxicidade implícita no tratamento prolongado com corticóide ou quando há impossibilidade de utilizar essa classe farmacêutica, outras drogas podem ser utilizadas.

De acordo com as diretrizes do *Kidney Disease Improving Global Outcomes - KDIGO*, é recomendado que agentes alquilantes, tais como, ciclofosfamida ou clorambucil, sejam usados como poupadores de corticóide, para aqueles pacientes recidivantes frequentes ou corticodependentes (KDIGO, 2012). Como não existem dados clínicos ou laboratoriais que possam prever individualmente o risco de uma futura recidiva em doentes depois do episódio inicial e por causa da relativa baixa prevalência da doença, é difícil estabelecer o preciso momento em que um agente poupador deve ser prescrito para controle da doença e para minimizar a toxicidade inerente ao tratamento de primeira linha (ABEYAGUNAWARDENA, 2003).

A ciclofosfamida é um composto cíclico derivado do agente alquilante mostarda nitrogenada, cujo uso primário é como quimioterápico antineoplásico. Também podendo ser utilizado como agente imunossupressor no tratamento de artrite, lúpus, glomerulonefrites e em transplantes de órgãos (ANDERSON et al., 1995). Na síndrome nefrótica, pode ser administrada por via oral na dose de 2 mg/kg/dia, geralmente por 8 a 12 semanas ou ser feita por infusões intravenosas mensais (pulsos) de modo a não ultrapassar o limiar de dose

cumulativa de 200mg/kg (J BRAS NEFRO, 2005). Estudos têm demonstrado que a cinética deste fármaco é linear, não dose-dependente (ANDERSON et al., 1995).

A ciclofosfamida em si não é citotóxica, mas é enzimaticamente convertida por enzimas microssomais hepáticas (citocromo P450) em vários metabólitos tóxicos, sendo a via renal o principal modo de excreção da mesma e de seus metabólitos (MOORE, 1991). A droga é extensamente metabolizada antes da excreção, com menos do que 25% da dose administrada aparecendo na urina em sua forma inalterada. A acroleína, um metabólito excretado na urina está implicado na toxicidade urológica (KATSIFIS, 2004).

Náuseas e vômitos são os efeitos colaterais mais comuns durante a pulsoterapia. O uso de anti-eméticos antagonistas dos receptores de serotonina são geralmente eficazes em minimizar os efeitos secundários gastrointestinais na maioria dos pacientes. Perda de cabelo ou alopecia podem ocasionalmente ser intensas (KATSIFIS, TZIOUFAS, 2004). Menos frequente, mas de maior preocupação são: mielossupressão, cistite hemorrágica, falência gonadal e ocorrência de câncer secundário (UEDA et al, 1990; TROMPETER, 1986). A administração intravenosa da ciclofosfamida pode fornecer uma opção que mantém a remissão, porém com efeitos colaterais menos frequentes em comparação ao tratamento oral (DONIA et al, 2003; AUSTIN et al, 1986).

A supressão da medula óssea com a pulsoterapia é dose-dependente e se manifesta através da leucopenia, sendo este um fator limitante na manutenção da terapêutica (KATSIFIS, TZIOUFAS, 2004).

Cistite hemorrágica, fibrose e carcinoma de células escamosas são formas de toxicidade vesical causada pela ciclofosfamida (KATSIFIS, TZIOUFAS, 2004). Tem sido demonstrado, experimentalmente, que a irritação e alterações na parede da bexiga são consequências do contato íntimo entre metabólitos da droga, em especial a acroleína, e a mucosa vesical. Os sinais de alarme para cistite hemorrágica induzida pela ciclofosfamida são micções urgentes e frequentes, associadas precocemente com hematúria microscópica. A hematúria pode progredir em intensidade para sangramento abundante e representar inclusive risco de vida. Os testes de função renal são geralmente normais e o sintoma mais precoce costuma ser a hematúria macroscópica (HELIN, OKMIAN, 1973).

A experiência ao longo de décadas com a droga reduziu significativamente as taxas de complicações, com várias medidas preventivas sendo realizadas em situações clínicas e experimentais (LATTA et al, 2000). O uso de um tiosulfato que se liga à acroleína na urina, protegendo a parede vesical, tais como o Mesna (2-mercaptoetano sulfonato), é eficaz na redução da risco de cistite hemorrágica (MOORE, 1991). A dose utilizada é de 20% da dose total da ciclofosfamida, dada por via intravenosa ou oral, começando imediatamente antes da administração de ciclofosfamida e cada três a quatro horas depois, num total de quatro doses. Além disso, a necessidade de uma alta infusão de líquidos tem sido enfatizada (HELIN, OKMIAN, 1973). Por fim, tal complicação parece estar associada intimamente com a administração oral da droga, de forma que a terapia intravenosa diminuiria este transtorno (AUSTIN et al, 1986).

Sabe-se que, durante o tratamento com ciclofosfamida, há um aumento considerável sobre o risco de infecções, sobretudo as de etiologia virais (TROMPETER, 1986). De tal forma que a tendência da doença exacerbar-se após infecções virais ou um episódio atópico ajuda a suportar a hipótese da desregulação imunológica de sua patogênese (BAGGA, MANTAN, 2005).

Vários são os fatores que contribuem para aumentar a suscetibilidade a infecções nas crianças com síndrome nefrótica: diminuição dos níveis de imunoglobulina (IgG) devido a perda urinária, fluido edemático que atua como meio de cultura, deficiência protéica especialmente a hipoalbumina, hipovolemia levando à diminuição da perfusão do baço, função prejudicada de linfócitos T (MOORANI, RAJ, 2012).

As infecções virais de vias aéreas superiores são responsáveis por pelo menos 50% das recaídas da proteinúria em síndrome nefrótica (MacDONALD et al, 1986; TAKAHASHI et al, 2007; MOORANI, RAJ, 2011), ainda que outras infecções, como a infecção do trato urinário (ITU), diarreia e infecções da pele também possam causar recidivas (UWAEZUOKE, 2015). Tal fenômeno parece estar ligado à resposta não-específica do hospedeiro à infecção, por liberação de citocinas, ao invés de à resposta ao antígeno propriamente dito (MacDONALD et al, 1986).

A eficácia da ciclofosfamida é definida pela duração de período sem recidivas da proteinúria e edema e/ou da remissão completa deles após a finalização da pulsoterapia. Porém, a sua resposta terapêutica pode ser influenciada por diversos fatores. O perfil de sensibilidade a corticóides é um deles: estudos prévios sugerem que os recidivantes frequentes supostamente alcançam uma melhor resposta do que as crianças córtico-dependentes, e ambos têm uma melhor resposta do que os corticorresistentes (SPITZER et al, 1974; LATTA et al, 2001).

Outras medicações alternativas são usadas para a redução do risco de toxicidade do corticóide e também para a redução do número de recidivas. Agentes como levamisol, inibidores de calcineurina, micofenolato mofetil e rituximab têm sido utilizados como drogas alternativas.

Já para os corticorresistentes, a biópsia renal se faz necessária e as drogas chamadas de 3ª linha, como os inibidores de calcineurina (ciclosporina ou tacrolimus), micofenolato de mofetil ou sódico são recomendadas para buscar remissão do quadro nefrótico (KDIGO, 2012). A ciclofosfamida não é recomendada para o tratamento de nefrose corticorresistente (ZAGURI, MARIZ, TAVARES, 2015).

Assim, várias são as medicações que podem ser empregadas no tratamento da síndrome nefrótica pediátrica, tentando-se buscar brevidade na indução da remissão e diminuição nas taxas de recidiva e, especialmente, buscando-se a remissão prolongada ou completa da doença.

Assim, no serviço de nefropediatria do Hospital Universitário Materno Infantil da Universidade Federal do Maranhão, quase todo este arsenal terapêutico anteriormente descrito vem sendo utilizado no tratamento dos pacientes com síndrome nefrótica, seguindo as recomendações dos grandes estudos e serviços especializados no tratamento deste tipo de patologia.

Desde o ano de 1998, o protocolo utilizado para pacientes nefróticos recidivantes frequentes e corticodependentes consiste na utilização de seis pulsos mensais de ciclofosfamida na dose de 500mg/m^2 de superfície corpórea, não ultrapassando dose

cumulativa de 200mg/Kg, associado à baixas doses de corticóide oral, em dias alternados. Dessa forma, vários pacientes já fizeram uso de ciclofosfamida, com muitos mantendo remissões prolongadas há meses ou anos. Entretanto, desconhece-se o percentual exato de resposta dos pacientes tratados com esta medicação, bem como o tempo de sustentação das remissões e o percentual de complicações, o que motivou a realização deste estudo.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Descrever a resposta terapêutica e a evolução clínica de pacientes pediátricos portadores de síndrome nefrótica idiopática, tratados com ciclofosfamida.

2.2 Objetivos Específicos

a) Avaliar a resposta terapêutica de pacientes com síndrome nefrótica recidivantes frequentes, tratados com ciclofosfamida;

b) Avaliar a resposta terapêutica de pacientes com síndrome nefrótica córticodependentes, tratados com ciclofosfamida.

c) Comparar a frequência e o tempo de remissões prolongadas entre pacientes recidivantes frequentes e corticodependentes.

d) Verificar a ocorrência de complicações relacionadas à medicação.

METODOLOGIA

3. METODOLOGIA

3.1 Procedimentos preliminares

Inicialmente o projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Presidente Dutra da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA), sendo aprovado em 21 de outubro de 2016 (ANEXO A).

3.2 Seleção da amostra

Foram considerados elegíveis para o estudo todos os pacientes nefróticos pediátricos, acompanhados no ambulatório de nefrologia pediátrica do Hospital Universitário Materno Infantil, com perfil de recidivantes frequentes ou corticodependentes submetidos a tratamento com ciclofosfamida endovenosa, entre o período de setembro de 1998 e março de 2016.

Estabeleceu-se como critérios de inclusão:

- a) Pacientes nefróticos recidivantes frequentes ou corticodependentes que tenham recebido uma ou até seis doses de ciclofosfamida endovenosa em qualquer intervalo de tempo;
- b) Pacientes que entraram em remissão além de 1 ano, independente do número de pulsos.

Estabeleceu-se como critérios de exclusão:

- a) Pacientes tratados com outras medicações imunossupressoras que não corticoide, previamente ao uso da ciclofosfamida;
- b) Pacientes nefróticos corticorresistentes iniciais ou tardios tratados com ciclofosfamida.

3.3 Coleta de dados

Os dados foram obtidos entre 21 de outubro e 20 de novembro de 2016, através da análise individual dos prontuários médicos de cada paciente.

Elaborou-se uma ficha-protocolo (APÊNDICE A), para obtenção de informações sobre: sexo, raça, idade ao diagnóstico de síndrome nefrótica, tratamentos instituídos previamente ao uso da ciclofosfamida, padrão de sensibilidade ao corticóide (recidivante frequente ou corticodependente), padrão de remissão (curta ou prolongada) e complicações apresentadas durante e após uso da ciclofosfamida.

A seguir, os dados coletados foram armazenados em planilha do Excel 2010 para posterior análise.

3.4 Perfil de sensibilidade à corticoterapia

Foram considerados corticossensíveis os pacientes que apresentaram normalização da proteinúria com a dose de 2 mg/kg/dia de prednisona ou prednisolona no período de até 8 semanas de tratamento.

