



## French translation of the IPNA Clinical Practice Recommendations for the Diagnosis and Management of Children with Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome

Pediatric Nephrology  
<https://doi.org/10.1007/s00467-022-05739-3>

GUIDELINES



### IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome

Agnes Trautmann<sup>1</sup> · Olivia Boyer<sup>2</sup> · Elisabeth Hodson<sup>3</sup> · Arvind Bagga<sup>4</sup> · Debbie S. Gipson<sup>5</sup> · Susan Samuel<sup>6</sup> · Jack Wetzels<sup>7</sup> · Khalid Alhasan<sup>8</sup> · Sushmita Banerjee<sup>9</sup> · Rajendra Bhimma<sup>10</sup> · Melvin Bonilla-Felix<sup>11</sup> · Francisco Cano<sup>12</sup> · Martin Christian<sup>13</sup> · Deirdre Hahn<sup>14</sup> · Hee Gyung Kang<sup>15</sup> · Koichi Nakanishi<sup>16</sup> · Hesham Safouh<sup>17</sup> · Howard Trachtman<sup>18</sup> · Hong Xu<sup>19</sup> · Wendy Cook<sup>20</sup> · Marina Vivarelli<sup>21</sup> · Dieter Haffner<sup>22</sup>  · on behalf of the International Pediatric Nephrology Association

Received: 15 June 2022 / Revised: 3 August 2022 / Accepted: 22 August 2022  
© The Author(s) 2022

#### Responsible translator:

**Prof. Nilzete Liberato Bresolin**, Federal University of Santa Catarina, Brazil

**Prof. Vera Koch**, University of São Paulo, Brazil

**Date of the translation: April 2023**

Please, to cite this article, use the citation provided below including doi:

Agnes Trautmann Olivia Boyer, Elisabeth Hodson, Arvind Bagga, Debbie S. Gipson, Susan Samuel, Jack Wetzels, Khalid Alhasan, Sushmita Banerjee, Rajendra Bhimma, Melvin Bonilla-Felix, Francisco Cano, Martin Christian, Deirdre Hahn, Hee Gyung Kang, Koichi Nakanishi, Hesham Safouh, Howard Trachtman, Hong Xu, Wendy Cook, Marina Vivarelli, Dieter Haffner; International Pediatric Nephrology Association. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2022 Oct 21. doi: 10.1007/s00467-022-05739-3. Epub ahead of print. PMID: 36269406.

## Recomendações de prática clínica (RPC) da IPNA para o diagnóstico e manejo de crianças com síndrome nefrótica sensível a esteróides

Agnes Trautmann · Olivia Boyer · Elisabeth Hodson · Arvind Bagga · Debbie S. Gipson · Susan Samuel · Jack Wetzels · Khalid Alhasan · Sushmita Banerjee · Rajendra Bhimma · Melvin Bonilla-Felix · Francisco Cano · Martin Christian · Deirdre Hahn · Hee Gyung Kang · Koichi Nakanishi · Hesham Safouh · Howard Trachtman · Hong Xu · Wendy Cook · Marina Vivarelli · Dieter Hafner · on behalf of the International Pediatric Nephrology Association

Received: 15 June 2022 / Revised: 3 August 2022 / Accepted: 22 August 2022 © The Author(s) 2022

### Resumo

A síndrome nefrótica idiopática é a doença glomerular pediátrica mais frequente afetando, globalmente, de 1,15 a 16,9 por 100.000 crianças por ano. Caracterizada por proteinúria maciça, hipoalbuminemia e/ou edema concomitante. Aproximadamente 85-90% dos pacientes alcançam a remissão completa da proteinúria dentro de 4-6 semanas de tratamento com glicocorticóides e, portanto, têm síndrome nefrótica sensível a esteróide (SNSE). Dentre os pacientes sensíveis a esteróides, 70-80% terão pelo menos uma recidiva durante o acompanhamento, e até 50% desses pacientes terão recidivas frequentes ou se tornarão dependentes de glicocorticóides para manter a remissão. A dose e a duração do tratamento com esteróide para prolongar o tempo entre as recaídas permanece em debate, e os pacientes continuam a apresentar alta prevalência de morbidade relacionada aos esteróides. Várias drogas imunossupressoras poupadoras de esteróides têm sido usadas na prática clínica; no entanto, há uma variação prática marcante na seleção dessas drogas e no momento de sua introdução durante o curso do tratamento da doença. Portanto, recomendações internacionais de prática clínica (RCPs) baseadas em evidências são necessárias para orientar a prática clínica e reduzir a variação prática. A Associação Internacional de Nefrologia Pediátrica (IPNA) reuniu uma equipe de especialistas, incluindo nefrologistas, um nefrologista adulto e um representante de paciente para desenvolver RPCs abrangentes no diagnóstico e tratamento de SNSE em crianças. Depois de realizar uma revisão sistemática da literatura sobre 12 questões PICO (Paciente ou População Coberta, Intervenção, Comparação/controle, Desfecho) clinicamente relevantes, as recomendações foram formuladas e formalmente classificadas em várias reuniões virtuais de consenso. São apresentadas novas definições para os resultados de tratamento para orientar a mudança de terapia e, também, recomendações para importantes questões de pesquisa.

Palavras-chave Síndrome nefrótica sensível a esteróides · SNSE · Crianças · Síndrome nefrótica recorrente · Síndrome nefrótica dependente de esteróides · Toxicidade de esteróides · Pediatria · Tratamento imunossupressor

### Introdução

Síndrome nefrótica idiopática (SNI), caracterizada por proteinúria maciça, hipoalbuminemia e/ou o edema é a doença glomerular mais frequente em crianças. Sua incidência varia de 1,15 a 16,9 por 100.000 crianças e há variações em relação à etnia e à região [1, 2]. Até a descoberta dos glicocorticóides, como tratamento eficaz para induzir remissão na década de 1950,

síndrome nefrótica idiopática (SNI) foi associado a alta mortalidade (cerca de 40%) devido à lesão renal aguda (LRA), doença renal crônica (DRC), infecções sistêmicas e eventos tromboembólicos. A maioria das crianças afetadas (ca. 85%) apresenta remissão completa de proteinúria dentro de 4–6 semanas de tratamento diário com prednisolona/prednisona (PDN) e são definidas como SN sensível a esteroides (SNSE). No entanto, cerca de 70-80% dos pacientes experimentarão pelo menos uma recidiva durante o seguimento. Cerca de 50% dos pacientes têm recidivas frequentes ou são dependentes de esteróides [1, 3-5]. SNSE de início na infância pode desaparecer espontaneamente após a puberdade; no entanto, 10-30% continuam a ter recidivas em idade adulta jovem [6-8]. Biópsias renais não são rotineiramente realizados em crianças com SNSE porque têm utilidade clínica ou prognóstica limitada. Nos pacientes biopsiados os diagnósticos mais comuns são doença de lesões mínimas (DLM), que como o próprio nome define, têm alterações mínimas, ou seja, alterações dos processos podócitários, ou proliferação mesangial leve com depósito de IgM ou, menos comumente, glomerulosclerose segmentar-focal (GESF) [9].

O manejo do SNSE recidivante é um grande desafio. O uso prolongado ou frequente de esteróides em altas doses está associado à toxicidade de esteroides e redução na qualidade de vida [10]. Vários agentes poupadores de esteroides estão disponíveis, porém, podem ser associados a efeitos adversos significativos [11–14]. O objetivo a longo prazo do tratamento da SN é alcançar a liberdade de recorrência, minimizar efeitos colaterais e melhorar a qualidade de vida.

Não há estudos internacionais, baseados em evidências desenvolvidos sistematicamente com recomendações para o diagnóstico e manejo de crianças com SNSE, exceto por um documento do KDIGO [15]. Portanto, a Associação Internacional de Nefrologia Pediátrica (IPNA) convocou um grupo de trabalho de recomendação de prática clínica (RPC), em outubro de 2019, para desenvolver RPCs para o diagnóstico e gerenciamento de crianças com SNSE. Esta diretriz fornece recomendações baseadas em evidências, bem como uma abordagem pragmática para a gestão da SNSE. São fornecidas novas definições diferentes de definições anteriores, por exemplo, do KDIGO, para os desfechos do tratamento visando ajudar a orientar a mudança de terapia e minimizar a frequência de recidivas e toxicidade de drogas. Recomendações para pesquisas futuras para melhorar os resultados em crianças com SNI também são apresentadas.

## **Métodos**

### **Visão geral do projeto das diretrizes**

Seguimos o RIGHT (Relatório de itens para prática de Diretrizes em Saúde) Declaração para Diretrizes Práticas [16]. Três grupos foram reunidos: um núcleo de liderança, um grupo de especialistas externos e um painel de votação. O núcleo, grupo composto por 16 membros do IPNA, incluiu nefrologistas e epidemiologistas, um nefrologista adulto, e um representante de paciente. Os conhecimentos individuais e as responsabilidades dos membros do grupo principal são fornecidas na Tabela Suplementar S1. O grupo de especialistas externos incluiu três representantes dos pacientes, um pediatra geral, dois endocrinologistas pediátricos, dois especialistas em transição e três nutricionistas. Os representantes dos pacientes discutiram o manuscrito fornecido pelos membros do grupo principal com associações locais de pacientes e familiares, e suas sugestões foram então incorporadas ao manuscrito. O painel de votação foi composto por 32 nefrologistas pediátricos, incluindo 3–7 representantes de cada Sociedade Regional da IPNA com experiência no manejo de SNSE em crianças. Os membros do grupo de votação foram convidados por meio de questionário eletrônico para fornecer um nível de

concordância em uma escala de 5 pontos (discordo fortemente, discordo, nem concordo/discordo, concordo, concordo fortemente) (método Delphi). Para tópicos que falharam em alcançar um nível de consenso de 70%, as recomendações foram reavaliadas e modificadas pelo grupo principal e depois, novamente, revisadas pelo painel de votação até que um nível de consenso superior a 70% fosse alcançado.

### **Desenvolvendo as perguntas PICO**

Desenvolvemos perguntas PICO (Paciente ou População Coberta, Intervenção, Comparação/controle, Resultado) da seguinte forma [17]: População: Crianças (> 3 meses e < 18 anos) com SNSE; Intervenção e Comparação: Tratamento comparado com não tratamento, outro tratamento ou placebo; Desfechos Abordados: Recomendações para o tratamento e acompanhamento de crianças com SNSE (incluindo eficácia para induzir remissão e efeitos colaterais de medicamentos). Definições de síndrome nefrótica foram revistas e novas definições de desfechos de tratamento foram desenvolvidas.

### **Pesquisa Bibliográfica**

O banco de dados PubMed foi pesquisado em relação a estudos publicados até 11 de janeiro de 2022; todas as revisões sistemáticas de estudos randomizados controlados (ERCs) sobre o tratamento de SNSE em crianças, estudos prospectivos não controlados, estudos observacionais e estudos de registro sobre diagnóstico e tratamento de crianças com SNSE, restrito a estudos em inglês foram recuperados. Sempre que possível, taxas de risco (RR) com 95% intervalos de confiança (IC) foram citados a partir de duas revisões sistemáticas Cochrane atualizadas em 2020, avaliando ERCs de intervenções para crianças com SNSE [10, 12]. Detalhes adicionais e um resumo das publicações utilizadas para este RCP são apresentados no material suplementar (Tabelas Suplementares S2-S10).

### **Sistema de Graduação**

Seguimos o sistema de classificação da Academia Americana de Pediatria [18] (fig. 1). A qualidade de evidência foi classificada como Alta (A), Moderada (B), Baixa (C), Muito baixa (D), ou Não aplicável (X). Esta última refere-se a situações excepcionais em que estudos de validação não podem ser realizados porque há predomínio claro de dano ou benefício. A letra X foi usada para classificar as contraindicações de medidas terapêuticas e parâmetros de segurança. A força de uma recomendação foi classificada como forte, moderada, fraca ou arbitrária (quando não é possível fazer nenhuma recomendação).

### **FIGURA 1**

## **Recomendações para a prática clínica**

### **Definições e de avaliação diagnóstica**

#### **Definições**

Recomendamos usar as definições fornecidas na Tabela 1 para diagnóstico e tratamento de crianças com SNSE (grau X, recomendação moderada)

**Evidência e fundamentação** As definições apresentadas neste RPC estão de acordo com as recomendações de Prática Clínica da IPNA publicadas anteriormente para o diagnóstico e tratamento de crianças com síndrome nefrótica resistente a esteroides (SNRE) [19] e a Diretriz KDIGO 2021 para o Tratamento de Doenças glomerulares [15, 20]. Além disso, há novas

definições para desfechos de tratamento para ajudar a orientar a mudança de terapia, por exemplo, com a introdução de agentes poupadores de esteroides. Deve-se observar que pacientes com resposta tardia, ou seja, remissão entre 4 e 6 semanas de terapia com PDN, são definidos como “SNSE respondedor tardio” e devem ser gerenciados como SNSE, porém, antecipando um curso potencialmente mais grave.