Foram definidos como recidivantes frequentes pacientes que responderam inicialmente ao corticoide oral, porém apresentaram duas recidivas nos primeiros seis meses após o início do corticóide ou até quatro recidivas ao longo de um ano.

Pacientes considerados como corticodependentes foram aqueles respondedores ao corticoide, mas que apresentaram recidiva da nefrose durante o esquema de corticóide em dias alternados ou até 14 dias após a suspensão do mesmo, em pelo menos dois episódios e na ausência de processos infecciosos.

Corticorresistência foi caracterizada pela não normalização da proteinúria em pacientes tratados por até 8 semanas com dose plena do corticoide.

3.5 Perfil de remissão após uso da ciclofosfamida

O perfil de remissão após o uso da ciclofosfamida foi dividida em remissão curta, prolongada e completa.

Considerou-se remissão curta, quando o paciente permaneceu até 1 ano sem apresentar recidivas após o uso da ciclofosfamida. Como remissão prolongada, se os pacientes mantiveram-se sem apresentar recidivas entre 1 e 5 anos após a ciclofosfamida. E como remissão total, quando o paciente permaneceu mais de 5 anos sem apresentar recidiva da doença.

3.6 Caracterização das complicações

Foram consideradas como complicações:

. Distúrbios gastrointestinais: náuseas e vômitos apresentadas durante ou até 72 horas após a pulsoterapia com ciclofosfamida.

. Processos infecciosos: relato de febre ou sinais e sintomas sugestivos de infecções de vias aéreas superiores, do trato gastrointestinal, de pele, do trato urinário ou de outro sistema ou órgão no intervalo entre as pulsoterapias.

. Hipertensão arterial relacionada ao uso da medicação foi considerada quando, em paciente previamente normotenso, e que após o início do uso da ciclofosfamida apresentou níveis pressóricos elevados com valores superiores ao percentil 95 para pressão arterial sistólica e/ou diastólica de acordo com idade, sexo, e altura, utilizando-se como referência os valores dos relatórios do Task Force para crianças e adolescentes do ano de 2005 (The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents, 2004)

. Cistite hemorrágica foi considerada quando ocorreu o surgimento de hematúria macroscópica (urina de coloração avermelhada ou acastanhada distinguível a olho nu,

identificada pela equipe de saúde) até 72 horas após o início da pulsoterapia com ciclofosfamida.

. Hematúria microscópica foi entendida como a presença de de 1 a mais de 10 glóbulos vermelhos por campo na urinálise.

. Leucopenia foi estabelecida como a redução no número total de leucócitos em hemograma para níveis inferiores a 4.000/mm³ até 30 dias após a realização de cada pulsoterapia.

3.7 Descrição dos dados e normalização

As variáveis contínuas foram expressas como média, mediana e desvio padrão calculadas pelo aplicativo Microsoft Excel. As variáveis categóricas foram expressas como porcentagem do total.

Para normalização, utilizou-se como referência o “Manual para normalização de monografias”, que utiliza as Normas da associação Brasileira de Normas Técnicas – ABNT (NAHUZ, FERREIRA, 2007).

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 Perfil epidemiológico

No período compreendido entre setembro de 1998 e março de 2016, vinte e nove crianças com diagnóstico de síndrome nefrótica acompanhadas no ambulatório de Nefrologia Pediátrica do Hospital Universitário Materno Infantil foram submetidas à pulsoterapia com ciclofosfamida. Atendendo aos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos em nosso estudo quatorze pacientes foram retirados da avaliação: sete por apresentarem perfil de corticorresistência inicial ou tardia; um por ter realizado pulsoterapia em serviço externo ao HUMI; um por ter recebido outra medicação imunossupressora previamente à ciclofosfamida; dois por não terem finalizado a pulsoterapia no período estipulado para o encerramento do estudo e em três não foi possível a coleta por extravio de prontuários.

A população de estudo, então, totalizou quinze crianças. Dessas, dez eram do sexo feminino e cinco do sexo masculino, numa proporção de 2:1 (Gráfico 1).

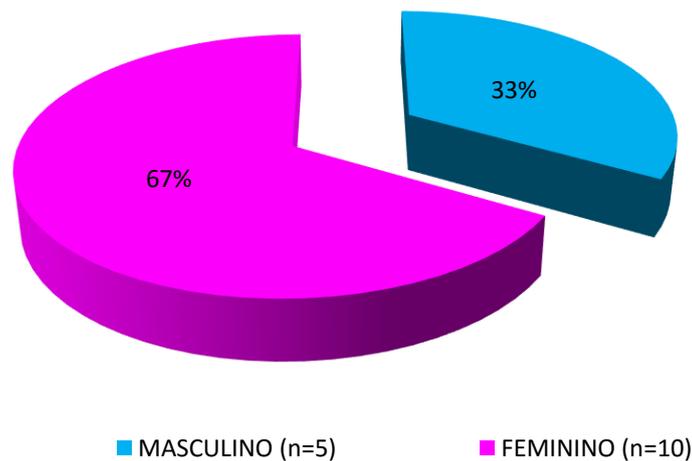


Gráfico 1. Distribuição de 15 pacientes com síndrome nefrótica tratados com ciclofosfamida no ambulatório de nefrologia pediátrica do Hospital Universitário Materno Infantil- UFMA conforme o sexo

Quanto à raça, seis pacientes eram da raça branca (40%) e nove era não-brancos (60%), conforme representado no GRÁFICO 2.

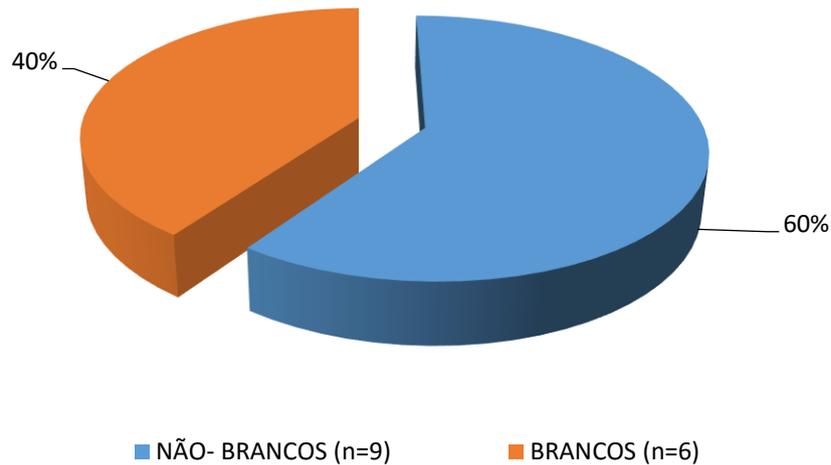


Gráfico 2. Distribuição de 15 pacientes com síndrome nefrótica tratados com ciclofosfamida no ambulatório de nefrologia pediátrica do Hospital Universitário Materno Infantil- UFMA conforme a raça

Em relação à procedência dos pacientes, 47% eram provenientes da Ilha de São Luís (n=7), 53% eram do interior do estado (n=8).

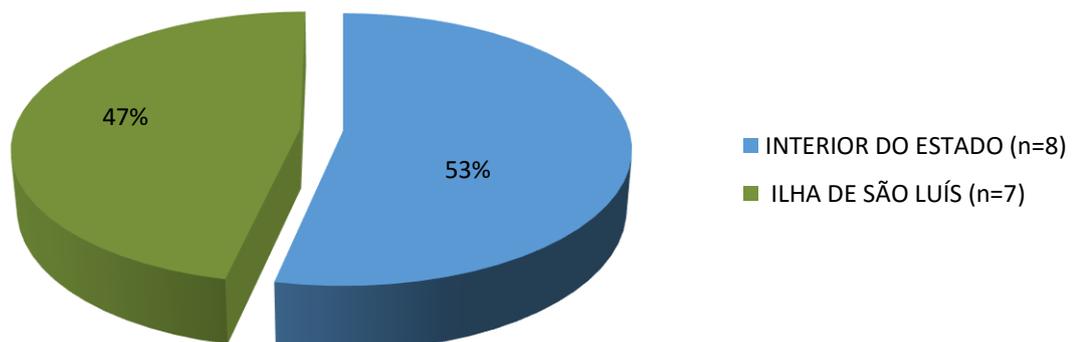


Gráfico 3. Distribuição de 15 pacientes nefróticos tratados com ciclofosfamida no ambulatório de nefrologia pediátrica do Hospital Universitário Materno Infantil- UFMA conforme a procedência

A idade média de início da doença foi de 5,3 + 3,9 anos, com mediana de 6,5 anos (variando de 1 a 9 anos). Oito crianças (53,3%) encontravam-se na faixa etária entre dois e seis anos, seis pacientes tinham idade superior a seis anos (40%) e uma criança possuía menos de 2 anos (6,7%).

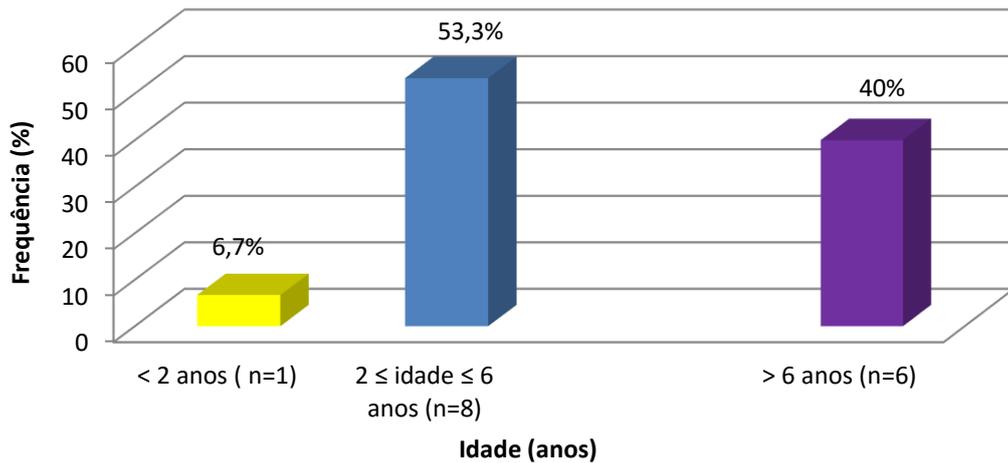


Gráfico 4. Distribuição de 15 pacientes com síndrome nefrótica tratados com ciclofosfamida no ambulatório de nefrologia pediátrica do Hospital Universitário Materno Infantil- UFMA conforme a idade no início da doença

Com relação à idade do início do tratamento, observou-se que 86,7% (n=13) dos pacientes tinham idade superior a 5 anos, enquanto apenas 13,3% (n=2) possuía idade inferior a essa faixa etária. A média de idade no início do tratamento foi de $8,6 \pm 6,3$ anos e mediana de 8,8 anos (variando de 4-13 anos).

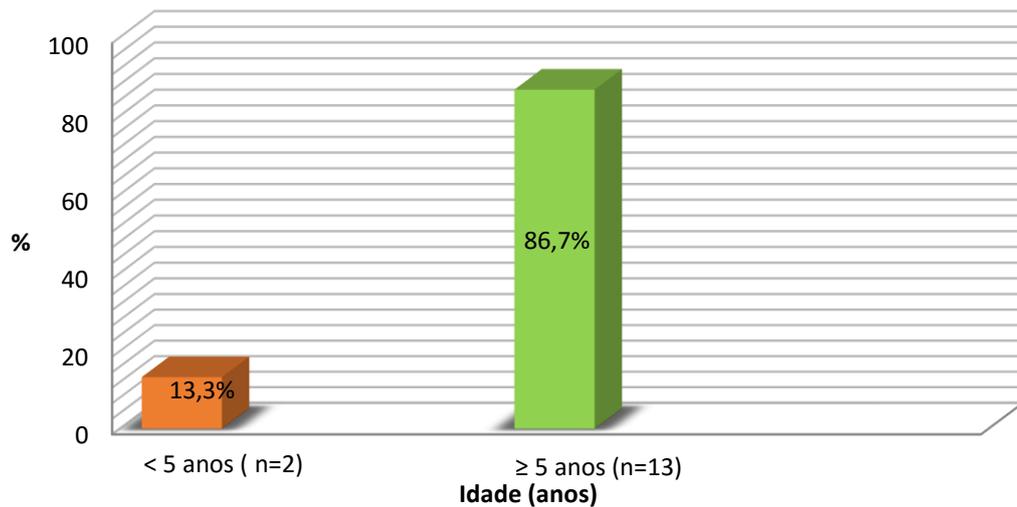


Gráfico 5. Distribuição de 15 pacientes com síndrome nefrótica atendidos no ambulatório de nefrologia pediátrica do Hospital Universitário Materno Infantil- UFMA conforme a idade no início do tratamento com ciclofosfamida

4.2 Perfil anatomopatológico

Dentre os quinze pacientes estudados, oito foram submetidas à biópsia renal, que foi analisada à microscopia óptica de luz e imunofluorescência. A análise histológica revelou padrão de lesões mínimas em seis desses pacientes, em uma criança foi descrito proliferação mesangial, com atrofia tubular discreta e uma com nefropatia com depósito de IgM. Os demais pacientes não realizaram biópsia renal (n=7).

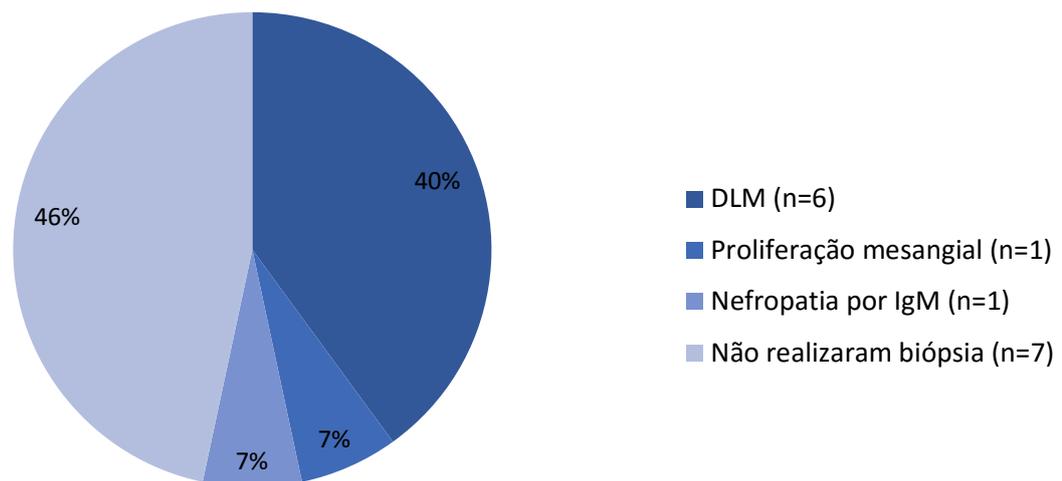


Gráfico 6. Padrão histopatológico de 15 pacientes nefróticos tratados com ciclofosfamida no ambulatório de nefrologia pediátrica do Hospital Universitário Materno Infantil- UFMA

4.3 Perfil de sensibilidade à corticoterapia

Todas as quinze crianças haviam sido tratadas inicialmente com prednisona oral. A partir da sensibilidade apresentada ao corticóide e o perfil de recaídas, os pacientes foram, posteriormente, classificados como: recidivantes frequentes (37%) e corticodependentes (63%).

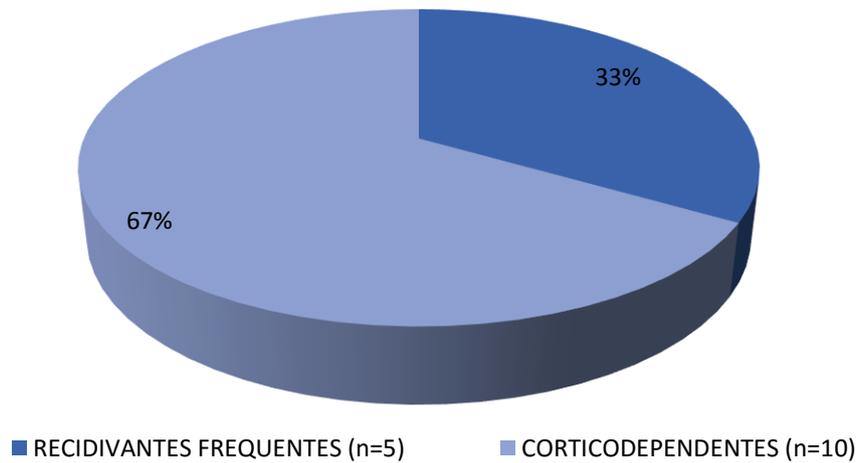


Gráfico 7. Perfil de corticossensibilidade de 15 pacientes com síndrome nefrótica tratados com ciclofosfamida no ambulatório de nefrologia pediátrica do Hospital Universitário Materno Infantil-UFMA

Alguns desses pacientes já demonstravam sinais de toxicidade implícita à corticoterapia no início do tratamento com ciclofosfamida. Oito pacientes apresentavam baixa estatura, pois encontravam-se abaixo do percentil 3. Um paciente tinha peso corporal acima do percentil 95 para idade e sexo, sendo classificado como obeso e um paciente estava com peso abaixo do percentil 5. Dois pacientes apresentavam fâscies cushingóide e dois tinham anormalidades oftalmológicas verificadas pelo exame de fundo de olho (Gráfico 8).

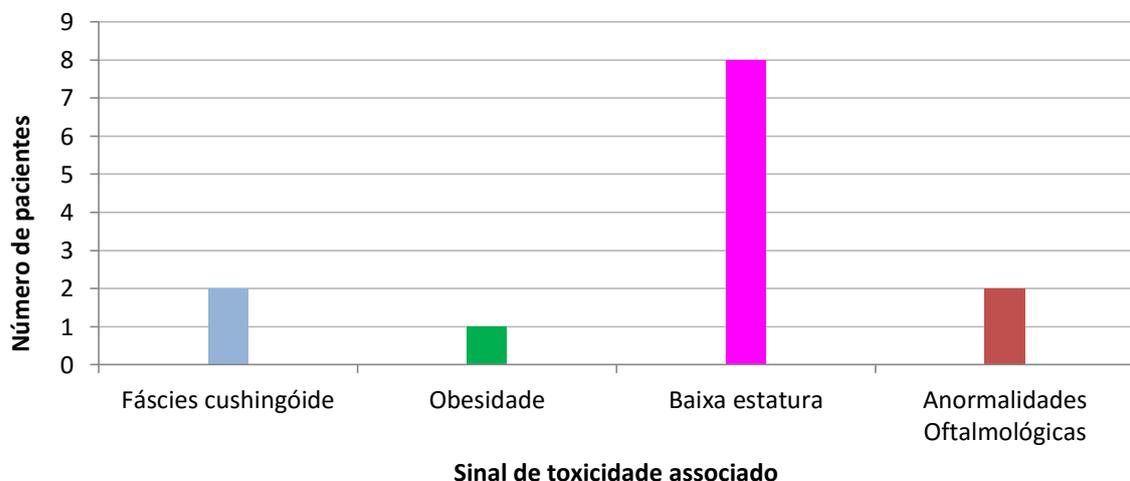


Gráfico 8. Sinais da toxicidade da corticoterapia notados em pacientes com síndrome nefrótica tratados com ciclofosfamida no ambulatório de nefrologia pediátrica do Hospital Universitário Materno Infantil-UFMA

4.4 Evolução Clínica

O tempo de seguimento médio dos pacientes no setor de nefropediatria no HUMI-UFMA foi de $77,3 \pm 69,3$ meses, consideradas a primeira até a última consulta de cada paciente no setor. A mediana do tempo de acompanhamento foi de 5,8 anos (variando de 2 a 10 anos). O tempo médio entre o início do acompanhamento e o início da pulsoterapia foi de $17,3 \pm 6,4$ meses.

Duas crianças realizaram pulsoterapia com metilprednisolona anteriormente ao uso de ciclofosfamida.

Como parte da rotina do serviço, os pacientes tinham indicação de acompanhamento mensal durante os primeiros 6 meses e, posteriormente, trimestralmente até 2 anos de terapia, seguido de acompanhamento semestral até que completassem 5 anos de seguimento.

A média, em meses, de acompanhamento após o término da pulso foi de $49,8 \pm 74,2$. Dos 15 pacientes deste estudo, dez foram considerados em seguimento ambulatorial regular. Destes, cinco obtiveram alta do setor de nefropediatria, sendo dois por idade avançada para permanência no setor e três por remissão clínico-laboratorial total do quadro. Dois pacientes foram considerados como tendo abandonado o serviço, uma vez que estavam sem retornar ao setor há mais de um ano antes do encerramento da coleta de dados laboratoriais e clínicos. Um deles havia recebido apenas duas pulsos, tendo tempo permanecido em acompanhamento no serviço por apenas dois meses após a segunda pulso; o outro, recebeu seis pulsos, tendo ainda comparecido ao setor por mais seis meses, quando não mais retornou.

Em cada visita, a criança era avaliada clinicamente em busca de evidências da atividade da doença e possíveis complicações relacionadas à medicação, tais como: infecções, leucopenia e hematúria macroscópica. Também eram submetidas à investigação laboratorial, com solicitação rotineira de: urinálise, proteinúria de 24 horas, hemograma completo, lipidograma, dosagem de proteínas totais e albumina séricas. Ao final de cinco anos de acompanhamento, se o paciente estivesse sem recaídas era considerado em remissão completa.

Onze pacientes receberam as seis pulsos preconizadas, um paciente realizou três pulsos, e três crianças, duas pulsos. A média geral foi de 5 pulsos.