A definição proposta de síndrome nefrótica recidivante frequente (SNRF) difere das anteriores, incluindo as da Diretriz KDIGO. A prescrição para o primeiro episódio de SNSE geralmente equivale a uma exposição de PDN de ~115 mg/kg. Cada recaída adiciona ~40–45 mg/kg; três recaídas significariam 120–130 mg/kg, e quatro recaídas significariam 160 mg/kg por mais de 2 meses. Uma criança com 4 recaídas em um ano, portanto, será exposto a ~ 0,5 mg/kg/dia de PDN, que pode não ser aceitável em termos de risco de toxicidade. Portanto, propomos revisar a definição de SNRF para incluir crianças com 2 ou mais recidivas nos primeiros 6 meses da doença, ou 3 ou mais recaídas em qualquer período de 12 meses. A definição de SNRF como uma classificação de doença serve como um indicador clínico de que as estratégias de tratamento devem passar de terapia responsiva ad hoc para terapia preventiva ou proativa para reduzir as recaídas e a toxicidade dos corticosteroides. Considerando o espectro de efeitos adversos associados aos esteroides, a ansiedade que o medo das recidivas provoca nos pacientes e familiares e as preferências do paciente/família para a minimizar o uso de esteroides, a justificativa para essa mudança é dupla. Primeiro, a nova definição da SNRF promove uma discussão e seleção de terapia para estes pacientes por incorporar as preferências do paciente/família. Em segundo lugar, a nova definição reconhece o fato de que muitos centros de nefrologia pediátrica em todo o globo já implementam esse limiar na rotina clínica prática para otimizar a minimização do uso de esteroides.

Sobre a síndrome nefrótica dependente de esteroides (SNDE) houve ajuste na definição. O termo “PDN recomendado” foi adicionado para promover um tratamento uniforme com esteroides em todas as crianças com SN tanto em recidiva como em remissão. Além disso, “PDN para primeira apresentação ou recidiva” visa esclarecer que os pacientes com recidiva durante ou 14 dias após o tratamento de manutenção de baixa dose com PDN não são dependentes de esteroides. É apenas uma recidiva durante ou dentro de 14 dias após completar a descontinuação da PDN de alta dose (isto é, 2 mg/kg por dia ou 1,5 mg/kg em dias alternados) que qualifica esta definição.

Em relação à definição de hipoalbuminemia, geralmente um corte de 30 g/L é usado. No entanto, existe uma variação significativa entre as dosagens de albumina sérica em diferentes laboratórios. A diretriz KDIGO 2021 afirma sobre valores laboratoriais específicos que: a albumina sérica deve ser medida por bromocresol púrpura (BCP; colorimétrica), eletroforese capilar (CE), ou métodos imunonefelométricos (iMN). Bromocresol por métodos verdes (BCG) pode resultar em valores erroneamente altos” [20]. Os valores de albumina sérica medidos por BCG são cerca de 5,5 g/L acima dos medidos pelo BCP, CE, ou métodos iMN [21], então a definição do grau de hipoalbuminemia necessária para atender a uma definição de SN varia de acordo com o método usado para quantificar a concentração sérica da albumina. O viés entre diferentes tipos de testes de dosagem de albumina pode afetar a tomada de decisão clínica [22]. No entanto, desde que um método específico seja usado de forma consistente com base na prática laboratorial local, alterações na concentração seriada de albumina podem ser monitoradas ao longo do tempo.

No que se refere crescimento estatural, sugerimos o uso da definição para retardo de crescimento estatural, conforme recomendado para crianças com DRC, ou seja, velocidade de

crescimento inferior ao percentil 25 e/ou estatura inferior ao terceiro percentil [23]. A velocidade de crescimento deve ser calculada com base em um período de observação de pelo menos 6 meses. Também sugerimos usar valores de corte do índice de massa corporal (IMC) para idade e sexo para definir sobrepeso (25–30 kg/m<sup>2</sup>) ou obesidade (≥30 kg/m<sup>2</sup>) conforme recomendado pela Força-Tarefa Internacional de Obesidade [24]. Para todas as análises antropométricas, valores de referência nacionais devem ser aplicados ou, quando não disponíveis, utilizar os padrões da Organização Mundial da Saúde (OMS) (<https://www.who.int/tools/child-growth-stand> normas/normas).

## TABELA 1

### Avaliação clínica

- Recomendamos investigação para o diagnóstico de síndrome nefrótica (SN) em todas as crianças com edema gravitacional dependente (grau A, recomendação forte).
- Recomendamos uso de amostras pontuais de urina, de preferência uma primeira micção da manhã ou, alternativamente, uma amostra de urina de 24 horas para avaliar proteinúria (grau B, recomendação moderada).
- Recomendamos confirmar proteinúria na faixa nefrótica pelo menos uma vez por quantificação da proteinúria antes de iniciar o tratamento para o primeiro episódio (grau B, moderada recomendação).

**Evidências e fundamentação.** O edema periorbitário é o principal sinal clínico de SN em crianças com apresentação típica. Pode ser assimétrico inicialmente e é frequentemente diagnosticado erroneamente como alergia. O edema é dependente da gravidade, localizado nas extremidades inferiores na posição vertical, e nas pálpebras e parte dorsal do corpo em posição reclinada. O edema é indolor, macio e depressível, mantendo as marcas de roupas ou pressão dos dedos. Anasarca pode se desenvolver com ascite e derrame pleural e pericárdico. Esforços estão em andamento para padronizar a avaliação do edema. A doença pode se apresentar com sintomas das complicações da SN ou com sinais da doença (por exemplo, dor abdominal relacionada a hipovolemia, ascite, peritonite ou pneumonia, dispnéia como consequência de derrame pleural, ascite, pneumonia ou embolia pulmonar). Causas extrarrenais de edema devem ser consideradas, incluindo hepáticas (insuficiência hepatocelular, cirrose, síndrome de Budd-Chiari), digestivas (enteropatia exsudativa, doença celíaca, doença, linfangiectasia), desnutrição grave, insuficiência cardíaca, edema angioneurótico hereditário, síndrome de extravasamento capilar e anormalidades da tireoide.

Os achados laboratoriais em crianças com SN são: proteinúria na faixa nefrótica (Tabela 1) definida por 3+ no *dipstick* em uma amostra de urina, relação proteína/creatinina urinária (UPCr) ≥200 mg/mmol (≥2 mg/mg) ou proteinúria >40 mg/m<sup>2</sup>/h ou ≥1000 mg/m<sup>2</sup>/dia em coleta de urina de 24h (Tabela 1). O uso de uma amostra de urina pode ser preferível para evitar erros de amostragem e por causa de sua excelente correlação com proteinúria de 24 horas [25]. Embora a análise do *dipstick* urinário seja útil para triagem e monitoramento domiciliar, recomendamos confirmar proteinúria na faixa nefrótica, pelo menos uma vez, por quantificação de proteinúria por amostra de urina (se possível, na primeira micção da manhã) ou em coleta de 24 horas amostra antes de iniciar o tratamento para o primeiro episódio. Amostras de urina matinal ajudam a descartar proteinúria ortostática durante o acompanhamento para diagnosticar recidivas [25, 26]. Os resultados típicos da fita semiquantitativa são mostrados em Tabela Suplementar Tabela S11. A UPCR é preferencialmente utilizada na SNSE, pois a relação

albumina-creatinina urinária, embora mais específica, é menos relevante em proteinúria na faixa nefrótica. Além disso, não há definições universalmente aceitas para faixa nefrótica de proteinúria quando se utiliza a razão albumina creatinina urinária.

### **Exame diagnóstico inicial**

- Recomendamos que crianças com SN sejam submetidas a uma avaliação diagnóstica conforme descrito na Fig. 2 e Tabela 2 (graus são dados na tabela).
- Não recomendamos biópsia renal de rotina e testes genéticos na avaliação diagnóstica inicial de crianças com NS que apresentam características típicas e idade > 1 ano (grau B, recomendação moderada).
- Recomendamos considerar testes genéticos e/ou biópsia renal em SN de início infantil (3 a 12 meses de idade) (grau B, recomendação fraca).

**Evidências e fundamentação - SN síndrômica e familiar** Recomenda-se exame físico para características extrarrenais sugestivas de doença genética (Tabela 2). Pacientes com características extrarrenais sugestivas de SNRE monogênica devem primariamente realizar testes genéticos. A avaliação diagnóstica em pacientes com SN congênito (idade <3 meses) deve ser feita de acordo com as recomendações recentes de prática clínica [27, 28]. Depois do período neonatal, se a história familiar for positiva para SNSE a terapia com PDN deve ser iniciada de acordo com esta diretriz do SNSE. Se a história familiar for positiva, para uma causa monogênica de SNRE, recomendam-se testes genéticos primários.

### **Impacto da apresentação típica e da idade**

Em crianças a SN que se inicia acima de 1 ano de idade e que tem apresentação típica é, na maioria das vezes, SNSE associado com doença de lesão mínima (DLM). A probabilidade de DLM é maior entre 2 e 7 anos de idade e diminui após esta idade [9, 29]. A biópsia renal permite a exclusão dos diagnósticos diferenciais (por exemplo, nefropatia membranosa) e a confirmação de uma podocitopatia primária (DLM, GESF ou esclerose mesangial difusa (EMD)). Achados de EMD ou nefropatia membranosa têm implicações terapêuticas à medida que essas entidades são tratadas com protocolos específicos (nefropatia membranosa) ou podem exigir testes genéticos (EMD). Além disso, permite a detecção e classificação de atrofia tubular, fibrose intersticial e glomerulosclerose como marcadores prognósticos [9]. No entanto, não há evidências suficientes para identificar um limite de idade acima do qual a probabilidade é alta o suficiente para considerar patologia não DLM (por exemplo, nefropatia membranosa) e, assim, necessidade de uma biópsia renal em crianças com SN. Portanto, sugere-se que a decisão de realizar biópsia renal em crianças mais velhas (>12 anos) seja feita em uma análise caso a caso. Características atípicas que sugerem necessidade para biópsia renal incluem hematúria macroscópica, níveis séricos reduzidos de C3, hipertensão sustentada, baixa taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) não relacionada a hipovolemia, artrite e/ou erupção cutânea ou outros achados extrarrenais que sugiram glomerulonefrite.

Também sugerimos que biópsia renal seja realizada em pacientes com SN e hematúria microscópica persistente em populações com alta incidência de doença glomerular tal como como a nefropatia por IgA no leste da Ásia. Visando reduzir biópsias renais desnecessárias, o achado de mais de 30 Hemácias por campo de grande aumento, de urina fresca, pode ser usado como critério para a realização de biópsia renal na prática clínica [30].

## FIGURA 2

## TABELA 2

### Síndrome nefrótica infantil

Cerca de 50% das crianças com SN infantil (idade de 3 a 12 meses) têm uma causa genética de SN que geralmente não responde ao tratamento com PDN [31, 32]. O achado de EMD na biópsia renal é altamente sugestivo para defeito genético subjacente, ou seja, variantes patogênicas nos genes WT1, PLCE1 ou PDSS2[33-36]. Portanto, sugerimos seguir uma das três estratégias para SN infantil sem manifestações extrarrenais (Fig. 2): (i) teste genético primário, se os resultados estiverem rapidamente disponíveis, com tratamento padrão com PDN se o teste genético for negativo; (ii) biópsia renal primária, seguida por tratamento padrão com PDN no caso de DLM e GESF, testes genéticos no caso de EMD, e tratamento específico no caso de outras doenças histopatológicas renais subjacentes; e (iii) iniciar tratamento padrão com PDN e, em seguida, iniciar testes genéticos e biópsia renal em caso de SNRE.

### Indicações para encaminhamento a um nefrologista pediátrico

- Recomendamos o encaminhamento a um nefrologista pediátrico em caso de:
  - Características atípicas não consistentes com SN idiopática
  - História familiar positiva para SN
  - SN de início congênito ou infantil
  - Idade de início da SN acima de 12 anos
  - SN Secundário
  - SNRE
  - Resposta tardia do SNSE
  - SNRF ou SNDE
  - Paciente com SNSE com toxicidade medicamentosa ou recidivas complicadas (grau X, recomendação moderada)

**Evidência e fundamentação** SNSE segue curso crônico na maioria das crianças e, idealmente, todas as crianças com SNSE devem ser acompanhadas por um nefrologista pediátrico ou em conjunto com um nefrologista pediátrico, desde o início do tratamento. Em alguns países, a escassez de nefrologistas pediátricos nefrologistas ou a distância de centros de referência terciários, exigem que pediatras gerais assumam a responsabilidade primária [37].  
Tabela 2 (continuação)

### Tratamento imunossupressor primário de SN idiopático

#### Dose, duração e estratégia de dosagem de PDN no episódio inicial de SN

Depois de completar o diagnóstico inicial de uma criança apresentando SN conforme descrito acima, e tendo decidido iniciar PDN, recomenda-se que bebês > 3 meses e crianças ou adolescentes (1–18 anos) com seu primeiro episódio de SN idiopática devam receber PDN diário para:

- 4 semanas a 60 mg/m<sup>2</sup> ou 2 mg/kg (dose máxima 60 mg/dia), seguido de PDN em dias alternados PDN de 40 mg/m<sup>2</sup> ou 1,5 mg/kg (dose máxima de 40 mg em dias alternados) por 4 semanas, ou
- 6 semanas a 60 mg/m<sup>2</sup> ou 2 mg/kg (dose máxima 60 mg/dia), seguido de PDN em dias alternados de 40 mg/m<sup>2</sup> ou 1,5 mg/kg (dose máxima de 40 mg em dias alternados) por 6 semanas (grau A, recomendação forte).
- Recomendamos administrar PDN oral em dose única matinal para o tratamento do episódio inicial e recaídas subsequentes (grau B, recomendação moderada).
- Não recomendamos um esquema de redução gradual durante a dosagem em dias alternados (grau A, recomendação forte).
- Sugerimos que a dose de PDN seja calculada por peso ou área de superfície corporal com base no peso seco estimado peso (nota B, recomendação fraca).