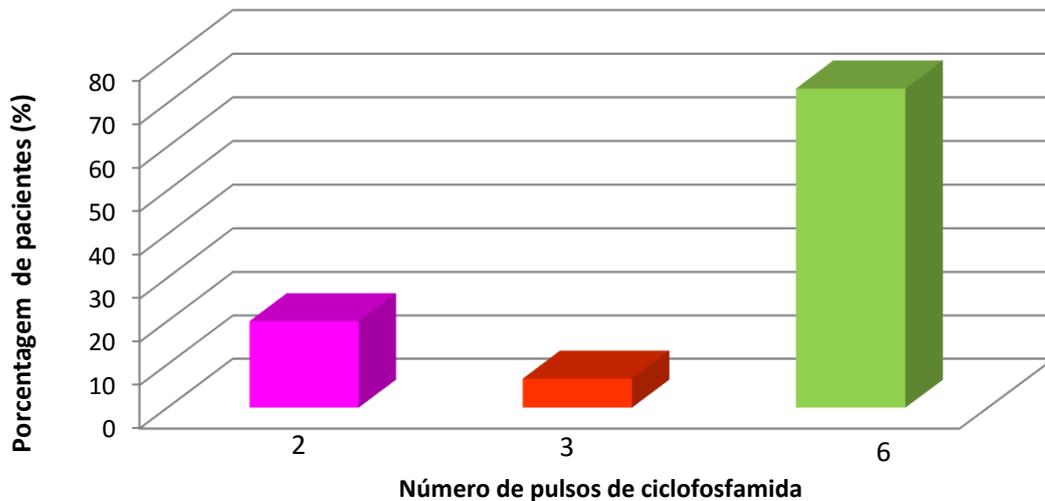


Gráfico 9. Distribuição dos pacientes quanto ao número de pulsos com ciclofosfamida em pacientes com síndrome nefrótica no ambulatório de nefrologia pediátrica do Hospital Universitário Materno Infantil-UFMA

Quanto à resposta terapêutica, sete (46,7%) dos 15 pacientes entraram em remissão prolongada, dois (13,3%) apresentaram remissão curta e três (20%), evoluíram para remissão total permanecendo sem necessidade de uso de corticóides (Gráfico 10). Uma criança não teve a resposta terapêutica definida por ter se passado apenas três meses entre o término da pulsoterapia e o início desta pesquisa, sem possibilidade assim de definição exata da resposta da mesma; porém, até sua última consulta, ela encontra-se clinicamente estável e com taxas de excreção protéica urinária normais após a terapêutica. Nos dois casos em que houve perda de seguimento, uma criança havia recebido apenas duas pulsos, tendo permanecido em acompanhamento no serviço por apenas dois meses após a segunda pulso, e a outra recebeu as seis pulsos estipuladas, tendo ainda comparecido ao setor por mais seis meses, quando não mais retornou ao serviço. Nos dois casos, até o último retorno ambulatorial, ambas apresentavam também taxas de proteinúria dentro da normalidade.

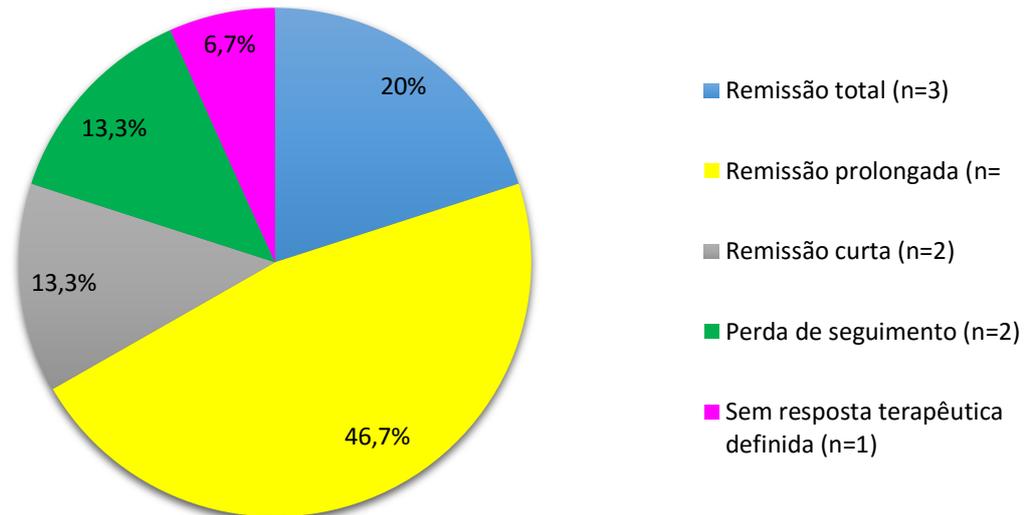


Gráfico 10. Distribuição de 15 pacientes nefróticos tratados com ciclofosfamida no ambulatório de nefrologia pediátrica do Hospital Universitário Materno Infantil- UFMA conforme a resposta terapêutica

Entre os doentes que apresentaram remissão prolongada, três passaram a fazer uso de Ciclosporina A (42,8%) por quadros de recidivas periódicas, assim como todos aqueles que tiveram remissão curta.

Para fins estatísticos, dividiu-se os pacientes em dois grupos segundo a corticossensibilidade e o padrão de recidivas: os recidivantes frequentes (SNRF) e os corticodependentes (SNCD). Dez crianças eram corticodependentes e cinco eram recidivantes frequentes. Os dados demográficos, histopatológicos e laboratoriais iniciais nos dois grupos foram semelhantes e estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Características dos pacientes recidivantes frequentes e corticodependentes tratados com ciclofosfamida acompanhados no ambulatório de nefrologia pediátrica do Hospital Universitário Materno Infantil- UFMA

Crítérios Clínicos	SNRF (n=5)	SNCD (n=10)
Idade no início da doença (em anos)		
Média	4,4± 0,2	5,7± 3,0
Mediana	3,6	7,1
Gênero (M/F)	2/3	3/7
Histologia		
DLM	2	4
Nefropatia por IgM	0	1
Proliferação Mesangial	0	1
Número de pulsos		
Média	5,2	4,9
Uso de ciclosporina	20%	40%

Não houve grande diferença quanto a idade no início da doença entre os grupos, ainda que os pacientes SNCD fossem ligeiramente mais velhos do que os SNRF. Daqueles que realizaram biópsia renal, as duas únicas crianças que apresentavam histologia diferente de DLM, eram, ambas, corticodependentes. Dos recidivantes frequentes apenas 20% necessitaram usar ciclosporina A após o uso de ciclofosfamida, em contraste com 40% dos corticodependentes que passaram a utilizar o inibidor de calcineurina.

A idade no início do tratamento não teve diferença significativa entre os dois grupos (Tabela 2).

Tabela 2. Comparação entre os dados clínicos dos pacientes recidivantes frequentes e corticodependentes tratados com ciclofosfamida acompanhados no ambulatório de nefrologia pediátrica do Hospital Universitário Materno Infantil- UFMA

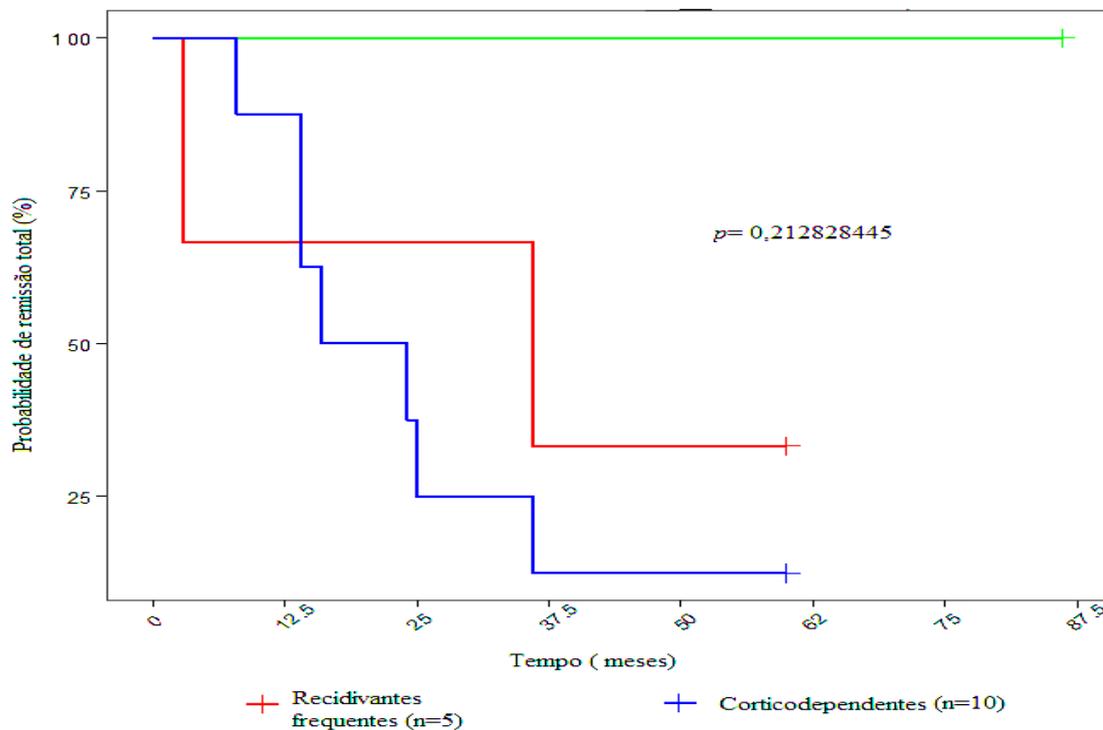
	SNRF (n=5)	SNCD (n=10)
Idade no início do tratamento (em meses)	100,2 ± 40,3	105,2 ± 41,01
Remissão Total	40%	10%
Remissão Prolongada	20%	60%
Média de tempo até a 1ª recidiva	19,5	16,1
Média de episódios de recidivas	1,5	2,25
Período máximo de remissão	46,3 ± 58,7	25,4 ± 24,7

Quanto às taxas de remissão do tipo prolongada foram de 20% para os recidivantes frequentes e de 60% para os corticodependentes. Quanto à remissão completa, foi observada somente em 10% das crianças corticodependentes, em contraste com 40% dos pacientes recidivantes frequentes. Porém esta diferença não foi estatisticamente significante ($p= 0,21$) (Figura 10).

A média de tempo entre o término do tratamento e o surgimento da 1ª recidiva foi maior entre os recidivantes frequentes (19,5 vs. 16,1 meses), enquanto o número médio de recidivas pós-ciclofosfamida foi maior entre os corticodependentes (2,25 vs. 1,5 recidivas). O

máximo de tempo sem recidivas de proteinúria e/ou edema entre pacientes foi de $46,3 \pm 58,7$ para os recidivantes frequentes e de $25,4 \pm 24,7$ meses para os corticodependentes.

Figura 1. Probabilidade de remissão total dos pacientes recidivantes frequentes versus pacientes corticodependentes



O gráfico 11 mostra os efeitos colaterais observados durante a pulsoterapia com CP. O efeito colateral mais comum foi infecção, que ocorreu em 46,6% dos pacientes. As infecções de vias aéreas estavam relacionadas ao trato respiratório superior, enquanto as infecções cutâneas manifestadas foram pitíriase versicolor e impetigo. Todas ocorreram durante o período em que estava havendo a associação entre ciclofosfamida e corticóides. Piúria assintomática ocorreu em quatro pacientes, sem necessidade de tratamento, pois não foi observada sintomatologia sugestiva de ITU. Dois pacientes desenvolveram náuseas e vômitos durante a infusão de drogas ou logo após a pulsoterapia. Apenas um paciente apresentou leucopenia intensa (contagem total de leucócitos foi de $1.250/\text{mm}^3$) na avaliação laboratorial de rotina pós pulso, porém sem manifestação clínica ou laboratorial de infecção. Em uma criança, após ciclo de pulsoterapia, foi observada microhematúria, achado este ausente antes da pulso.