**Evidência e fundamentação** os glicocorticoides são amplamente utilizados par tratamento da SN, e sua eficácia está bem estabelecida em crianças >1 ano de idade com apresentação típica. Em crianças com início da doença entre 3 e 12 meses de idade, não há nenhuma abordagem clara baseada em evidências para o gerenciamento da SN. A abordagem escolhida deve considerar a rapidez para disponibilidade de testes genéticos. Na ausência de características extrarrenais, pode-se priorizar testes genéticos, biópsia renal ou iniciar PDN e com avaliação em 4 semanas (vide acima) (Fig. 2).

Devido ao fato de que aproximadamente 50% das crianças desenvolvem SNRF ou SNDE, o uso de PDN em cursos iniciais mais longos tem sido extensivamente estudado por sua eficácia em reduzir recidivas (Tabela Suplementar S3). Ao contrário de evidências prévias que sugeriam benefício de cursos mais longos de PDN [38], quatro estudos ERCs bem desenhados, recentemente publicados, com baixo risco de viés, os quais avaliaram 775 crianças, demonstraram que o prolongamento da terapia com PDN além de 2 ou 3 meses, no episódio inicial de SNSE não reduz o risco de recaída [39-42]. Como não há estudos ERCs bem desenhados comparando 2 meses com 3 meses de terapia PDN, recomendamos curso de 8 semanas ou 12 semanas para tratamento do episódio inicial de SNSE de acordo com KDIGO [15, 20] (Tabela Suplementar S3). O recente PREDNOS 2019 não identificou diferenças em relação aos efeitos comportamentais entre diferentes durações de tratamento [42]. Com base nas evidências disponíveis, recomendamos a dosagem única diária de PDN.

Os efeitos adversos da PDN em crianças com SNSE são comuns. Uma análise dos efeitos adversos com PDN em 14 estudos ERCs avaliando a terapia PDN no episódio inicial de SNRE, com períodos de observação de 12 a 24 meses, demonstrou que hipertensão (13%), distúrbios psicológicos (21%), aparência *cushingóide* (41%) e infecções (22%) eram comuns, independentemente, da dose total de indução de PDN usada [10] (Tabela Suplementar S4). Recomendações de pesquisas futuras são apresentadas na Tabela Suplementar S12.

### **Dose única diária**

Dois pequenos estudos ERCs [43, 44] e um estudo observacional [45] não demonstraram diferenças na eficácia com um perfil de toxicidade mais baixo quando PDN é administrado como dose única matinal ao invés de doses divididas. Os potenciais benefícios do regime de dose única diária incluem melhor adesão à terapia, menor risco de Supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e de distúrbios do sono. AS doses divididas merecem algumas considerações práticas, para uso de medicamento em crianças, que incluem o menor o número de comprimidos ou o menor volume do líquido em cada dose.

Não recomendamos esquema de redução gradual durante a dosagem em dias alternados. Nenhum dos quatro estudos ERCs citados acima usou um esquema de redução gradual de PDN no braço experimental. Das 775 crianças incluídas, houve apenas um caso de possível supressão adrenal e este ocorreu no braço controle [41]. Os regimes de tratamento nesses quatro estudos ERCs são apresentados na Tabela 3.

### **Dose máxima de PDN**

A dose tradicional de PDN para indução da remissão durante o primeiro episódio de SN é 60 mg/m<sup>2</sup> por dia ou 2 mg/kg por dia. A maioria com base em recomendações de seus países ou de diretrizes internacionais [15, 46-48] recomenda dose máxima de 60 mg/dia, embora as diretrizes alemãs recomendem dose máxima de 80 mg/dia [46, 49]. Não há estudos que avaliem formalmente a eficácia de doses superiores a 60 ou 80 mg/dia em SNSE.

Embora doses mais baixas de PDN estejam associadas a menor risco de efeitos colaterais, essas doses podem não ser tão eficazes. Um único estudo ERC pequeno (n=60) mostrou que menor dose de PDN (40 mg/m<sup>2</sup>/dia) durante o episódio inicial de SN se associou com um tempo mais longo de remissão em comparação com a dose padrão (60 mg/m<sup>2</sup> por dia; 11,4±4,0 vs. 9,6±2,6 dias) [50]. Aos 24 meses, a taxa de remissão sustentada foi menor em meninos recebendo 40 mg/m<sup>2</sup> por dia, porém, não houve diferença nas meninas [51]. Uma coorte retrospectiva de crianças com SNSE demonstrou que dose cumulativa mais baixa de PDN (<2500 mg/m<sup>2</sup>) utilizada durante a terapia de indução para o primeiro episódio de SN está associada a menor tempo para a primeira recidiva, maior taxa de recidivas e maior uso de agentes poupadores de esteróides, em comparação com doses maiores (> 3000 mg/m<sup>2</sup>) [52]. Portanto, recomendamos tratar o primeiro episódio de SN com uma dose de 60 mg/m<sup>2</sup> por dia (ou 2 mg/kg por dia).

### **Dosagem por área de superfície corporal ou peso**

As crianças mais novas, em particular, receberão mais mg de PDN (até 15% [53]) usando área de superfície corporal (ASC) em comparação à estratégia de dosagem por quilograma de peso. Existe conhecimento limitado sobre se a dose de PDN deve ser calculada por peso ou ASC. Para evitar a superdosagem de PDN em crianças com sobrecarga de fluidos, sugerimos calcular a dose de PDN com base no peso seco estimado. Dois pequenos estudos ERCs [54, 55] com 146 participantes compararam a dosagem baseada no peso com a dosagem baseada na BSA em crianças pequenas (peso < 30 kg, ASC < 1 m<sup>2</sup>) com seu episódio inicial de SNSE e com recidiva em SNSE. Não houve diferenças estatisticamente significativas para eficácia ou toxicidade de esteróide ao comparar dosagem de PDN baseadas em peso versus baseado em ASC, mas a duração do acompanhamento foi curto em ambos os estudos. Um paciente no grupo ASC desenvolveu encefalopatia hipertensiva [55]. A dose cumulativa média de PDN foi menor com a dosagem baseada no peso em ambos os estudos [54, 55]. Quando a estatura não está disponível, as doses de PDN que se aproximam de 60 mg/m<sup>2</sup> e 40 mg/m<sup>2</sup> podem ser estimadas a partir das fórmulas: 2 × peso+8 e peso+11, respectivamente [56].

### **TABELA 3**

#### **Tratamento combinado com esteróides e um agente não esteróide para o episódio inicial de SNSE**

Não recomendamos a adição de outros imunomoduladores ou drogas imunossupressoras à PDN para o tratamento do episódio inicial de SN (grau C, recomendação fraca)

**Evidência e fundamentação** Estudos visando reduzir o número de recidivas pela adição de um imunossupressor não glicocorticoide (poupador de esteroides) à terapia de PDN para o episódio inicial de SN, são escassos. Zhang et al. estudaram a eficácia da adição de azitromicina em combinação com a terapia com PDN em crianças na primeira apresentação da SN [57]. A duração mediana antes da remissão foi de 6 dias no grupo que recebeu azitromicina além de PDN e 9 dias no grupo apenas PDN ( $p < 0,0001$ ). Não houve diferenças em termos de recidivas em 6 meses.

Um ERC demonstrou que adicionar 8 semanas de ciclosporina (CsA) à PDN nas primeiras 4 semanas de tratamento do primeiro episódio de SN (após estabelecer remissão por mais de 3 dias) reduziu o risco de primeira recidiva nos primeiros 6 meses (RR 0,33, IC 95% 0,13–0,83), mas não houve diferença aos 12 meses (RR 0,72, IC 95% 0,46–1,13) [58]. Existem ERCs em crianças, em andamento, que estudam os benefícios da adição de micofenolato de mofetil (MMF) [59] ou levamisole (LEV) [60] à PDN durante o episódio inicial de SN, assim que as crianças entram em remissão, porém, não há resultados publicados para informar a diretriz. Além disso, uma porcentagem significativa de crianças com SNSE são recidivantes infrequentes e nunca exigirão um agente poupador de esteroides. Portanto, devido aos potenciais efeitos colaterais desnecessários e aumento de custo, a terapia inicial combinando esteróides e um agente poupador de esteroides, não pode ser recomendado atualmente.

### **Tipo de agente esteroide para induzir remissão/manutenção da remissão em crianças com SNSE**

Recomendamos o uso de prednisona e prednisolona de forma intercambiável e na mesma dose, tanto na apresentação inicial quanto na recidiva (grau B, recomendação moderada).

**Evidência e fundamentação** Para o manejo da SN da infância, tanto a prednisona quanto a prednisolona têm sido usadas de forma intercambiável e em dose equivalente. A prednisona é um pró-fármaco da prednisolona [61]. A conversão da prednisona em a prednisolona biologicamente ativa ocorre principalmente no fígado. Esta interconversão não é um fator limitante, mesmo em pacientes com função hepática gravemente prejudicada [62, 63]. SN não influencia a conversão de prednisona em prednisolona [64, 65]. SN aguda e o estado hipoalbuminêmico não reduzem a absorção de PDN ou a conversão de prednisona em prednisolona [65, 66]. Na prática clínica, a prednisolona e a prednisona são geralmente administradas por via oral. Prednisolona é palatável e é a escolha preferida para crianças pequenas [67, 68].

**Deflazacorte vs. prednisona/prednisolona:** Deflazacorte é um derivado sintético de oxazolina glicocorticoide de prednisolona. Seis miligramas de Deflazacorte têm aproximadamente a mesma potência anti-inflamatória de 5 mg de prednisolona ou prednisona. Não houve diferença entre Deflazacorte e PDN no número alcançando a remissão no primeiro episódio de SNSE em dois pequenos ERCs [69, 70]. No entanto, menos crianças tiveram recidivas após o tratamento com Deflazacorte em comparação com PDN [69, 71]. Há um relato de toxicidade por necrólise epidérmica em 2 crianças com SN que receberam Deflazacorte [72]. Neste momento, não há dados suficientes para recomendar o uso de Deflazacorte ao invés de PDN no tratamento da SN.

Metilprednisolona intravenosa em doses equivalente a PDN oral (a dose equivalente é de 5 mg para cada 4 mg de metilprednisolona IV) pode ser usada em situações em que o paciente é incapaz de tolerar medicamentos orais ou se a adesão for um problema. Terapia intravenosa

deve ser limitada a curta duração ou com a intenção de voltar à medicação oral o mais precoce possível.

### **Monitoramento durante a fase aguda e acompanhamento**

- Recomendamos educar as famílias para monitorar proteína da urina em casa para permitir a identificação precoce da resposta à PDN e de recidivas (grau X, recomendação moderada).
- Sugerimos usar o teste de coagulação por calor ou ácido sulfosalicílico como métodos alternativos para monitoramento se o teste de fita reagente para proteinúria não estiver disponível (grau C, recomendação fraca).
- Recomendamos monitoramento regular para pacientes com SN durante a fase aguda e durante o acompanhamento, conforme descritos na Tabela 4 (as notas são dadas na tabela).
- Recomendamos considerar biópsia renal em pacientes com SNSE durante o acompanhamento se os achados puderem influenciar a terapia ou esclarecer o prognóstico. Isso inclui pacientes em exposição prolongada ao CNI (> 2 anos), especialmente com altas doses e/ou com sinais de toxicidade por inibidores da calcineurina (ICN), como redução inexplicável da eGFR (recomendação moderada de grau B).

**Evidência e fundamentação** Monitoramento da atividade da doença e de complicações potenciais é obrigatória para o manejo adequado das recidivas e prevenção de complicações, incluindo toxicidade da droga, conforme indicado na Tabela 4. SNRE secundário deve ser encaminhado para investigação diagnóstica adicional, conforme recomendado anteriormente [19].

A base da vigilância da doença reside no monitoramento domiciliar, geralmente por *dipstick* urinário. Em caso de indisponibilidade de fitas, pode-se utilizar o teste de coagulação pelo calor ou o teste semiquantitativo com ácido sulfosalicílico para detectar proteína na urina [73-76]. Detalhes da performance do teste de coagulação pelo calor estão disponíveis em material suplementar.

A principal razão para a vigilância clínica durante o seguimento é avaliar evidências de efeitos adversos da doença e/ou do tratamento. A exposição crônica ao CNI pode resultar em nefrotoxicidade, que está associada à dose e duração do uso do ICN [77]. Portanto, uma biópsia renal pode influenciar a terapia em pacientes com SNSE, ou seja, transição para um regime de tratamento não baseado em regime de tratamento com CNI. Isso inclui pacientes em tratamento com exposição prolongada a ICN (>2 anos), especialmente com altas doses e/ou com sinais de toxicidade por ICN, como diminuição inexplicada em TFGe.

### **Terapia de primeira linha de SNSE recidivante**

Recomendamos que a recidiva do SNSE seja tratada com dose diária única de PDN (2 mg/kg por dia ou 60 mg/m<sup>2</sup> por dia, máximo de 60 mg) até a remissão completa (UPCr ≤ 20 mg/mmol (0,2 mg/mg) ou negativo ou teste *dipstick* com traços em 3 ou mais dias consecutivos) e então reduzir para PDN em dias alternados (1,5 mg/kg por dose ou 40 mg/m<sup>2</sup> por dose, máximo de 40 mg) por 4 semanas (grau B, recomendação moderada).

- Não recomendamos esquema de redução gradual durante a dosagem em dias alternados (grau A, recomendação forte).

**Evidência e fundamentação** Crianças com recidivas não complicadas e pouco frequentes são tratadas com PDN diária, 60 mg/m<sup>2</sup> até remissão completa seguida de conversão para uma dose de redução (40 mg/m<sup>2</sup> por dose) em dias alternados por 4 semanas [78] (ver Tabela Suplementar S3.3). Um único ERC avaliou que reduzir a duração da terapia de recidiva, após remissão, de dias alternados para até 2 semanas de PDN não é inferior à duração padrão de 4 semanas [79]. O tempo para a primeira recidiva, desenvolvimento de SNRF ou SNDE, e efeitos adversos foram semelhantes em ambos os grupos. A dose cumulativa de PDN foi menor no grupo de curta duração. A não inferioridade não pode ser comprovada com esta análise. Um outro ERC avaliou a extensão do período de tratamento em dias alternados de 36 a 72 dias em crianças com SNRF/SNDE, com uma dose cumulativa comparável de PDN em ambos os grupos [80]. A proporção de crianças com recidiva dentro de 6 meses não foi diferente entre os braços do estudo (58% de longa duração vs. 42% de curta duração, p=0,26). Um estudo adicional comparando um período de 2 semanas e 6 semanas de PDN em dias alternados com diferentes doses cumulativas de PDN está em andamento [81] (Tabela Suplementar S3.3). Conforme apresentado na Seção Supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, abaixo, o risco de supressão adrenal após o uso limitado de PDN conforme prescrito para SNSE recidivante é muito pequeno e não justifica a redução gradual do PDN seguindo o regime recomendado de tratamento padrão de recidiva.

#### **Tabela 4**

##### **Tratamento diário com PDN no início de infecção para prevenir recaída**

Não recomendamos o uso rotineiro de curso curto de baixa dose diária de PDN no início de um quadro de infecção de vias aéreas superiores (IVAS) para prevenção de recaídas (grau B, recomendação moderada).

- Sugerimos considerar um curso curto de baixa dose diária de PDN no início de uma IVAS em crianças que já estão tomando dose baixa de PDN em dias alternados e tem um histórico de repetidas recaídas associadas à infecção (grau D, fraco recomendação).

**Evidência e fundamentação** O estudo randomizado controlado PREDNOS 2 [82], foi adequadamente dimensionado, é generalizável para toda a população com SNSE, e tem baixo risco de viés, avaliou 271 crianças com SN e IVAS. O estudo não encontrou nenhum benefício na administração de cinco dias de dose baixa de PDN (15 mg por m<sup>2</sup> ASC ou 0,5 mg/kg) no início da IVAS, na prevenção de recaídas. O achado foi consistente entre os subgrupos de crianças que receberam PDN em dias alternados ou crianças recebendo PDN em dias alternados e outros agentes imunossupressores, embora o estudo tenha sido desenvolvido apenas para análise de todo o grupo. Em contraste, quatro ERCs menores [83-86], incluindo entre 36 e 89 pacientes, relataram que o uso de doses baixas diárias de PDN no início de uma IVAS reduziu o número de crianças com recaída subsequente. Todos esses quatro estudos apresentaram alto risco de viés para um ou mais dos atributos do estudo e foram conduzidos em diferentes regiões geográficas em comparação com o estudo de baixo risco de viés. ERCs mal desenhados com maior risco de viés são mais propensos a superestimar a eficácia de um tratamento devido à confusão e/ou seleção ou subnotificação de resultados em grupos de tratamento [87, 88]. O risco inicial de uma IVAS desencadear uma recidiva determina o número necessário para tratar para prevenir uma recaída com a intervenção. Na maioria dos estudos aqui considerados [83-86] e em um estudo demográfico [89], o risco é de aproximadamente 50%, mas foi muito menor (20%) no PREDNOS2. No geral, não há evidências suficientes para recomendar o uso rotineiro de um curso curto de PDN diária de baixa dose no início de uma IVAS para prevenção de recaídas. No entanto,

tal abordagem pode ser considerada em crianças que já estão tomando baixa dose de PDN em dias alternados e com maior risco de IVAS desencadeando a recaída. Uma análise de custo-efetividade do PREDNOS 2 mostrou que administrar PDN oral diária é dominante em termos econômicos de saúde [90]. Isso foi devido a um pequeno benefício no custo impulsionado em grande parte pelo baixo custo do PDN e redução da qualidade de vida relacionada com a saúde associada a uma recaída para o pequeno (mas clinicamente não significativo) número adicional de crianças que recaíram no braço placebo [90]. (Informações adicionais são fornecidas na Tabela Suplementar S5).

### **SNSE recidivante: tratamento de segunda linha**

#### **Abordagem ideal para crianças com SNRF e SNDE**

- Recomendamos tratamento de manutenção (ver Tabela 5) em todos os pacientes com SNRF ou SNDE (grau B, recomendação moderada).
- Em pacientes com SNRF, recomendamos a introdução de um agente poupador de esteroides conforme detalhado abaixo ou PDN de manutenção de baixa dose administrado em dias alternados ou dose única diária (grau A, recomendação forte).
- Recomendamos a introdução de um agente poupador de esteroides em crianças:
  - que não estão sendo controladas com terapia, ou
  - que sofrem uma recaída complicada, ou
  - com SNDE (grau B, recomendação forte)
    - Recomendamos que a seleção do agente poupador de esteroide seja feito em conjunto com pacientes ou responsáveis para escolher o medicamento mais adequado para cada indivíduo de acordo com seus valores e preferências. Isso requer não apenas informações sobre a eficácia desses medicamentos, mas também a apresentação de possíveis efeitos colaterais listados na Tabela 5 (grau X, recomendação forte).
    - Recomendamos a introdução de um dos seguintes agentes poupadores de esteroides (ordem alfabética): inibidores de calcineurina (INCs), ciclofosfamida (CYC), levamisol (LEV) e micofenolato de mofetil (MMF)/micofenólico sódico (MPS) (grau A, recomendação forte).
    - Recomendamos o uso de RTX como um agente poupador de esteroides em crianças com SNRF ou SNDE que não estejam controladas em terapia após um curso de tratamento com pelo menos um outro agente poupador de esteroides em dose adequada, especialmente em caso de não adesão (grau B, recomendação moderada).
    - Recomendamos mudar para um agente poupador de esteróides diferente quando um paciente não conseguir o controle com o agente inicial (grau X, recomendação forte).
    - Recomendamos considerar a redução gradual e a descontinuação de tratamento de manutenção com PDN, LEV, MMF/MPS, ou um INC em todas

as crianças em remissão sustentada por pelo menos 12 meses (grau X, recomendação moderada).

**Evidência e justificativa** O SNSE é uma doença de recidivas e remissões. Crianças com recidivas frequentes, que requerem cursos frequentes de PDN oral, particularmente na presença de comorbidades, podem desenvolver toxicidade por esteroides (Tabela 5). Em crianças com SNRF ou SNDE, é necessário equilibrar riscos e benefícios da intervenção em uma base individual. O objetivo é manter cada paciente controlado com terapia com efeitos adversos mínimos. Em alguns centros, a abordagem inicial em crianças com SNRF é manutenção de baixa dose de PDN oral, enquanto em outros centros um agente poupador de esteróides é imediatamente adicionado.

## TABELA 5

### Baixa dose de manutenção de PDN

O uso de baixa dose de PDN em crianças com SNRF para manter a remissão baseia-se principalmente em 2 estudos pequenos de braços únicos históricos, não controlados com dias alternados [91] ou dosagem diária [92]. A dosagem em dias alternados tem sido mais amplamente adotada, embora isso não seja baseado em evidências. Um único ERC aberto [93] envolvendo 61 pacientes com SNRF descobriu que doses baixas diárias (0,25 mg/kg) em comparação com PDN em dias alternados (0,5 mg/kg) reduziu o risco de recidiva durante 12 meses de acompanhamento (0,55 recaídas/pessoa-ano em comparação com 1,94 recaídas/pessoa-ano) e reduziu em um ano de exposição a PDN ( $0,27 \pm 0,07$  versus  $0,39 \pm 0,19$  mg/kg/dia) sem diferenças nos efeitos adversos. Houve evidência clínica de toxicidade reduzida de glicocorticoides com esquema de administração diária. O uso preferencial de baixa dose de PDN diária ou alternada para prevenção de recaída em SNRF requer estudo adicional. A transição para agentes poupadores de esteroides é recomendada em pacientes não controlados pela terapia, conforme definido na Tabela 1.

### Agentes poupadores de esteroides

Agentes poupadores de esteroides usados em crianças com SNSE incluem ICNs (ciclosporina A (CsA), tacrolimo (TAC), ciclofosfamida (CYC), moduladores (levamisole (LEV), agentes antiproliferativos (micofenolato de mofetil (MMF)/micofenólico sódico (MPS)) e anticorpos monoclonais anti-CD20, principalmente rituximabe (RTX). Não há evidências suficientes para estabelecer a melhor opção inicial e a sequência ótima de agentes do menos para o mais eficaz ou do menos para o mais tóxico. A escolha do agente deve ser baseada nas preferências da família e do médico e no perfil de risco para complicações associadas aos agentes. Os fatores a serem considerados incluem o tipo de doença/gravidade, idade - incluindo início da puberdade, adesão potencial, perfil de efeitos colaterais, comorbidades, custo e disponibilidade. Nas seções a seguir, discutimos os prós e contras de cada agente disponível e fornecemos um roteiro, baseado em evidências disponíveis, de escolhas razoáveis com base nas características

clínicas de cada paciente com SNSE. Em relação a mudar de um agente poupador de esteróides para outro, as mesmas considerações se aplicam. Além disso, adicionamos a definição de “controlado na terapia” para fornecer um prazo para esta decisão.

Na Tabela 5, fornecemos dose, monitoramento, efeitos adversos, e considerações sobre o custo de agentes terapêuticos que são atualmente usados para pacientes recidivantes de SNSE. Na Tabela Suplementar S6, fornecemos evidências baseadas no GRADE, dados os ERCs disponíveis (Tabela Suplementar S7), sobre os diferentes agentes terapêuticos poupadores de esteroides. Uma visão geral dos últimos estudos observacionais sobre agentes terapêuticos poupadores de esteroides é apresentada na Tabela Suplementar S8.

### **Inibidores de calcineurina**

- Ao usar ICNs, recomendamos o monitoramento terapêutico da droga para garantir a dosagem ideal (veja abaixo) (grau B, recomendação moderada).
- Ao usar ciclosporina A (CsA), recomendamos uma dose inicial de 3–5 mg/kg/dia (dose máxima de 250 mg) dividido em 2 doses (a cada 12 h) para atingir o nível sérico mínimo de 60–100 ng/mL ou níveis 2 h pós-dose de 300–550 ng/mL (grau B, recomendação moderada).
- Ao usar tacrolimo (TAC), recomendamos uma dose inicial de 0,1–0,2 mg/kg/dia (dose máxima de 10 mg) em 2 doses (a cada 12 h) para atingir níveis sanguíneos mínimos de 3–7 ng/mL (grau C, recomendação moderada).
- Recomendamos que a menor dose efetiva de INC seja administrada para manter os pacientes controlados com a terapia (nota X, recomendação forte).
- Recomendamos evitar o uso prolongado de ICNs por mais do que um total de 2–3 anos (grau B, recomendação moderada).
- Se os ICNs tiverem que ser continuados, recomendamos que uma biópsia renal seja considerada após 2 a 3 anos para excluir toxicidade (grau B, recomendação moderada).

**Evidência e fundamentação - Evidência para a eficácia de INCs em SNSE** CNIs têm sido usados para tratar SNSE recidivante por quase 30 anos [94-98]. Devido à falta de efeitos colaterais cosméticos, TAC pode ser preferido a CsA. Uma revisão sistemática Cochrane não identificou nenhum ERC comparando CsA com TAC em crianças com SNSE [12]. No Japão, um ERC comparando TAC e CsA está em andamento (jRCTs031180132, UMIN000004204).

**Ciclosporina A** INCs são eficazes na manutenção da remissão em crianças com SNRF e SNDE. Um único ERC realizado no Japão e incluindo 108 crianças com SNRF/SNDE demonstrou que a CsA em comparação com o placebo reduziu o risco de recidiva (taxa de taxa de recaída 0,55 (95% CI 0,37–0,82)) [99]. Estudos observacionais também demonstraram redução das taxas de recidivas com CsA em comparação com PDN [95, 100–105]. No entanto, muitos pacientes sofrem recidivas quando a CsA é interrompida [101-104, 106]. Ishikura et relataram que 84,7% dos pacientes tiveram uma recidiva dentro de 2 anos após a conclusão da terapia de 2 anos com

CsA e 59,2% dos pacientes tiveram regressão para SNRF [106]. Existem pequenos ERCS comparando agente alquilantes ou MMF com CsA. Em comparação com agentes alquilantes, o número de pacientes com recidivas até o final da terapia (6–9 meses) em CsA pode não diferir (2 estudos, 95 crianças: RR 0,91, IC 95% 0,55 a 1,48). No entanto, após a interrupção desses medicamentos e porque o efeito dos agentes alquilantes, mas não da CsA, é prolongado após a interrupção, menos crianças apresentarão recidiva após receber agentes alquilantes em comparação apenas com CsA (risco de recaída em 12–24 meses; 2 estudos, 95 crianças: RR 0,51, IC 95% 0,35 a 0,74) [12].