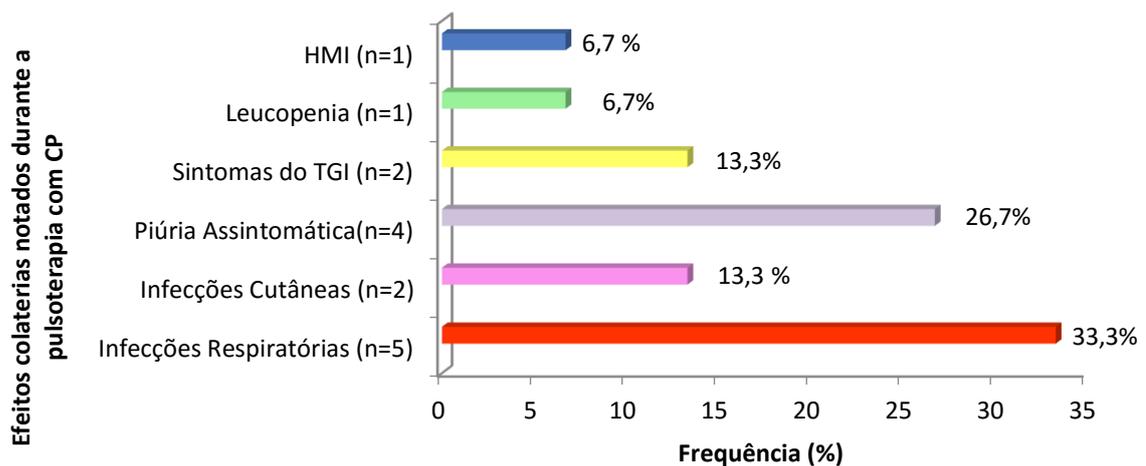


Gráfico 11. Efeitos colaterais notados durante a pulsoterapia com ciclofosfamida em 15 pacientes com síndrome nefrótica atendidos no ambulatório de nefrologia pediátrica do Hospital Universitário Materno Infantil- UFMA

No geral, os efeitos colaterais foram leves e o fármaco foi bem tolerado. Nenhum dos pacientes interrompeu a terapêutica devido a efeitos secundários. No entanto, nos pacientes que desenvolveram infecções, a dose de ciclofosfamida foi adiada 1-2 semanas até a recuperação dos quadros. Isso ocorreu duas vezes em três pacientes e uma vez em outros dois durante o curso de pulsos de ciclofosfamida. E, embora os episódios de piúria tenham ocorrido nos intervalos das pulsos, estes não afetaram o tempo de realização da próxima infusão. No paciente que apresentou leucopenia, as infusões foram suspensas durante dez meses, tendo sido retomada a terapêutica posteriormente, já com a contagem total de leucócitos dentro dos valores de normalidade.

Alopécia ou falência gonadal não foram identificadas em nossos pacientes, assim como não houve registros de episódios de cistite hemorrágica, mesmo em pacientes que não receberam Mesna. Hipertensão ou hipotensão não foram observadas durante a infusão do fármaco. Não houve óbito de nenhum paciente do estudo.

DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

Crianças portadoras de síndrome nefrótica idopática, mesmo aquelas que apresentam corticossensibilidade, estão predispostas a apresentar recaídas, especialmente durante episódios infecciosos ou quando efetuam o desmame do corticoide. Estas recaídas acabam requerendo o uso crônico e de altas doses de esteróides para o controle da doença, o que se faz acompanhar de risco aumentado de efeitos colaterais, incluindo déficit de crescimento, diminuição de massa mineral óssea, síndrome de Cushing, obesidade, hipertensão, complicações oftalmológicas, como catarata e glaucoma além da ocorrência de distúrbios comportamentais.

Dessa forma, tornou-se necessário a busca por drogas que pudessem induzir remissões prolongadas ou mesmo propiciassem a remissão completa. Nas últimas décadas, agentes alquilantes como a ciclofosfamida e o clorambucil, além de imunomoduladores como o levamisole, inibidores de calcineurina (ciclosporina e tacrolimus) e mais recentemente os precursores do ácido micofenólico (micofenolato de mofetil e micofenolato sódico) e o rituximab vêm sendo utilizados na tentativa de poupar o uso do corticóide e diminuir os seus efeitos adversos.

A ciclofosfamida vem sendo utilizada em nefrologia desde 1960, inicialmente com a finalidade de evitar cicatrizes progressivas no parênquima renal, preservação da função renal, indução de remissão e redução do risco de insuficiência renal terminal. Porém, também demonstrou atuar causando linfopenia, diminuição da secreção de imunoglobulinas, supressão de algumas funções de células T e aumento da resposta imune pela inibição de células T supressoras (SUMEGI et al, 2008). Baseado nessas funções passou a ser utilizada como terapêutica na síndrome nefrótica, cuja fisiopatologia envolve mecanismos imunológicos relacionados a célula T.

Nos tempos atuais, Diretrizes de glomerulopatias, tal como o *Kidney Disease Improving Global Outcomes - KDIGO*, recomenda que agentes alquilantes, tais como, ciclofosfamida ou clorambucil, sejam usados como poupadores de corticóide, para aqueles pacientes recidivantes frequentes ou corticodependentes (KDIGO, 2012).

A ciclofosfamida pode ser usada oralmente por 8 a 12 semanas ou na forma de pulsoterapia endovenosa por 3 a 6 meses. Na nefropediatria do HUMI-UFMA até agosto de 2000 era adotado o esquema de 3 pulsos e a partir de setembro de 2000, passou a ser utilizado seis pulsos. E as principais indicações na nefrose infantil tem sido justamente sua utilização como poupador de esteróides em recidivantes frequentes e corticodependentes.

Em nosso estudo, no que diz respeito às características demográficas, houve um predomínio de mulheres, com proporção masculino:feminino de 1:2, sendo este um resultado incomum na literatura, haja visto o predomínio da doença entre o gênero masculino. Entretanto, achado semelhante foi observado por Plank et al (2008), que evidenciou uma proporção homem: mulher de 1:1,2 entre os pacientes tratados com ciclofosfamida.

Quanto à raça, levando em consideração a miscigenação existente em nosso país, foi adotada a classificação brancos/não-brancos para evitar o fator subjetividade. A maioria dos pacientes nesta população foi de brancos (60%), em concordância com o exposto por Constantinescu et al (2001), cuja casuística foi de 76,9% de caucasianos compondo sua população.

A idade média dos pacientes no início da nefrose foi de $5,3 \pm 3,9$ anos, semelhante ao encontrado por Vester et al (2003) e Mattoo, Mahmood e Al-Harbi (1990), cuja média foi de 5,3 e 5 anos, respectivamente. Houve predomínio da faixa etária de 2 a 6 anos (53,3%), coincidindo com os dados de Riyuzo et al (2004), que tinha 53,5% de seus pacientes nesta faixa etária e com McKinney et al (2001), que tinha 54,1% de seus pacientes na faixa etária de 1 a 4 anos. De acordo com Bagga e Mantan (2005), essa corresponde a idade em que surgem os sintomas de pacientes com DLM. Entre os adolescentes (n=3), apenas um realizou biópsia, com padrão de lesões mínimas, representando 33,3% do total, coincidindo com a prevalência desse subtipo histológico na adolescência, segundo Baqi, Singh e Balachandra (1998).

Lesões histológicas mínimas foram identificadas em 75% das biópsias realizadas, e observou-se prevalência igual (12,5%) entre proliferação mesangial e nefropatia por depósito de IgM. A prevalência de DLM foi igual entre os recidivantes frequentes e corticodependentes. É válido ressaltar que na meta-análise de Latta et al (2000) concluiu-se que não necessariamente a biópsia precisa ser realizada para que haja a indicação de terapias citotóxicas naqueles pacientes com síndrome nefrótica que são corticorrespondedores.

A idade do paciente no início do tratamento, bem como a idade de início da doença, também configura como fator de influência. Segundo Vester et al (2003), pacientes com idade superior a 5 anos e 6 meses no início do tratamento foram mais propensos a atingir a remissão prolongada sustentada quando comparados aos menores de 5 anos. A idade média no início da terapêutica em nosso estudo foi de $8,6 \pm 6,3$ anos, similar aos resultados de Bajpai et al (2003), com uma média de 7,8 anos. Duas crianças (13,3%) tinham idade inferior a cinco anos ao começarem as pulsos, sendo que apenas uma evoluindo para remissão total e outra evoluiu para remissão prolongada. Das crianças maiores de cinco anos (86,7%), duas (15,4%) obtiveram remissão total, oito (61,5%) alcançaram remissão prolongada e três (23,1%) não tiveram resposta terapêutica definida, seja por falta de parâmetros, seja por perda de seguimento. Diante do pequeno número de casos estudados, não alcançamos o poder estatístico necessário para a comparação entre as duas faixas etárias.

O tempo médio entre o diagnóstico da nefrose e a introdução da ciclofosfamida na terapêutica foi de $1,4 \pm 0,5$ anos, comparativamente, Zagury et al (2011) encontrou uma média de 1,18 anos, quando avaliou 108 crianças com corticodependência. Por sua vez, o tempo de seguimento médio foi de $77,3 \pm 69,3$ meses, tempo similar ao disposto por Vester et al (2003), ao analisar o desfecho clínico de pacientes corticossensíveis em uso de ciclofosfamida, em torno de 70,8 meses. Entretanto, este achado está mais próximo ao tempo médio dispendido no tratamento de crianças corticorressistentes da casuística de Zagury et al (2013), que foi de 73,2 meses.

A média geral de pulsos foi cinco, sendo que apenas quatro pacientes não realizaram seis pulsos. Três deles realizaram três pulsoterapias, os quais apresentaram remissão prolongada, variando de 14-36 meses o tempo livre de recidivas. O paciente que realizou apenas duas pulsos teve perda de seguimento, embora em sua última avaliação seu nível de proteinúria estivesse dentro dos valores da normalidade. Estudos anteriores sugerem que a remissão da proteinúria ocorre após 3-5 pulsos da droga, como nos mostram Elhence et al (1994), Adhiraki et al (1997), Rennert et al (1999) e Bajpai et al (2003), explicando o desfecho clínico tenha sido relativamente bom nestes pacientes ainda que o número de pulsos tenha sido menor que a média. Assim, podemos chegar a inferir que este paciente possa ter entrado em remissão e por isso não tenha retornado para controle. Tal explicação também é aplicável no caso da criança que realizou seis pulsos e que também abandonou o seguimento.

Apenas 13,3% dos pacientes não conseguiram alcançar remissão prolongada e 20% não tiveram resposta terapêutica definida ou por falta de parâmetros ou por abandono do seguimento. A média de tempo entre o término do tratamento e o surgimento da primeira recidiva foi maior entre os recidivantes frequentes (19,5 vs 16,1 meses) enquanto o número médio de recidivas pós-ciclofosfamida foi maior entre os corticodependentes (2,25 episódios contra 1,5 dos recidivantes frequentes). A média geral de tempo máximo sem recidivas foi de $2,8 \pm 1,5$ anos. Cameron et al (1974) encontraram uma média de 2,8 anos, utilizando ciclofosfamida via oral.

Observamos ainda que 40% dos pacientes recidivantes frequentes alcançaram a remissão total versus 10% dos corticodependentes. Resultados semelhantes foram encontrados por Garin et al (1978)(40% versus 7,7%), embora seja válida a ressalva que neste estudo, foram selecionados apenas pacientes com histologia comprovada como DLM, em contraste à população do presente estudo, que envolveu outros subtipos histológicos ou até mesmo pacientes que não haviam realizado biópsia. Já as taxas de remissão prolongada foram de 20% entre os recidivantes frequentes e de 60% nos corticodependentes.

Dos pacientes que não alcançaram remissão total, 41,7% passaram a utilizar ciclosporina A como terapêutica poupadora de corticosteróide. Fazendo a análise segundo o perfil de corticossensibilidade e de padrão de recidivas, percebemos que 20% dos recidivantes frequentes necessitaram usar o inibidor de calcineurina em contraste com os 40% dos corticodependentes.

Dos efeitos colaterais descritos, o mais comum foi infecção. Encontramos uma incidência elevada (46,6%), análoga a encontrada por Donia et al (2003), que foi de 60%. No entanto, as infecções em nosso estudo foram leves, manifestas apenas por infecções do trato respiratório superior e cutâneas. Moorani e Raj (2012) observaram uma prevalência de 46% de infecções agudas do trato respiratório e 25% de ITU entre seus pacientes, enquanto encontrou-se no presente estudo, comparativamente 33,4% de IVAS, 26,7% de piúria assintomática e 13,3% de infecções cutâneas. Gulati et al (2001) que encontrou um caso de pneumonia e um caso de catapora em sua casuística. Adhikari, Bhimma e Coovadia (1997) por sua vez, encontraram até mesmo um caso de septicemia causada por gram-negativos e candidíase sistêmica, que culminou com o óbito do paciente.

E embora infecções resultem em recidivas, em nossa população não foi observada esta relação causa-efeito, com pouca correlação entre os quadros infecciosos e exacerbações da nefrose. Segundo Gulati et al (2011), isso seria explicado pelo fato de que terapia com agentes imunossupressores, no caso a ciclofosfamida, atenua a regulação positiva das células T e reduz o risco de recidivas associadas à infecção. O KDIGO (2012) recomenda inclusive a administração diária de corticóide durante episódios de IVAS para reduzir o risco de recaída em crianças recidivantes frequentes e corticodependentes, mesmo que elas já estejam em esquema de dose em dias alternados.

Groot, Adu e Savage (2001) mostraram riscos significativamente menores de infecção com a infusão intravenosa de ciclofosfamida em comparação com sua administração por via oral. No entanto, particularmente em países em desenvolvimento, os pacientes podem estar em risco significativo de infecções graves (BAJPAI et al, 2003) e devem ser rigorosamente monitorados para eventos infecciosos, clínica e laboratorialmente, não devendo receber pulsoterapia na presença de qualquer sinal ou sintoma infeccioso.

Náuseas e vômitos são os efeitos colaterais mais comuns durante a pulsoterapia e ocorrem como resultado da estimulação do centro coordenador do vômito no sistema nervoso central. Segundo o Consenso de Antieméticos de Perugia, de 2004, a ciclofosfamida possui potencial emetogênico moderado, causando uma frequência de vômitos de 30-90% nos pacientes que recebem o fármaco (ROILA, HESKETH, HERRSREDT, 2006). Encontramos uma incidência bem maior de pacientes que desenvolveram estes sintomas durante a infusão de ciclofosfamida (13,4%) do que Gulati et al (2001), que evidenciou 5% de distúrbios eméticos.

A incidência de leucopenia foi de 6,7%, semelhante às demonstradas por Gulati et al (2001) e Donia et al, de 4% e 5%, respectivamente. Enquanto nestes estudos, sua apresentação foi leve e transitória, em nosso caso, ela foi severa, surgindo após o primeiro pulso, ainda que transitória também.

Estudos sequenciais mostraram que a ciclofosfamida causava linfopenia, particularmente entre as células T helper, resultando em uma queda significativa na resposta imunorregulatória celular. Esta mudança tende a persistir por um a três meses após a interrupção da pulsoterapia, embora a função imunológica só pareça voltar ao normal após 6 a

12 meses (MARTINS, 2003). Trombocitopenia, que pode perdurar por meses, e anemia, são efeitos raros quando comparados à leucopenia (LATTA et al, 2000). É consenso que o tratamento deve ser temporariamente interrompido se a contagem total de leucócitos for inferior a $3.000/\text{mm}^3$, pois a tentativa de uma remissão prolongada às custas de um estado leucopênico para induzir não é aceita. Entretanto, a administração concomitante de corticoesteróides à pulso de ciclofosfamida reduz o risco de leucopenia (LATTA et al, 2000).

De todas as toxicidades associadas com o uso da ciclofosfamida a mais perturbadora é a sua toxicidade gonadal, que ocorre tanto em homens e mulheres que recebem agentes alquilantes (BYRNE et al, 1987). O mecanismo para a azospermia transitória ou permanente observada nos homens após seu uso é menos claro, mas está implícito que a droga danifica os centros germinativos, com aumento da atividade mitótica (KATSIFIS, TZIOUFAS, 2004). Tal efeito parece estar relacionado com a dose, sem que se tenha tido até hoje um consenso sobre qual seria o limiar para uma terapia citotóxica segura (LATTA et al, 2000). Já nas mulheres, o fármaco leva à morte folicular, danificando rapidamente as células da granulosa prejudiciais, as quais produzem estrogênio e progesterona para proteger o desenvolvimento dos folículos. A diminuição da produção de esteróides sexuais estimula a produção de gonadotropina pituitária, que aumenta ainda mais o recrutamento de folículos na piscina de maturação de folículos susceptíveis à droga. Este ciclo vicioso resulta em hipogonadotropismo e hipogonadismo e esgotamento dos oócitos (KATSIFIS, TZIOUFAS, 2004). Entretanto, não parece ser um problema de importância clínica entre as pacientes com síndrome nefrótica (TROMPETER, 1986). Acompanhamentos a longo prazo se fazem necessários para aviação futura de esterilidade ou disfunção / hipofunção gonadal.

Uma maior associação entre síndrome nefrótica e neoplasias tem sido observada, principalmente linfomas, embora esta associação seja rara em crianças. O risco aumentado de doença maligna após o tratamento com drogas imunossupressoras é bem reconhecido tanto em adultos quanto em crianças (TROMPETER, 1986). Os principais órgãos-alvos da carcinogenicidade da ciclofosfamida são a medula óssea e o sistema urinário (MARTINS, 2003). A leucemia aguda é a neoplasia mais comum, mas o câncer de bexiga e outros tumores, também foram identificados (TROMPETER, 1986; MOORE, 1991).

Após a administração oral ou intravenosa, o fármaco é metabolizado pelas enzimas microssomais hepáticas para a hidroxíciclofosfamida e mais tarde pelas células-alvo

para a fosforamida mostarda (ativa) e a acroleína (metabólito urinário). Enquanto sua forma ativa forma ligações covalentes com ácidos nucleicos do DNA (alquilação), inibindo a replicação celular e produzindo um efeito citotóxico, a acroleína é responsável pelo dano urotelial (STILLWELL, BENSON, 1988). Três horas após a infusão de droga, ocorre o pico de concentração deste metabólito na urina, chegando até ao equivalente 30% da quantidade total de fármaco administrado (APTEKAR et al, 1973).

Experimentos em modelos animais mostraram que a cistite induzida por ciclofosfamida é o resultado do contato entre a urina tóxica (contendo acroleína) e o epitélio vesical. Apesar de todo o sistema urinário estar em risco, a bexiga é mais susceptível devido ao seu tempo de exposição prolongado ao metabólito (PHILIPS et al, 1961). As alterações provocadas pelo fármaco a longo prazo variaram de atipia citológica, hematúria macroscópica, microhematúria a casos de oncogenicidade. O grau de anormalidade dependia do tempo de trânsito e poderia ser melhorado pela diurese vigorosa (STILLWELL, BENSON, 1988).

Em nosso estudo não houve casos de cistite hemorrágica durante as infusões. Em uma criança houve o surgimento de microhematúria após a terapêutica, o qual não apresentava alterações urinárias prévias, correspondendo a uma prevalência de 6,7% dos casos. Aptekar et al (1973), já apontava para uma incidência de 19,6% entre pacientes não-oncológicos que faziam uso de ciclofosfamida e que desenvolveram microhematúria, porém sem discriminar se havia diferença entre as via de administração do fármaco.

Dessa forma, ao analisarmos os resultados observados em nossa casuística, a ciclofosfamida se mostrou segura, sem efeitos colaterais significantes, mostrando ser capaz de induzir remissões prolongadas e até mesmo remissão completa.

CONCLUSÃO

6. CONCLUSÃO

Diante do exposto, conclui-se que:

1. A ciclofosfamida foi efetiva em induzir remissão prolongada, com uma incidência geral de 46,7%, e remissão total em 20% desses pacientes. O tempo médio de remissão foi de $2,8 \pm 1,5$ anos.

2. Entre os pacientes recidivantes frequentes houve alguma resposta terapêutica em 80% dos pacientes, sendo: 20% de remissão prolongada, 40% de remissão total e 20% de remissão curta.

3. Entre os pacientes corticodependentes a resposta terapêutica foi de 80% , sendo 60% de remissão prolongada , 10% de remissão total e 10% de remissão curta.

4. A incidência de remissão total foi maior entre os recidivantes frequentes, enquanto nos corticodependentes prevaleceu a remissão prolongada. O tempo até o surgimento da primeira recidiva após o tratamento foi maior entre os recidivantes frequentes, bem como a média de tempo máximo livre de recidivas da doença. Já o número de recidivas pós-ciclofosfamida foi maior entre os corticodependentes.

5. A ciclofosfamida se mostrou segura em pacientes com síndrome nefrótica, com complicações leves e transitórias. A complicação mais frequente foi a infecciosa: IVAS (33,4%) e infecções cutâneas (13,3%), seguida por piúria assintomática (26,7%), alterações gastrointestinais (náuseas e vômitos) em 13,45% e leucopenia (6,7%). Não houve casos de cistite hemorrágica, hipertensão durante as infusões, alopecia, falência gonadal, neoplasias ou óbitos nessa população.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

1. ABEYAGUNAWARDENA, A. S. Treatment of steroid sensitive nephrotic syndrome. **The Indian Journal of Pediatrics**, v. 72, n. 9, p. 763-769, 2005.
2. ABEYAGUNAWARDENA, Asiri S.; TROMPETER, Richard S. Increasing the dose of prednisolone during viral infections reduces the risk of relapse in nephrotic syndrome: a randomised controlled trial. **Archives of disease in childhood**, v. 93, n. 3, p. 226-228, 2008
3. ADHIKARI, Miriam; BHIMMA, Rajendra; COOVADIA, Hoosen M. Intensive pulse therapies for focal glomerulosclerosis in South African children. **Pediatric Nephrology**, v. 11, n. 4, p. 423-428, 1997.
4. ANDERSON, Diana et al. Cyclophosphamide: review of its mutagenicity for an assessment of potential germ cell risks. **Mutation research/fundamental and molecular mechanisms of mutagenesis**, v. 330, n. 1, p. 115-181, 1995.
5. APTEKAR, Robert G. et al. Bladder toxicity with chronic oral cyclophosphamide therapy in nonmalignant disease. **Arthritis & Rheumatism**, v. 16, n. 4, p. 461-467, 1973.
6. ARNEIL, GavinC. 164 children with nephrosis. **The Lancet**, v. 278, n. 7212, p. 1103-1110, 1961.
7. AUSTIN III, Howard A. et al. Therapy of lupus nephritis. **New England Journal of Medicine**, v. 314, n. 10, p. 614-619, 1986.
8. BAGGA, Arvind; MANTAN, Mukta. Nephrotic syndrome in children. **Indian Journal of Medical Research**, v. 122, n. 1, p. 13, 2005.
9. BAJPAI, Anurag et al. Intravenous cyclophosphamide in steroid-resistant nephrotic syndrome. **Pediatric Nephrology**, v. 18, n. 4, p. 351-356, 2003..
10. BAQI, Noosha et al. The paucity of minimal change disease in adolescents with primary nephrotic syndrome. **Pediatric Nephrology**, v. 12, n. 2, p. 105-107, 1998..
11. BARRATT, T. M. et al. CONSENSUS STATEMENT ON MANAGEMENT AND AUDIT POTENTIAL FOR STEROID-RESPONSIVE NEPHROTIC SYNDROME. **Archives of Disease in Childhood**, v. 70, n. 2, p. 151-157, 1994.
12. BEHRMAN, RE; KLIEGMAN, RM; JENSON, HB. **Tratado de Pediatria**. Tradução de: vilma ribeiro de Souza varga, Nelson Gomes, Eleonora Silva Lins et al. 17^a edição. Rio de Janeiro: Elsevier, v. 2. 2005
13. BYRNE, Julianne et al. Effects of treatment on fertility in long-term survivors of childhood or adolescent cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 317, n. 21, p. 1315-1321, 1987.