Os resultados de dois pequenos ERCS sugerem que o número de pacientes que recidivaram em 12 meses com utilização de MMF e CsA poderia não diferir (2 estudos, 82 crianças: RR 1,90, IC 95% 0,66 a 5,46), mas há uma imprecisão considerável nesses achados. A adição de um terceiro estudo à meta-análise indicou que a taxa de recidiva/ano pode ser maior com MMF do que com CsA (diferença média de 0,83 (95% CI 0,33 a 1,33) [12].

Nos ERCS, o MMF demonstra menor probabilidade de causar hipertricose e hipertrofia gengival em comparação com a CsA [12, 107–109], diferenças em outros efeitos adversos (hipertensão, função renal prejudicada e infecções) não foram identificadas. Três grandes estudos observacionais [14, 110, 111] encontraram maior eficácia na manutenção da remissão com INCs em comparação com MMF. No entanto, os efeitos adversos foram mais comuns com INCs.

**Tacrolimo** O uso de TAC no SSSE é baseado na eficácia da CsA na SSNSE [95], nos resultados de estudos observacionais [14, 97, 110] e na eficácia do TAC no transplante renal pediátrico.

**Ciclosporina A versus tacrolimo:** Não há ERCS que comparem TAC com CsA. Um estudo de TAC versus CsA para SNRF em crianças está sendo conduzido no Japão (jRCTs031180132 UMIN000004204). Apenas pequenas séries de casos estão disponíveis [98, 112–114]. A substituição da CsA pelo TAC so apresenta eficácia na redução de efeitos colaterais cosméticos, mas demanda cautela para o potencial aparecimento de diabetes mellitus [114].

**Monitoramento de INCs** Os pacientes devem ser monitorados quanto a efeitos colaterais, conforme indicado nas Tabelas 4 e 5. As indicações de monitoramento de medicamentos terapêuticos são fornecidas abaixo

**Ciclosporina A: perfil de toxicidade** A nefrotoxicidade é o efeito colateral mais problemático da CsA, e seu risco aumenta após o uso por > 2 anos [115, 116]. A nefrotoxicidade crônica induzida por CsA não pode ser diagnosticada com base apenas em exame de urina ou exames de sangue. É aconselhável evitar o uso prolongado de CsA e considerar sua suspensão ou realizar biópsia renal após 2 a 3 anos para evitar/detectar toxicidade. No entanto, não há evidências definitivas que suportem a necessidade de biópsia renal em SNSE tratados com INCs. Estudos

clínicos recentes com CsA microemulsionada [100, 117] demonstraram uma menor incidência de nefrotoxicidade.

Efeitos colaterais cosméticos, como hipertricose e hiperplasia gengival, são comuns com CsA [100-105]. Infecções, hipertensão e síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES) também são complicações conhecidas da terapia com CsA [100–105, 118].

**Tacrolimo: perfil de toxicidade** Entre os efeitos colaterais do TAC, ressalta-se o desenvolvimento de diabetes mellitus. É necessário cuidado especial quando o TAC é usado em pacientes com histórico familiar de diabetes mellitus ou se fatores de risco para redução da tolerância à glicose (por exemplo, obesidade) estiverem presentes [119]. Há também relatos de fibrose intersticial, assim como acontece na CsA. Um relato descreveu uma associação significativa entre níveis de TAC no “vale” mais altos e fibrose intersticial renal [112].

**Ciclosporina A: monitoramento terapêutico do medicamento** A dose de CsA deve ser ajustada com monitoramento do medicamento com base em ensaios validados por espectrometria de massa em tandem. De acordo com um ERC prospectivo multicêntrico de Sandimmun® realizado no Japão em 44 crianças com SNRF, a remissão sustentada foi significativamente maior no grupo de dose ajustada (inicialmente a dose foi ajustada para manter os níveis sanguíneos no “vale” entre 80–100 ng/mL nos primeiros 6 meses e, em seguida, entre 60–80 ng/mL nos 18 meses seguintes) em comparação com o grupo de dose fixa de 2,5 mg/kg (inicialmente a dose foi ajustada para manter os níveis sanguíneos no “vale” entre 80–100 ng/mL nos primeiros 6 meses, com fixação posterior na dose de 2,5 mg/kg nos próximos 18 meses) (50 vs. 15%;  $p < 0,01$ ) [95]. Um estudo observacional multicêntrico avaliou o Neoral® [101], uma preparação microemulsionada de CsA, em 62 crianças com SNRF, com ajuste da dose usando os mesmos níveis “vale”-alvo mencionados acima. Neste estudo a CsA microemulsificada foi eficaz e segura (taxa de sobrevida livre de recidiva no mês 24, 58%; incidência de nefrotoxicidade, 8,6%), semelhante à CsA convencional [100].

A AUC<sub>0-4</sub> (área sob a curva de concentração em relação ao tempo) de CsA é melhor prevista por C<sub>2</sub> (concentração sanguínea de CsA 2 h após a dose) em pacientes com transplante renal [120]. Achados semelhantes foram relatados em crianças com SN [121]. Um ERC multicêntrico, prospectivo, no Japão em 93 crianças com SNRF comparou dois níveis alvo diferentes de C<sub>2</sub>: um grupo C<sub>2</sub> mais alto (alvo C<sub>2</sub> 600–700 ng/mL nos primeiros 6 meses, seguido por 450–550 ng/mL para nos próximos 18 meses) e um grupo C<sub>2</sub> mais baixo (alvo C<sub>2</sub> 450–550 ng/mL nos primeiros 6 meses, seguido por 300–400 ng/mL nos próximos 18 meses) [94]. Aos 24 meses, a taxa de recaída foi significativamente menor no grupo C<sub>2</sub> superior do que no grupo C<sub>2</sub> inferior (0,41 vs. 0,95 vezes/pessoa-ano; taxa de risco, 0,43; intervalo de confiança de 95%, 0,19 a 0,84;  $p < 0,05$ ). A taxa e a gravidade dos eventos adversos foram semelhantes em ambos os grupos de tratamento [94].

A absorção de CsA por via oral, após a administração pré-refeição (15 a 30 minutos antes de uma refeição) é maior do que a administração pós-refeição, portanto, pode ser preferível administrar CsA antes das refeições. A principal prioridade é oferecê-la de maneira consistente. O uso concomitante com outras drogas requer atenção, pois os antimicrobianos macrolídeos e muitas outras drogas podem afetar o metabolismo. O suco de “grapefruit” (toranja) deve ser evitado, pois inibe o metabolismo da CsA causando aumento das concentrações sanguíneas da droga.

**Tacrolimo: monitorização terapêutica do fármaco** O tacrolimo requer ajuste da dosagem através da monitorização da concentração sanguínea. No entanto, a dosagem segura e eficaz e o modo de administração do TAC ainda não foram estabelecidos em crianças com SNSE. A dosagem sugerida e os níveis sanguíneos são **extrapolados a partir de dados de receptores de transplante renal.**

**Considerações gerais de benefício/risco do uso de INCs** A CsA é muito eficaz no tratamento de SNRF/SNDE e permite a redução gradual e descontinuação de esteroides na maioria dos pacientes [95, 100–105]. A limitação da terapia com CsA é que muitos pacientes apresentam recaída após a suspensão da terapia com CsA (dependência de CsA) [101–104, 106]. Além disso, os INCs têm uma variedade de efeitos colaterais, incluindo nefrotoxicidade. Em comparação com CsA, TAC apresenta menos efeitos colaterais cosméticos

**Redução gradual e descontinuação de INCs** Se uma criança permanecer em remissão sustentada por pelo menos 12–24 meses, sem esteroides, a descontinuação de INCs deve ser considerada para evitar nefrotoxicidade [115, 116]. Pode ser preferível reduzir a dose de CNI para zero ao longo de cerca de 3 meses, em vez de interrompê-la abruptamente, porque no caso de reaparecimento de proteinúria durante a redução, o restabelecimento da dose inicial de INC pode ser suficiente para evitar uma recaída e um curso de PDN oral, ao mesmo tempo que caracteriza a necessidade do paciente quanto à terapia de manutenção.

### **Ciclofosfamida**

- Ao usar ciclofosfamida (CYC):
- Recomendamos iniciar quando o paciente estiver em remissão induzida por esteroides e usar um único curso de 2 mg/kg por dia (dose máxima de 150 mg) administrado por via oral por 12 semanas (grau B, recomendação moderada). ou ,um curso único de 3 mg/kg por dia (dose máxima de 150 mg) por 8 semanas administrado por via oral (grau B, recomendação moderada).
- Recomendamos que a dose cumulativa máxima de CYC não exceda 168 mg/kg (grau C, recomendação moderada).

- Recomendamos que, se a adesão for incerta, um ciclo único mensal de CYC intravenoso (500 mg/m<sup>2</sup> por dose (dose única máxima de 1 g) × 6 meses) pode ser administrado (grau B, recomendação moderada).
- Sugerimos administrar CYC em combinação com PDN oral em dias alternados começando com uma dose de 40 mg/m<sup>2</sup> (1,5 mg/kg) e reduzindo para 10 mg/m<sup>2</sup> (0,3 mg/kg) ao longo do tratamento (grau D, recomendação fraca).
- Recomendamos monitoramento de neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos < 1.500/μL) com hemograma completo a cada 2 semanas (grau D, recomendação fraca) e interrupção da CYC se a criança desenvolver leucopenia (< 4.000/μL) ou neutropenia (< 1.500/μL) ou trombocitopenia significativa (< 50.000/μL) (grau X, recomendação forte) com reintrodução após a recuperação das contagens de células sanguíneas utilizando uma dose menor (grau X, recomendação forte).
- Recomendamos manter uma alta ingestão de líquidos durante o tratamento para garantir um alto débito urinário (grau C, recomendação moderada).

**Evidência e justificativa – Eficácia da CYC** Uma meta-análise de 4 ERCs com 161 participantes [12] comparando CYC com PDN ou placebo mostrou uma redução no número de recaídas em 6 a 12 meses (4 estudos, 161 crianças; RR 0,47 [95 % CI 0,34, 0,66]) [12]. Quando a adesão ao tratamento for um problema, um único curso de infusões endovenosas mensais de CYC de 500 mg/m<sup>2</sup> por dose (dose única máxima de 1 g) × 6 meses pode ser administrado [122, 123].

Uma revisão de 38 ERCs e estudos observacionais publicados entre 1960 e 2000, avaliando agentes alquilantes (CYC e clorambucil) [13] incluindo 1.504 pacientes e 1.573 cursos, indicou taxas de remissão sustentada de 72% após 2 anos e 36% após 5 anos para SNRF; as taxas foram de 40% e 24%, para SNDE, respectivamente. A manutenção da remissão sustentada diminuiu com o tempo, ou seja, 44-57% em 1 ano, 28-42% em 2 anos, 13-31% em 5 anos [124-128]. O efeito pode ser menor em crianças com menos de 3–5,5 anos de idade [125, 127, 129].

Em comparação com cursos de CsA por 6-12 meses (dois ERCs), a porcentagem real de remissão sustentada em 2 anos para agentes alquilantes foi maior, indicando que o efeito dos agentes alquilantes durou mais do que CsA após a suspensão da terapia [12]. Um ensaio comparativo não randomizado ([130], n = 46) sugere que o RTX não é inferior ao CYC na manutenção da remissão ao longo de 1 ano.

O tratamento com ciclofosfamida deve ser iniciado após o paciente ter atingido a remissão e ter sido tratado com a dose recomendada de PDN para recaída. A literatura publicada que examina o uso de CYC não aborda diretamente se a co-intervenção com PDN é necessária para redução de recaídas ou do risco de efeitos adversos. Descrições de continuação de PDN ou administração concomitante de PDN e CYC variam amplamente na literatura. As variações encontradas vão de PDN 10–40 mg/m<sup>2</sup> diariamente ou em dias alternados, a 60 mg/m<sup>2</sup> em dias alternados. A

redução gradual no final do tratamento também se mostra altamente variável [13, 96, 124, 131]. Devido à variação substancial na prática, administrar CYC em combinação com PDN oral em dias alternados, começando com uma dose de 40 mg/m<sup>2</sup> (1,5 mg/kg) e reduzindo para 10 mg/m<sup>2</sup> (0,3 mg/kg) ao longo da duração de tratamento foi considerada uma prática razoável pelo comitê de diretrizes. PDN oral em dias alternados pode ajudar na redução do risco de neutropenia na fase inicial da introdução de CYC.