14. CAMERON, J. S. et al. Long-term stability of remission in nephrotic syndrome after treatment with cyclophosphamide. **Br Med J**, v. 4, n. 5935, p. 7-11, 1974.
15. CARVALHO, MFC; FRANCO, MF; SOARES, VA. Glomerulonefrites primárias. In: RIELLA, MC. **Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletróicos**. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; p.402-23, 2003.
16. CONSTANTINESCU, Alexandru R. et al. Predicting first-year relapses in children with nephrotic syndrome. **Pediatrics**, v. 105, n. 3, p. 492-495, 2000.
17. DONIA, Ahmed F. et al. Pulse cyclophosphamide inadequately suppresses reoccurrence of minimal change nephrotic syndrome in corticoid-dependent children. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 18, n. 10, p. 2054-2058, 2003.
18. EDDY, Allison A.; SYMONS, Jordan M. Nephrotic syndrome in childhood. **The Lancet**, v. 362, n. 9384, p. 629-639, 2003.
19. EKKA, Bimal K.; BAGGA, Arvind; SRIVASTAVA, R. N. Single-versus divided-dose prednisolone therapy for relapses of nephrotic syndrome. **Pediatric nephrology**, v. 11, n. 5, p. 597-599, 1997.
20. ELHENCE, Ravi et al. Intravenous pulse cyclophosphamide—a new regime for steroid-resistant minimal change nephrotic syndrome. **Pediatric Nephrology**, v. 8, n. 1, p. 1-3, 1994.
21. GARIN, Eduardo H. et al. Pattern of response to prednisone in idiopathic, minimal lesion nephrotic syndrome as a criterion in selecting patients for cyclophosphamide therapy. **The Journal of pediatrics**, v. 92, n. 2, p. 304-308, 1978..
22. GROOT, Kirsten; ADU, Dwomoa; SAVAGE, Caroline OS. The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 16, n. 10, p. 2018-2027, 2001.
23. GULATI, Ashima et al. Daily corticosteroids reduce infection-associated relapses in frequently relapsing nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 6, n. 1, p. 63-69, 2001.
24. GULATI, Sanjeev et al. Pulse cyclophosphamide therapy in frequently relapsing nephrotic syndrome. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 16, n. 10, p. 2013-2017, 2001.
25. HELIN, INGEMAR; OKMIAN, LUDVIG. Haemorrhagic cystitis complicating cyclophosphamide treatment in children. **Acta Paediatrica**, v. 62, n. 5, p. 497-500, 1973.
26. HUMPHREYS, Michael H. Mechanisms and management of nephrotic edema. **Kidney International**, v. 45, n. 1, p. 266-281, 1994.
27. **INTERNATIONAL STUDY OF KIDNEY DISEASE IN CHILDREN KIDNEY**. Prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at the time of diagnosis. *Mt* 13:159—165. 1978.

28. **JOURNAL OF PEDIATRIC.** The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. Report of the International study of Kidney Disease in Children. *Mt* 98: 556- 564. 1981.
29. **JORNAL BRASILEIRO DE NEFROLOGIA.** Volume XXVII- n° 2- Supl. 1; v 11. 2005
30. KATSIFIS, G. E.; TZIOUFAS, A. G. Ovarian failure in systemic lupus erythematosus patients treated with pulsed intravenous cyclophosphamide. **Lupus**, v. 13, n. 9, p. 673-678, 2004.
31. **KDIGO** Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. v. 2. Supplement 2. June, 2012.
32. KOYAMA, Akio et al. A glomerular permeability factor produced by human T cell hybridomas. **Kidney international**, v. 40, n. 3, p. 453-460, 1991.
33. LATTA, Kay; VON SCHNAKENBURG, Christian; EHRICH, Jochen HH. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. **Pediatric Nephrology**, v. 16, n. 3, p. 271-282, 2001.
34. MACDONALD, Noni E. et al. Role of respiratory viruses in exacerbations of primary nephrotic syndrome. **The Journal of pediatrics**, v. 108, n. 3, p. 378-382, 1986.
35. MANTAN, Mukta et al. Efficacy of intravenous pulse cyclophosphamide treatment versus combination of intravenous dexamethasone and oral cyclophosphamide treatment in steroid-resistant nephrotic syndrome. **Pediatric Nephrology**, v. 23, n. 9, p. 1495-1502, 2008.
36. MARTINS, Isarita. **Avaliação da exposição dos profissionais da área da saúde à ciclofosfamida.** 2003. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.
37. MATTOO, Tej K.; MAHMOOD, Mustapha A.; AL-HARBI, Mansoor S. Nephrotic syndrome in Saudi children clinicopathological study of 150 cases. **Pediatric Nephrology**, v. 4, n. 5, p. 517-519, 1990.
38. MCCRORY, W. W.; RAPOPORT, M.; FLEISHER, D. S. Estimation of severity of the nephrotic syndrome in childhood as a guide to therapy and prognosis. **Pediatrics**, v. 23, n. 5, p. 861-873, 1959.
39. MCKINNEY, Patricia A. et al. Time trends and ethnic patterns of childhood nephrotic syndrome in Yorkshire, UK. **Pediatric Nephrology**, v. 16, n. 12, p. 1040-1044, 2001.
40. MELLO, VR. Revisão/Atualização em Nefrologia Pediátrica. **J. Bras. Nefrol.**, v. 18, n.1, p. 44-6, 1996
41. MELLO, VR; BREZOLIN, NL; TOPOROVSKY, J.. Glomerulopatias: Síndrome Nefrótica Idiopática na Infância. In: TOPOROVSKY, J. et al. **Nefrologia Pediátrica.** São Paulo: Sarvier, 8, P. 112-122. 1991.
42. MOORE, JM. Clinical Pharmacokinetics of Cyclophosphamide. **Clin. Pharmacokincl.** 20 (3): 194-208. 1991
43. MOORANI, Khemchand N.; RAJ, Mukesh. Spectrum of infections in children with newly diagnosed primary nephrotic syndrome. **Pakistan Journal of Medical Research**, v. 51, n. 1, p. 10, 2012.

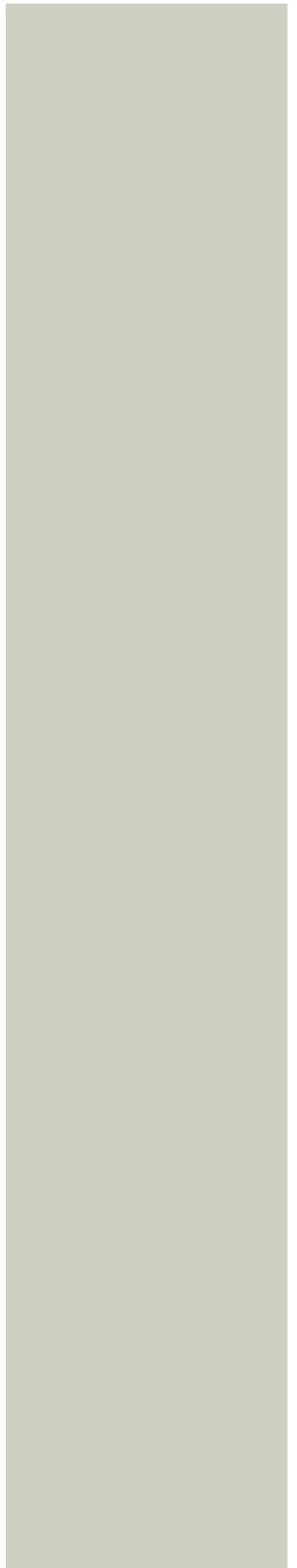
44. NAHUZ, CS, FERREIRA, LS. Manual para normatização de monografias. 4ª ed. São Luís: Visionária. 2007.
45. PERES, Luis Alberto Batista; ASSUMPCÃO, Rosangela Aparecida Botinha. Síndrome Nefrótica Idiopática em Crianças. **Revista do Médico Residente**, v. 12, n. 3 e 4, 2010.
46. PHILIPS, Frederick S. et al. Cyclophosphamide and urinary bladder toxicity. **Cancer research**, v. 21, n. 11, p. 1577-1589, 1961.
47. PLANK, Christian et al. Cyclosporin A is superior to cyclophosphamide in children with steroid-resistant nephrotic syndrome—a randomized controlled multicentre trial by the Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. **Pediatric Nephrology**, v. 23, n. 9, p. 1483-1493, 2008.
48. REIS, SI. **Nefrologia infantil: síndrome nefrótica na infância**. 2 ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica, cap. 27, p. 398-425. 1997
49. RENNERT, W. P. et al. Pulse cyclophosphamide for steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. **Pediatric Nephrology**, v. 13, n. 2, p. 113-116, 1999.
50. RIYUZO, MC et al. Padrões morfológicos de lesão glomerular e correlação com achados clínicolaboratoriais de 43 crianças com síndrome nefrótica. **J Bras Patol Med Lab**, v. 40, n.5, p. 333-341. 2004.
51. ROILA, Fausto; HESKETH, Paul J.; HERRSTEDT, Jørn. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. **Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO**, v. 17, n. 1, p. 20-28, 2006.
52. SPITZER, A. et al. Prospective, controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with the nephrotic syndrome. **Lancet**, v. 2, p. 423, 1974.
53. SRIVASTAVA, Tarak; SIMON, Stephen D.; ALON, U. S. High incidence of focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic syndrome of childhood. **Pediatric Nephrology**, v. 13, n. 1, p. 13-18, 1999.
54. STILLWELL, Thomas J.; BENSON, Ralph C. Cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis: a review of 100 patients. **Cancer**, v. 61, n. 3, p. 451-457, 1988.
55. SÜMEGI, Viktória et al. Long-term follow-up after cyclophosphamide and cyclosporine-A therapy in steroid-dependent and-resistant nephrotic syndrome. **Pediatric Nephrology**, v. 23, n. 7, p. 1085-1092, 2008.
56. TAKAHASHI, Shori et al. Triggers of relapse in steroid-dependent and frequently relapsing nephrotic syndrome. **Pediatric Nephrology**, v. 22, n. 2, p. 232-236, 2007.
57. THABET, MA; SALCEDO, JR.; Chan, JM. Hyperlipidemia in childhood nephrotic syndrome. **Pediatric Nephrology**, v. 7, n. 5, p. 559-566, 1993.
58. _____. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. **Pediatrics**, v. 114, n. 2, 2004.

59. TOPOROVSKY, J. et al. **Nefrologia Pediátrica**. 2ª ed. São Paulo: Sarvier, 8, P. 112-122. 2006.
60. TROMPETER, R. S. Minimal change nephrotic syndrome and cyclophosphamide. **Archives of disease in childhood**, v. 61, n. 8, p. 727, 1986.
61. UEDA, N.; KUNO, K.; ITO, S. Eight and 12 week courses of cyclophosphamide in nephrotic syndrome. **Archives of disease in childhood**, v. 65, n. 10, p. 1147-1150, 1990.
62. UWAEZUOKE, Samuel N. Steroid-sensitive nephrotic syndrome in children: triggers of relapse and evolving hypotheses on pathogenesis. **Italian journal of pediatrics**, v. 41, n. 1, p. 1, 2015.
63. VESTER, Udo et al. Cyclophosphamide in steroid-sensitive nephrotic syndrome: outcome and outlook. **Pediatric Nephrology**, v. 18, n. 7, p. 661-664, 2003.
64. ZAGURY, Alberto et al. Long-term follow-up after cyclophosphamide therapy in steroid-dependent nephrotic syndrome. **Pediatric Nephrology**, v. 26, n. 6, p. 915-920, 2011.
65. ZAGURY, Alberto et al. Steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome in children: long-term follow-up and risk factors for end-stage renal disease. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 35, n. 3, p. 191-199, 2013.
66. ZAGURY, A; MARIZ, LA; TAVARES, MS. Síndrome Nefrótica na Criança e no Adolescente. In: PENIDO, M. G.; TAVARES, M. S.. (Org.). **Nefrologia Pediátrica - Manual Prático**. 1ªed. São Paulo: Livraria Balieiro, v. 1, P. 138-161. 2014.

APÊNDICE

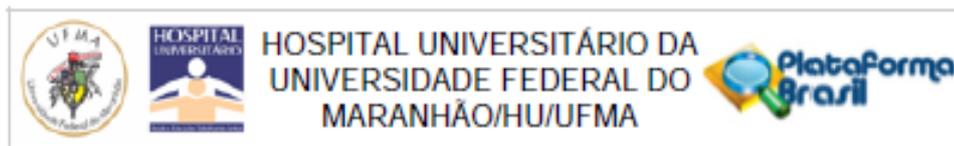
Número de recidivas		Período máximo de remissão		Alcançou remissão completa?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não			
Usou outras drogas?	<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim		Qual o padrão de remissão?					
Desfecho								
OBSERVAÇÕES								

ANEXOS



ANEXO I

PARECER CONSUBSTÂNCIADO DE APROVAÇÃO EM COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA DE PACIENTES COM SÍNDROME NEFRÓTICA TRATADOS COM CICLOFOSFAMIDA

Pesquisador: ANA LUCIA GUTERRES DE ABREU SANTOS

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 58994716.5.0000.5086

Instituição Proponente: Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão/HU/UFMA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.786.856

Apresentação do Projeto:

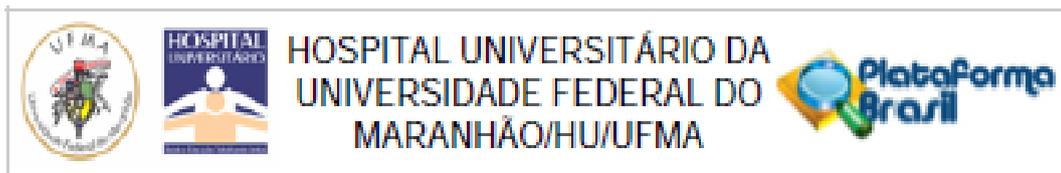
Pacientes com síndrome nefrótica recidivantes frequentes e corticodependentes tem como segunda opção de tratamento o uso de ciclofosfamida endovenosa, buscando propiciar remissão prolongada e desmame da antiga terapia. Estudo retrospectivo, onde serão avaliados todos os pacientes nefróticos com perfis de recidivantes frequentes e corticodependentes submetidos a tratamento com ciclofosfamida endovenosa, acompanhados no ambulatório de Nefrologia Pediátrica do Hospital Universitário Materno Infantil da UFMA, entre o período de setembro de 1998 e dezembro de 2015. Os dados serão obtidos nos prontuários manuais e eletrônicos dos referidos pacientes. Tem como objetivo descrever a evolução clínica e a resposta terapêutica de pacientes pediátricos portadores de síndrome nefrótica idlopática, tratados com ciclofosfamida. É esperado conhecer o impacto desta droga no tratamento de uma doença altamente recorrente no ambulatório de nefropediatria do HUMI, de modo a traçar um melhor perfil de pacientes beneficiados com o uso da mesma, além de aperfeiçoar o tratamento oferecido às crianças que futuramente estarão recorrendo a este serviço.

Objetivo da Pesquisa:

Primário

Descrever a evolução clínica e a resposta terapêutica de pacientes pediátricos portadores de

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227
Bairro: CENTRO **CEP:** 65.020-070
UF: MA **Município:** SAO LUIS
Telefone: (98)2109-1250 **E-mail:** cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 1.786.056

síndrome nefrótica idlopática, após tratamento com ciclofosfamida.

Secundários:

Avallar a resposta terapêutica de pacientes com Síndrome Nefrótica recidivantes frequentes, tratados com ciclofosfamida;

Avallar a resposta terapêutica de pacientes com Síndrome Nefrótica corticodependentes, tratados com ciclofosfamida.

Verificar a ocorrência de complicações relacionadas à medicação.

Comparar a frequência e o tempo de remissões prolongadas entre pacientes recidivantes frequentes e corticodependentes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

De acordo com os pesquisadores, durante todas as fases do referido trabalho será preservado o sigilo e a confidencialidade dos dados dos participantes. As informações obtidas serão utilizadas unicamente para fins do estudo em questão e serão sigilosas, não sendo exposto nenhum tipo de identificação pessoal dos participantes. Para maior segurança, tais informações serão armazenadas em local com acesso de acesso apenas dos pesquisadores.

Benefícios:

De acordo com os pesquisadores, tendo em vista a existência de indícios da eficácia obtida com o uso de ciclofosfamida em pacientes recidivantes frequentes e corticodependentes em estudos prévios, espera-se conhecer o impacto desta droga no tratamento de uma doença altamente recorrente no ambulatório de nefropediatria do HUMI, de modo a traçar um melhor perfil de pacientes beneficiados com o uso da mesma, além de aperfeiçoar o tratamento oferecido às crianças que futuramente estarão recorrendo a este serviço.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo relevante, pois, busca descrever a evolução clínica e a resposta terapêutica de pacientes pediátricos portadores de síndrome nefrótica idlopática, tratados com ciclofosfamida, e assim contribuir para aperfeiçoar o tratamento oferecido às crianças que serão atendidas no serviço de nefrologia pediátrica.

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

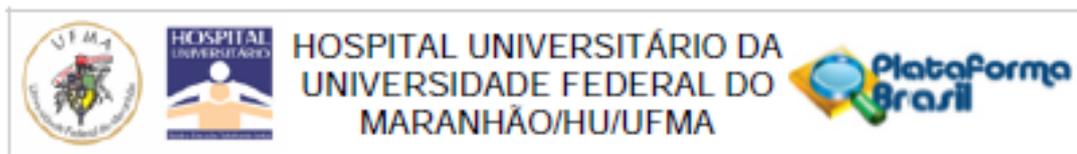
CEP: 65.020-070

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

E-mail: cap@huufms.br



Continuação do Parecer: 1.786.856

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O protocolo apresenta documentos referente aos "Termos de Apresentação Obrigatória": Folha de rosto, Autorização do Gestor responsável do local, Orçamento financeiro detalhado, Cronograma com etapas detalhada, Termo de Dispensa de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e Projeto de Pesquisa Original na íntegra em Word. Atende à Norma Operacional no 001/2013 (Item 3/ 3.3).

O protocolo apresenta ainda a Declaração de responsabilidade financeira, o Termo de compromisso com a utilização dos dados resguardando o sigilo e a confidencialidade e o Termo de anuência.

Recomendações:

Após o término da pesquisa o CEP-HUUFMA sugere que os resultados do estudo sejam devolvidos aos participantes da pesquisa ou a Instituição que autorizou a coleta de dados de forma anonimizada.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O PROTOCOLO atende aos requisitos fundamentais da Resolução CNS/MS nº 466/12 e suas complementares, sendo considerado APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

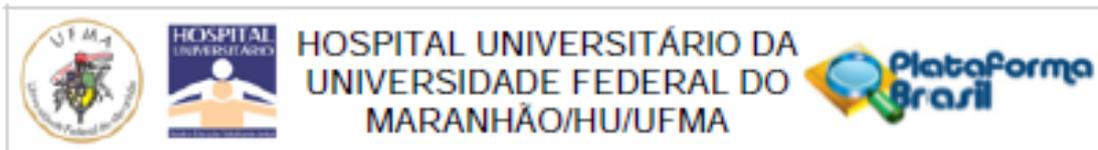
O Comitê de Ética em Pesquisa-CEP-HUUFMA, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº.466/2012 e Norma Operacional nº. 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela APROVAÇÃO do projeto de pesquisa proposto.

Eventuais modificações ao protocolo devem ser inseridas à plataforma por meio de emendas de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Relatórios parcial e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente após a coleta de dados e ao término do estudo

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_777653.pdf	10/10/2016 16:31:16		Aceito

Endereço: Rua Barão de Itapery nº 227
 Bairro: CENTRO CEP: 65.020-070
 UF: MA Município: SAO LUIS
 Telefone: (98)2109-1250 E-mail: cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 1.786.856

Outros	CARTADERESPOSTA.pdf	10/10/2016 16:28:14	ANA LUCIA GUTERRES DE ABREU SANTOS	Aceito
Outros	TermodeAnuencia.pdf	05/10/2016 16:27:54	ANA LUCIA GUTERRES DE ABREU SANTOS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.docx	05/10/2016 16:26:48	ANA LUCIA GUTERRES DE ABREU SANTOS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TermodeCompromisso.pdf	05/10/2016 16:23:17	ANA LUCIA GUTERRES DE ABREU SANTOS	Aceito
Outros	aprovacaocomic.pdf	19/08/2016 19:31:29	ANA LUCIA GUTERRES DE ABREU SANTOS	Aceito
Outros	responsabilidadefinanceira.pdf	19/08/2016 18:33:01	ANA LUCIA GUTERRES DE ABREU SANTOS	Aceito
Folha de Rosto	folhaderost.pdf	19/08/2016 18:22:26	ANA LUCIA GUTERRES DE ABREU SANTOS	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.docx	17/08/2016 23:10:11	ANA LUCIA GUTERRES DE ABREU SANTOS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	17/08/2016 23:08:59	ANA LUCIA GUTERRES DE ABREU SANTOS	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	17/08/2016 23:04:53	ANA LUCIA GUTERRES DE ABREU SANTOS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO LUIS, 21 de Outubro de 2016

Assinado por:

Rita da Graça Carvalho Frazão Corrêa
(Coordenador)

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

CEP: 65.020-070

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

E-mail: ccp@huufma.br