**Perfil de toxicidade** Leucopenia ocorreu em 32,4% dos pacientes em tratamento com CYC e foi mais comum com CYC isolada do que com protocolos de CYC em associação com PDN (22/38 vs. 8/52) [13]. A metanálise de Latta et al relatou alopecia reversível em 17,8%, infecções em 1,5%, cistite hemorrágica em 2,2% e malignidade em 0,2%. No entanto, a dose cumulativa empregada em muitos dos estudos incluídos foi maior do que as recomendações atuais [13]. Estudos utilizando doses cumulativas mais baixas [124, 132] relatam leucopenia transitória (7 a 23%) como o principal efeito adverso, com ocorrência de alopecia transitória e cistite hemorrágica em ≤ 1%. No entanto, faltam estudos de acompanhamento de longo prazo em pacientes tratados com essas doses mais baixas.

A incidência de disfunção gonadal (amenorreia e menopausa prematura em mulheres e infertilidade em homens e mulheres) depende da idade, sexo e dose cumulativa de CYC, independentemente de como a medicação é administrada [133-135]. Dados compilados de 8 estudos em 119 pacientes do sexo masculino [13] demonstraram um forte risco dose- dependente para infertilidade (consulte a Tabela Suplementar S9).

*Mulheres:* A CYC pode induzir depleção de folículos ovarianos e encolhimento e fibrose dos ovários. As mulheres tratadas antes dos 25 anos têm menor risco de infertilidade do que aquelas tratadas após os 30 anos [136]. A CYC está associada a malformações congênitas (ou fetais) e deve ser evitada durante as primeiras 10 semanas de gestação.

*Meninas e mulheres mais jovens* têm menor probabilidade de apresentar falência ovariana com exposição à CYC, pois possuem maior reserva ovariana. Assim, parece improvável que mulheres com menos de 20 anos sofram de falência ovariana com um curso inicial de CYC (0 a 4%), enquanto o risco é significativo em mulheres com mais de 30 (23 a 54%) e > 40 (75%) [133, 137].

*Homens:* A CYC causa uma diminuição na contagem de espermatozoides e com doses e duração de tratamento maiores pode levar a azoospermia irreversível. A gravidade e o risco de toxicidade gonadal devido à CYC dependem da atividade gonadal no momento do tratamento (pré-púberes vs. homens sexualmente maduros) e da dose cumulativa total. Lesões testiculares ocorrem em meninos e homens após 7 a 9 g de CYC; a recuperação é documentada em alguns pacientes [134]. Lentz et al. relataram ausência de risco aumentado de lesão gonadal em doses

totais abaixo de 168 mg/kg [138]. Os pacientes devem ser monitorados quanto a efeitos colaterais conforme indicado nas Tabelas 4 e 5.

**Balanco de riscos e benefícios:** Os agentes alquilantes, em particular a CYC, têm sido usados na SN pediátrica há mais de 5 décadas. Considerando que outros agentes alquilantes, ou seja, clorambucil, atualmente são raramente usados para crianças com SNSE e mostraram um perfil de segurança pior em comparação com a CYC [13], este documento enfoca a CYC. A CYC é relativamente barata, seus requisitos de monitoramento envolvem testes -padrão relativamente baratos e prontamente disponíveis. Em comparação com agentes como LEV, MMF e CNI, o CYC é administrada em um curso de curto prazo com efeito sustentado após a descontinuação. Assim, o monitoramento de segurança é necessário por um período mais curto. O risco de toxicidade gonadal é reduzido com a restrição apropriada da dose cumulativa total. A CYC deve ser utilizada com cautela em homens na pré-puberdade. O risco de cistite hemorrágica é muito baixo com terapia oral na dose recomendada e com manutenção da ingestão de líquidos e da diurese. Leucopenia/neutropenia é o evento adverso esperado mais comum, e o ajuste de dose é um componente de todos os protocolos. É importante observar que o uso de CYC requer tratamento adicional com PDN oral, o que pode promover toxicidade adicional aos esteróides. Em suma, os riscos potenciais do CYC podem favorecer o uso de outros agentes poupadores de esteroides, se disponíveis.

### **Levamisol**

- Recomendamos levamisol na dose de 2–2,5 mg/kg administrado em dias alternados (com dose máxima de 150 mg) após a remissão ser alcançada com PDN na dose recomendada (grau B, recomendação moderada).
- Recomendamos a dosagem de ANCA ao início da terapia, se disponível, com reavaliação a cada 6–12 meses durante a terapia (grau X, recomendação moderada).
- Recomendamos monitorar clinicamente o aparecimento de erupção cutânea e a avaliação de hemograma completo e as transaminases hepáticas a cada 3–4 meses (grau X, recomendação moderada).

**Evidência e justificativa – Evidência de eficácia para levamisol.** Um ERC multicêntrico internacional recente melhorou a qualidade da evidência para a eficácia e segurança do LEV. Gruppen (2018) [139] comparou a terapia LEV com placebo em 99 crianças com SNRF ou SNDE e encontrou uma redução significativa no número de recaídas em 12 meses (RR de recaídas em LEV 0,77, 95% CI 0,61 a 0,97) [12]. Assim, 26% das crianças no grupo LEV em comparação com 6% no grupo placebo permaneceram em remissão em 12 meses. Oito ERCs (474 participantes) combinados em uma meta-análise [12] indicaram um benefício de LEV sobre PDN, placebo ou nenhum tratamento (RR 0,52, IC 95% 0,33 a 0,82).

Pequenos ERCs comparativos entre LEV e CYC [140, 141] não mostraram diferença na eficácia dos dois tratamentos, mas não foram desenhados para mostra-la. Um ERC não encontrou diferença na eficácia entre MMF e LEV, mas os níveis de MMF não foram medidos [142]. Os estudos Gruppen 2018 [139] e Sinha 2019 [142] sugerem que a LEV pode ser mais eficaz na SNRF do que na SNDE. Esses ERCs recentes [139, 142] usaram uma dose de LEV de 2,5 mg/kg/dia alternado, máximo de 150 mg, por 12 meses. A maioria dos outros estudos recentes usou doses de 2 a 3 mg/kg em dias alternados por 6 a 24 meses. Alguns estudos observacionais usaram doses de 2–2,5 mg/kg diariamente por 4–24 meses [143–149] com três estudos [147–149] sugerindo reduções nas taxas de recaída em pacientes que não responderam ao LEV em dias alternados. Esses dados requerem confirmação através de ERCs ainda maiores, desenhados para detectar uma diferença, se houver.

**Perfil de toxicidade:** Os efeitos adversos comuns incluem erupções cutâneas, leucopenia e testes de função hepática anormais. Estes são geralmente transitórios e reversíveis com a descontinuação da terapia. Raramente foram relatados artrite ANCA positiva (2% em Gruppen 2018 [139]), erupção cutânea e outros sintomas de vasculite, que desaparecem com a descontinuação do LEV.

**Balanco de riscos e benefícios:** Embora a maioria dos efeitos adversos seja transitória e reversível com a descontinuação, a principal ameaça emergente é a vasculite ANCA positiva, particularmente com uso prolongado. O monitoramento regular, conforme indicado nas Tabelas 4 e 5, é recomendado com a interrupção da terapia se os títulos de ANCA forem positivos.

**Redução/descontinuação:** Os estudos disponíveis não comentam sobre isso. A descontinuação sem redução gradual deve ser considerada uma vez que o paciente esteja em remissão sustentada e sem esteroides por pelo menos 12 meses.

**Considerações gerais sobre o uso do levamisol:** O LEV é um imunomodulador utilizado há mais de 3 décadas na SN. Seu baixo custo o torna uma opção útil, principalmente em ambientes com poucos recursos. No entanto, não está disponível em alguns países. A ausência de nefrotoxicidade e a facilidade de monitoramento são outras vantagens importantes. Ao introduzir este agente, alguns médicos preferem manter a PDN de baixa dose em dias alternados em dias sem LEV por alguns meses, subsequentemente a PDN oral é reduzida e interrompida, e o paciente permanece apenas com LEV

### **Micofenolato de mofetila/micofenólico sódico**

- Ao usar micofenolato de mofetila MMF, recomendamos uma dose inicial de 1200 mg/m<sup>2</sup> de superfície corpórea (dose máxima de 3000 mg) dividida em duas doses orais a cada 12 h (grau B, recomendação moderada).
- Como alternativa, recomendamos o uso da dose correspondente de micofenolato sódico (MPS), sendo que, 360 mg de MPS correspondem a 500 mg de MMF (grau B, recomendação moderada).

- Sugerimos iniciar a terapia com MMF/MPS enquanto a criança ainda estiver recebendo terapia com esteroides em dias alternados, pois o efeito imunossupressor do MMF/MPS é retardado (grau C, recomendação fraca). Na maioria das crianças, os esteroides em dias alternados podem ser reduzidos e descontinuados em 6 a 12 semanas.
- Recomendamos o uso de monitoramento terapêutico, visando uma área sob a curva de 12 horas de ácido micofenólico (MPA) acima de 50 mg h/L, em pacientes que não estiverem controlados com terapia com MMF apesar do uso da dosagem recomendada (grau B, recomendação moderada).
- Recomendamos que as adolescentes sexualmente ativas recebam MMF/MPS apenas se estiverem usando contracepção adequada (grau X, recomendação forte).

**Evidência e justificativa—Dosagem e monitoramento terapêutico de drogas** A dose padrão para MMF em ERCs é de 1200 mg/m<sup>2</sup>/dia dividida em duas doses a cada 12 h, por via oral, com uma dose diária máxima de 3000 mg. *Quinhentos mg de MMF correspondem a 360 mg de MPS.* Os pacientes podem começar com metade da dose e a dosagem pode ser aumentada após 1 semana, caso não haja efeitos colaterais, por exemplo, leucopenia ou desconforto gastrointestinal.

**Monitoramento de MMF/MPS** Os pacientes devem ser monitorados quanto a efeitos colaterais, conforme indicado nas Tabelas 4 e 5. As indicações de monitoramento de terapêutico são fornecidas abaixo.

**Monitoramento terapêutico:** A avaliação dos níveis no “vale” de ácido micofenólico (MPA) não é recomendada, pois há uma correlação fraca com eficácia e segurança usando medições únicas pré-dose [150, 151]. Uma estratégia de amostragem limitada para avaliar perfis farmacocinéticos foi estabelecida em crianças com SN em remissão, em monoterapia com MMF [152], enquanto tal perfil não está disponível para aqueles sob MPS. Esta avaliação requer três medições de MPA plasmático nos tempos 0 min (antes da administração, C0), 60 min (C1) e 120 min (C2) após a administração e permite uma boa estimativa de MPA-AUC<sub>0-12</sub> usando a fórmula  $eMPA - AUC_{0-12} = 8,70 + 4,63 * C0 + 1,90 * C1 + 1,52 * C2$  [152]. Em crianças com SNRF com MPA AUC<sub>0-12</sub> > 50 mg × h/L estimado através da fórmula  $eMPA - AUC = 7,75 + (6,49 * C0) + (0,76 * C0,5) + (2,43 * C2)$  [108, 153], a eficácia do MMF foi semelhante à da CsA [108]. Esta última fórmula foi originalmente estabelecida em pacientes adultos transplantados cardíacos tratados com CsA concomitante. Recomendamos o uso de monitoramento terapêutico de medicamentos em pacientes não controlados com terapia com MMF, apesar da utilização de dosagem adequada visando  $eMPA - AUC_{0-12} > 50 \text{ mg} \times \text{h/L}$ . Para este propósito, qualquer uma das fórmulas acima mencionadas pode ser empregada [108, 152, 153]. Deve-se notar que os imunoensaios para a determinação dos níveis plasmáticos de MPA medem níveis plasmáticos de MPA 10 a 20% mais altos do que a cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) ou espectrometria de massa (MS) devido à reatividade cruzada com metabólitos de MPA [154, 155].

**Eficácia de MMF/MPS** Nenhum ERC comparou MMF ou MPS com PDN em crianças com SNRF ou SNDE. No entanto, numerosos estudos observacionais [156-160] (Tabela Suplementar S8) relataram que MMF ou MPS são mais eficazes do que PDN, na manutenção da remissão em crianças com SNRF ou SNDE. Esses estudos mostraram redução de aproximadamente 50% na taxa de recaída sob MMF/MPS, permitindo redução na dose ou cessação do PDN. Os estudos não compararam especificamente as eficácias relativas de MMF/MPS em crianças com SNRF ou SNDE.

Quatro ERCs compararam o MMF com outros agentes poupadores de esteroides em SNRF ou SNDE. Três ERCs compararam MMF com CsA em 142 crianças. Dois ERCs [107, 108] combinados em meta-análise não encontraram diferença entre MMF e CsA, no número de crianças com recaída (82 crianças: RR 1,90, IC 95% 0,66 a 5,46) [12]. No entanto, a taxa de recaída/ano foi maior em crianças tratadas com MMF em comparação com CsA (3 estudos, 142 crianças: diferença média 0,83, 95% CI 0,33 a 1,33) quando um terceiro estudo foi incluído [12]. Um ERC comparou o MMF com o LEV e não encontrou diferenças no número de crianças com recaída aos 12 meses entre os tratamentos [142]. Níveis de MPA não foram medidos neste estudo.

Três estudos observacionais envolvendo 312 crianças com SNRF ou SNDE compararam MMF com TAC [14, 110] ou CsA [111]. Os níveis de MPA não foram monitorados nesses estudos. Dois desses estudos [14, 111] encontraram melhor eficácia para manter a remissão com INCs em comparação com MMF, embora os efeitos adversos fossem mais comuns com INCs.

**Perfil de toxicidade:** Os efeitos adversos mais comuns do MMF são dor abdominal, perda de apetite, diarreia e perda de peso. Estes eventos são menos prováveis com utilização de MPS com revestimento entérico. No entanto, alguns indivíduos toleram melhor o MMF do que o MPS. Outros efeitos adversos são leucopenia, anemia e elevação das transaminases hepáticas. Esses efeitos adversos são incomuns e geralmente leves. O monitoramento de efeitos colaterais deve ser feito conforme indicado nas Tabelas 4 e 5. O MMF/MPS é teratogênico nos primeiros meses de gravidez, portanto, contracepção eficaz deve ser usada por todas as adolescentes sexualmente ativas durante o tratamento com MMF/MPS. Nos homens, evidências recentes em pacientes recebendo MMF/MPS após transplante renal e uma grande meta-análise de diferentes drogas [161] indicam que o risco de malformações congênitas é comparável ao da população em geral [162].

**Considerações gerais sobre benefício/risco do uso de MMF/MPS** Existe agora extensa documentação sobre o uso bem-sucedido e seguro de MMF em crianças com SNRF e SNDE, mas os estudos não diferenciaram entre esses grupos. Na prática clínica, o MMF parece ser mais eficaz em crianças com SNRF. Suas vantagens consistem na ausência de nefrotoxicidade e de efeitos colaterais cosméticos relacionados aos INCs.

**Redução gradual e descontinuação do MMF/MPS** Não há estudos sobre a duração do uso do MMF/MPS ou sobre quando descontinuar o MMF/MPS. Se a criança atingir o controle da terapia por pelo menos 12 meses, pode-se considerar a redução gradual do

MMF ao longo de 3 a 6 meses e, em seguida, sua interrupção. Assim como com os INClis, a vantagem da redução gradual em relação à interrupção abrupta é que, em caso de proteinúria, o restabelecimento do MMF na dose inicial pode ser suficiente para evitar uma recaída, ao mesmo tempo em que estabelece que a criança ainda necessita de tratamento de manutenção. O uso de períodos mais prolongados pode ser considerado, especialmente na idade peri-púbere ou na presença de toxicidade grave prévia por esteroides.

### **Rituximabe (RTX)**

- Recomendamos o uso de RTX como um agente poupador de esteroides em crianças com SNRF ou SNDE que não atingiram controle após um curso de tratamento, com pelo menos um outro agente poupador de esteroides em dose adequada, especialmente em caso de não adesão (grau B, recomendação moderada). Isso é especialmente preferível, tanto em termos de segurança quanto de eficácia, acima da idade de 7 a 9 anos (grau C, recomendação fraca).
- Ao utilizar RTX, recomendamos uma dosagem de 375 mg/m<sup>2</sup> para cada infusão, variando de 1 a 4 infusões (dose única máxima de 1000 mg) preferencialmente quando o paciente estiver em remissão (grau C, recomendação moderada).
- Recomendamos monitorar as contagens totais de células B CD19(+) no início e após o tratamento com RTX, 7 dias após a infusão para garantir a depleção adequada de células B indicada por uma contagem absoluta de células CD19 < 5 células/mm<sup>3</sup> ou < 1% do total de linfócitos (grau B, recomendação forte).
- Recomendamos monitorar os níveis de IgG no início e periodicamente após o tratamento com RTX para detectar hipogamaglobulinemia (IgG abaixo da faixa normal relacionada à idade) (grau B, forte recomendação).
- Recomendamos pré-medicação com paracetamol/acetaminofeno, anti-histamínicos e/ou esteróides (grau B, recomendação moderada).
- Após a(s) infusão(ões) de RTX, recomendamos reduzir gradualmente a PDN oral e outros agentes poupadores de esteroides dentro de 2 a 3 meses (grau B, recomendação forte).

**Evidência e justificativa:** Em termos de regime de dosagem, o curso original de RTX utilizado para pacientes com linfoma exigia 375 mg/m<sup>2</sup> administrados como uma infusão IV semanal em 4 doses. Os protocolos RTX utilizados nos ERCs disponíveis e estudos observacionais em crianças com SNRF/SNDE empregaram 1, 2, 4 ou 7 infusões. Além da variabilidade no número de infusões de RTX, houve variação na dosagem de RTX, de 375 a 1500 mg/m<sup>2</sup> por tratamento, embora a maioria dos estudos tenha utilizado 375 mg/m<sup>2</sup>. A dose de 750 mg/m<sup>2</sup> não foi associada a melhor taxa de resposta do que 375 mg/m<sup>2</sup>; no entanto, uma dose mais baixa de RTX (100 mg/m<sup>2</sup>) foi associada ao risco de

recaída precoce (revisado em [163] e em [164]). Em termos de número de infusões por curso de tratamento com RTX, o uso de uma única infusão em dose padrão seguida de monitoramento de células CD19 (+) em 7 dias é derivado de estudos realizados em adultos com vasculite renal associada a ANCA e nefropatia membranosa. Se 7 dias após a infusão, a porcentagem de células B totais for < 1% do total de linfócitos, considera-se a depleção de células B adequada [165]. A reconstituição de células B é definida quando as contagens totais de células B são > 5/mm<sup>3</sup> em número absoluto [166].

**Eficácia do RTX** Durante a última década, vários ERCs demonstraram que o RTX é razoavelmente seguro a curto prazo e relativamente eficaz, quando comparado a outros imunossuppressores, como tratamento poupador de esteroides. No entanto, os estudos diferem em termos de populações, número de doses de RTX, medicamentos adicionais e comparadores. Ao contrário de outros imunossuppressores, a falta de seguimento em longo prazo em pacientes tratados com RTX deve ser considerada no momento da decisão clínica.

Oito ERCs avaliaram a eficácia do RTX em crianças com SNRF ou SNDE. Quatro ERCs avaliaram 1 a 4 doses de RTX em crianças com SNDE e dependência de INC em comparação com placebo [167, 168] ou INCs [169, 170]. Quatro estudos compararam 1 a 2 doses de RTX em crianças com SNRF ou SNDE em baixa dose de PDN em comparação com TAC [171], baixa dose de PDN [172, 173] ou baixa dose de MMF [174]. Uma metanálise mostrou que o número de pacientes com recaída caiu 80% em 6 meses e 50% em 12 meses após o tratamento [12]. Maior duração da remissão foi observada em crianças cujas recaídas foram previamente tratadas apenas com PDN [172, 173]. Além disso, um grande estudo retrospectivo avaliando o uso de RTX em mais de 500 crianças com SNRF / SNDE mostrou que os pacientes tinham 19% mais chances de recidiva para cada agente poupador de esteroides adicional recebido antes do RTX, e que a idade mais jovem na primeira infusão foi associada a recaída [164, 175, 176].

**Perfil de toxicidade:** Os eventos adversos foram geralmente limitados a reações leves à infusão. Não houve aumento de infecções. A neutropenia relacionada ao RTX (NRR) foi bem documentada na literatura, embora o mecanismo exato não seja bem conhecido. Em crianças, a RRN geralmente não está associada a infecções bacterianas ou virais graves e a maioria das infecções relatadas são autolimitadas. A suplementação com fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) pode não ser necessária, especialmente na neutropenia de início tardio, ou seja, neutropenia ocorrendo 4 semanas após a última infusão de RTX [177-179].

Nenhuma morte ou reação adversa grave foi registrada em ERCs sobre o uso de RTX em crianças com SNSE. Embora existam relatos de casos de fibrose pulmonar fatal, colite ulcerativa imunomediada, miocardite fulminante, pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* após o uso de RTX em crianças com SNSE, uma pesquisa retrospectiva de 511 crianças com SNSE e tratadas com RTX [180] identificou apenas duas crianças com complicações graves, mas não fatais (pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, miocardite). No entanto, demonstrou-se redução prolongada e significativa de células B de memória total e de

memória “switch”, juntamente com hipogamaglobulinemia, em pacientes após RTX, particularmente em pacientes jovens com SNSE [181].

**Monitoramento** A exclusão de certas infecções e o monitoramento de efeitos colaterais devem ser feitos conforme indicado nas Tabelas 4 e 5.

**Considerações gerais de risco e benefício** O tratamento com RTX provou ser razoavelmente seguro e eficaz para SNRF e SNDE. Dado seu incerto perfil de segurança em longo prazo, é aconselhável usar o RTX como um agente poupador de esteroides de segunda linha em crianças não controladas com terapia com um agente poupador de esteroides de primeira linha. Como os efeitos colaterais de longo prazo, como hipogamaglobulinemia, parecem ser mais prováveis e a eficácia parece menos convincente em crianças mais novas, o uso de RTX pode ser reservado para crianças mais velhas.

**Tratamento de infusão repetida com RTX** Após o primeiro curso de RTX, diversas abordagens para cursos repetidos foram propostas, com base na recidiva da doença, na reconstituição de células B ou no tempo decorrido desde o tratamento inicial. Faltam evidências para a abordagem mais correta [164]. Com base em uma pesquisa retrospectiva recente, 30 de 346 crianças incluídas toleraram até 7 cursos de infusões de RTX (em geral na dose de 375 mg/m<sup>2</sup>/ciclo) com um perfil de efeitos colaterais aceitável (hipogamaglobulinemia mais comum, seguido por infecções e neutropenia) e boa eficácia [182].

**Redução e interrupção de outros agentes imunossupressores pós-RTX** Desconhece-se até que ponto outros agentes imunossupressores devem ser reduzidos ou descontinuados após a administração de RTX. Na maioria dos estudos, a PDN em doses em dias alternados foi reduzida 2 meses antes que os INCs fossem reduzidos e interrompidos. Se os pacientes estivessem em uso de MMF e mizoribina, esses medicamentos eram descontinuados após a primeira dose de RTX. Um estudo recente [180] demonstrou que a resposta ao tratamento depende tanto da dose de RTX quanto do uso de imunossupressão de manutenção. O estudo documentou que em pacientes complicados de SNRF e SNDE, a administração de “dose baixa”, ou seja, 375 mg/m<sup>2</sup> de RTX e manutenção da imunossupressão, mais frequentemente com MMF, mas em alguns casos com CNI ou PDN oral, foi equivalente em termos de período mediano sem recaída, quando comparada à administração de doses mais altas sem imunossupressão de manutenção, após RTX [180]. Na SNDE, um pequeno estudo de coorte prospectivo observou que a sobrevida livre de recaída por 12 meses após a terapia com RTX foi maior em crianças que receberam MMF do que em crianças que não receberam MMF [183]. Um ERC avaliando o tratamento com MMF pós-RTX em casos “complicados” de SNRF e SNDE mostrou que essa abordagem foi útil na prevenção de recaídas em 80% dos pacientes [166]. Está em andamento um ERC comparando MMF de manutenção com infusões repetidas de RTX em crianças com SNDE (Estudo RITURNS II, NCT03899103). O uso de INCs após infusões de RTX pode ser igualmente útil, mas esta opção não foi formalmente avaliada. Esses dados sugerem que em crianças com SNDE não controladas apenas com RTX, após infusões subsequentes de RTX, a estratégia de manter um agente

poupador de esteroides orais (MMF ou CNI) por pelo menos 6 meses pode promover remissão sustentada.

**Suspensão do RTX** Como ocorre com todos os agentes poupadores de esteroides e ainda mais com o RTX devido ao seu efeito duradouro, uma vez que a criança esteja controlada com a terapia, as infusões de RTX devem ser descontinuadas.

**Outros anticorpos monoclonais anti-CD20** Além do RTX, outros anticorpos monoclonais direcionados às células B ou modulando sua função ou depletando plasmócitos têm sido empregados no tratamento de SNSE

**Ofatumumabe** O ofatumumabe, ao contrário do rituximabe, é um anticorpo monoclonal anti-CD20 totalmente humanizado. Um relato de caso descreveu dois meninos, de 3 e 14 anos, com SNSE persistente, alérgicos ao rituximabe. Ambas as crianças alcançaram uma remissão prolongada superior a 12 meses após a administração de uma dose única de ofatumumabe [184]. No entanto, um ensaio clínico recente comparando RTX e ofatumumabe em 140 crianças randomizadas com SNDE observou que não houve diferença na porcentagem de participantes que recaíram em 12 ou 24 meses [185].

### **Combinação de mais de um agente poupador de esteroides**

- Recomendamos inscrever crianças com SNRF ou SNDE grave que não obtiveram remissão estável ou que apresentam toxicidade significativa associada ao tratamento, apesar da utilização de pelo menos um agente poupador de esteroides, em dose adequada, em um ensaio clínico, se disponível (grau X, recomendação forte).

**Evidência e justificativa** A combinação de diferentes agentes poupadores de esteroides não é suportada por evidências adequadas. Não há RCTs que comparem a combinação de INC mais MMF vs. INC ou MMF isolado. Existe um único estudo observacional envolvendo 130 crianças paquistanesas com SNSE. Destes, 20 tiveram resposta abaixo do ideal para MMF e CsA foi adicionada. Dezenove dos 20 se beneficiaram, mas apenas 4 apresentaram remissão completa e 9 evoluíram dependentes de INC. Em uma publicação retrospectiva sobre o uso de RTX [180], o uso prolongado de MMF ou outros agentes poupadores de esteróides, após um único ciclo de RTX, promoveu uma remissão estável naqueles que receberam RTX em baixa dose (375 mg/m<sup>2</sup> por curso), sem aumento no benefício para aqueles que receberam doses mais altas de RTX (750 mg/m<sup>2</sup> ou superior). Sugerimos que, se as crianças com SNRF ou SNDE forem controladas com terapia com mais de um imunossupressor (ou seja, agente poupador de esteróides mais PDN de manutenção ou INC mais MMF), a descontinuação do agente mais tóxico seja implementada.

### **Outros agentes poupadores de esteroides**

- Recomendamos que mizoribina, azitromicina, azatioprina ou hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) não sejam utilizados para o tratamento de crianças com SNSE (grau B, recomendação moderada).

**Evidência e justificativa:** Um único ERC não encontrou nenhum benefício definitivo da azitromicina em comparação com PDN no episódio inicial de SNSE [57]. ERCs únicos não encontraram benefício de azatioprina, ACTH ou mizoribina em crianças com SNRF ou SNDE [186–188].

## **Medidas adjuntas**

### **Manejo do status volêmico, edema e pressão arterial**

#### **Medidas gerais**

- Recomendamos avaliar o status volêmico de uma criança com quadro nefrótico agudo (grau A, recomendação forte).
- Não recomendamos restrição hídrica de rotina em pacientes com SNSE (grau C, recomendação moderada).
- Sugerimos restrição hídrica em caso de hiponatremia (< 130 meq/L) e/ou edema grave em ambiente hospitalar (grau C, recomendação fraca).
- Recomendamos uma dieta com baixo teor de sal (dose máxima sugerida de 2–3 meq/kg/dia) durante recidivas com edema moderado ou grave e ingestão normal de sal durante a remissão (grau C, recomendação moderada).
- Recomendamos o monitoramento da hipertensão em todas as crianças com SNSE e adesão às diretrizes atuais de hipertensão em crianças com hipertensão persistente confirmada (grau A, recomendação forte).
- Não recomendamos a administração de IECA ou BRA em SNSE para controlar o edema ou a hipertensão na recaída (grau X, recomendação forte).

#### **Em caso de hipovolemia ou IRA**

- Em pacientes com sinais de hipovolemia, recomendamos suspender os diuréticos devido ao risco de trombose, choque hipovolêmico e IRA, e descontinuar IECA ou BRA (grau X, recomendação forte).

- Recomendamos o uso de infusões de albumina a 20% ou 25% em pacientes com sinais de hipovolemia (incluindo oligúria, IRA, tempo de enchimento capilar prolongado, taquicardia e desconforto abdominal) e adição de furosemida (1–2 mg/kg administrado i.v.) no meio e/ou ao final da infusão se a volemia tiver sido restaurada e a produção de urina for insuficiente (grau C, recomendação moderada).
- Nos casos de choque hipovolêmico e/ou hipotensão, sugerimos o uso de albumina 4% ou 5% sem furosemida (grau C, recomendação fraca).
- Em casos de IRA sem hipovolemia, recomendamos o manejo geral da IRA, incluindo administração de fluidos, prevenção de agentes nefrotóxicos e modificação da dosagem da medicação quando apropriado (grau X, recomendação forte) (Fig. 3).

### **Manejo do edema grave**

- Em pacientes com edema grave, recomendamos infusões de albumina de 0,5–1 g/kg de 20% ou 25% de albumina administradas durante um período de 4–6 h e adição de furosemida (1–2 mg/kg administrados i.v. durante 5–30 min), no meio e/ou no final da infusão, na ausência de contração acentuada do volume intravascular e/ou hiponatremia (grau C, recomendação moderada).
- Recomendamos o uso cuidadoso de infusões de albumina especialmente em pacientes hipertensos ou com débito urinário diminuído para prevenir hipervolemia e edema pulmonar (grau X, recomendação forte).
- Em uma criança com sobrecarga hídrica, edematosa e hipertensa, sugerimos considerar o tratamento anti-hipertensivo com diuréticos combinados com restrição hídrica e salina (grau C, recomendação fraca).

**Evidência e fundamentação** O edema grave na SNSE pode estar associado à contração do volume intravascular (hipovolemia, “paciente volume contraído”), manutenção do volume intravascular ou hipervolemia (“paciente hipervolêmico”) [189–192]. Todas as medidas devem ser adaptadas de acordo com a avaliação clínica do grau de edema e do status volêmico (Fig. 4). Indicadores clínicos de contração do volume intravascular são vasoconstrição periférica (tempo prolongado de preenchimento capilar), taquicardia, hipotensão, oligúria, LRA ou redução do índice cardiotorácico na radiografia de tórax. Em contraste, a hipertensão sugeriria um paciente hipervolêmico. O edema moderado não é prejudicial, mas uma restrição inapropriada de líquidos e/ou uso de diuréticos pode levar a LRA, choque hipovolêmico e trombozes. A medição da fração de excreção urinária de sódio pode ser útil para discriminar pacientes com volume contraídos versus hipervolemia [193]. A restrição hídrica é indicada em caso de hiponatremia < 130 meq/L (depois de considerar falsa hiponatremia devido a hiperlipidemia [194]). Ao administrar infusões de albumina, recomendamos o monitoramento cuidadoso dos sinais vitais

durante e após as infusões de albumina, devido a complicações como edema pulmonar e hipertensão arterial.

Tendo em vista o risco de trombose e IRA em crianças com hipovolemia, recomendamos não administrar diuréticos em casos de edema não complicado. Se forem necessários diuréticos em edema grave, a depleção do volume intravascular deve ser primeiramente excluída, e os diuréticos devem ser usados com cautela e com monitoramento cuidadoso do status volêmico. Da mesma forma, desaconselhamos a administração de IECA ou BRA para controlar a pressão arterial elevada em SNSE.

A prevalência relatada de hipertensão na SNSE infantil varia entre 7 e 34% [195–200]. Ocorre em crianças com SNDE e SNRF [200] e também em crianças em remissão e/ou 1–10 anos sem medicação [196], especialmente em caso de história familiar positiva [195, 196]. A etiologia é multifatorial e inclui efeitos colaterais de medicamentos, em particular glicocorticóides e INCs, e sobrecarga hídrica devido ao uso inapropriado de infusão de albumina durante as recaídas. A escolha do agente anti-hipertensivo no estado nefrótico agudo e/ou medidas de suporte (restrição moderada de fluidos e dieta com baixo teor de sal) deve, portanto, ser cuidadosamente adaptada ao estado volêmico da criança. Em crianças com hipertensão crônica em remissão, nos referimos às diretrizes atuais de hipertensão [201, 202].

#### FIGURAS 3 e 4

### Prevenção de trombose

- Recomendamos evitar imobilização (grau X, recomendação forte) e contração do volume intravascular (grau C, recomendação moderada) durante episódios nefróticos agudos.
- Recomendamos aconselhamento de pacientes e familiares para conscientização sobre possíveis fatores de risco e sintomas de complicações tromboembólicas (grau X, recomendação moderada).
- Não recomendamos anticoagulação profilática de rotina ou tratamento antiplaquetário para crianças e adolescentes na fase nefrótica aguda (grau C, recomendação fraca).
- Sugerimos considerar a anticoagulação preventiva durante as recaídas em caso de riscos aumentados identificados para complicações tromboembólicas (grau C, recomendação fraca).
- Sugerimos que crianças com predisposição trombofílica familiar conhecida e aquelas com indicadores laboratoriais sugerindo possível predisposição familiar sejam avaliadas por um hematologista (grau D, recomendação fraca).

**Evidência e fundamentação:** As crianças em estado nefrótico agudo correm maior risco de eventos tromboembólicos venosos e arteriais que desaparecem quando a criança atinge a remissão. O espectro clínico inclui trombose venosa cerebral, trombose venosa profunda, embolia pulmonar e infarto arterial, mas a maioria das crianças apresenta tromboembolismos venosos profundos em vez de tromboembolismos arteriais [203, 204]. A incidência relatada de eventos tromboembólicos sintomáticos, principalmente diagnosticados dentro de 3 meses após o início da doença [204], é de cerca de 3% em todas as formas de SN com picos na infância e adolescência (resumido em [205]) e é muito menor do que em adultos (27%). A incidência é menor em crianças com SNSE (1,5%) do que em SN/SNRE complicados (3,8%) [206]. Os fatores de risco associados incluem hipercoagulabilidade relacionada à doença, hipovolemia, imobilização, infecções com hospitalização, cateteres venosos centrais e predisposição trombótica hereditária subjacente [204, 207, 208].

Não há evidências suficientes para recomendar anticoagulação profilática de rotina durante o estado nefrótico agudo em crianças e adolescentes. É essencial avaliar o perfil de risco clínico individual de cada criança, obtendo uma história detalhada de eventos tromboembólicos anteriores e predisposição hereditária, avaliando o estado volêmico e evitando fatores de risco trombóticos iatrogênicos. Se for necessária anticoagulação preventiva, com base no perfil de risco clínico individual, sugerimos o uso de heparina de baixo peso molecular [209]. Não há dados suficientes para fornecer recomendações sobre o uso de tratamento antiplaquetário com aspirina em crianças com SN.

## **Prevenção e tratamento de infecções virais e bacterianas**

### **Antibióticos**

- Sugerimos que a profilaxia antibiótica não seja administrada rotineiramente a crianças com SNSE (grau C, recomendação fraca).
- Recomendamos tratamento antibiótico imediato no caso de suspeita de infecção bacteriana (grau A, recomendação forte).
- Recomendamos o tratamento da peritonite com antibióticos IV direcionados ao *Streptococcus pneumoniae* (grau A, forte recomendação).
- Sugerimos prescrição de profilaxia com cotrimoxazol a pacientes em terapia com RTX durante a depleção de células B CD19+, se estiverem em uso de medicações imunossupressoras adicionais (grau D, recomendação fraca)

**Evidência e justificativa:** As infecções são uma grande preocupação em crianças com SNSE. Essas crianças são propensas a infecções (particularmente bactérias encapsuladas como pneumococos), não apenas durante as recaídas devido às perdas urinárias de IgG e opsoninas do complemento, mas também devido à terapêutica utilizada (glicocorticóides ou agentes imunossupressores) durante a remissão. Trinta a 50% das

infecções são causadas por infecção pneumocócica, sendo o restante devido a bactérias gram-negativas, principalmente *Escherichia coli* [29, 210-214]. Essas infecções podem ser graves e 60% das mortes associadas à SN são causadas por infecção [210]. No entanto, os antibióticos profiláticos não são indicados pois não estão associados a uma redução significativa na ocorrência de sepse. A peritonite primária é uma das infecções graves mais comuns em crianças hospitalizadas com SN [215], com uma incidência relatada de 1,5–16% [211, 212, 216, 217] durante recaídas [218] ou ocorrendo raramente como característica de apresentação de SN [219]. O episódio de peritonite propriamente dito pode induzir uma recaída [220]. Drogas imunossupressoras e defeitos nos mecanismos imunológicos humorais e inespecíficos desempenham um papel importante [221, 222].

Em pacientes com dor ou desconforto abdominal e febre, a paracentese diagnóstica com análise microbiológica e bioquímica deve ser considerada [211, 223, 224], especialmente naqueles com resposta inadequada à terapia antibiótica empírica inicial. Enquanto se aguarda os resultados microbiológicos do líquido ascítico, recomendamos o tratamento imediato com antibióticos IV direcionados ao *S. pneumoniae*, como cefalosporinas ou altas doses de amoxicilina. IVIG em combinação com antibióticos parenterais pode ser útil para tratar episódios sépticos em crianças com baixos níveis plasmáticos de IgG.

**Peritonite:** Não existem ensaios controlados sobre o uso da profilaxia com penicilina para prevenir a peritonite em crianças com SN [211].

**Pneumocystis:** Dada a baixa incidência, mas alta mortalidade de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* e os efeitos colaterais da droga, sugerimos administrar profilaxia com cotrimoxazol em pacientes em terapia com RTX durante a depleção de células B CD19+ se receberem imunossupressão adicional [225]. A dosagem profilática de cotrimoxazol é recomendada com 5–10 mg de trimetoprima (TMP)/kg por dia ou 150 mg de TMP/m<sup>2</sup> por dia em lactentes (pelo menos 4 semanas de idade) e crianças, administrado em dose única diária ou em duas doses divididas, a cada 12 h, três vezes por semana (em dias consecutivos ou alternados) com uma dose máxima de TMP de 320 mg/dia [226]. A dosagem oral em adolescentes é de 80 a 160 mg de TMP diariamente ou 160 mg de TMP 3 vezes por semana [227]. Uma redução de 50% da dose de cotrimoxazol é necessária quando eGFR < 30 mL/min por 1,73 m<sup>2</sup> e o cotrimoxazol não é recomendado quando eGFR < 15 mL/min por 1,73 m<sup>2</sup>.

### **Infusões de imunoglobulina**

- Sugerimos considerar infusões preventivas de imunoglobulinas intravenosas profiláticas (IVIGs) no caso de níveis baixos persistentes de IgG total no plasma (por exemplo, relacionados à infusão de RTX) e infecções recorrentes e/ou graves (grau D, recomendação fraca).

**Evidência e justificativa:** Crianças com SNSE podem ter níveis extremamente baixos de IgG circulante devido a perdas urinárias durante as recaídas. O uso rotineiro de IVIGs não é indicado, pois os níveis retornam rapidamente aos níveis normais após a remissão. No entanto, infusões preventivas de IVIG podem ser consideradas no caso de baixos níveis plasmáticos de IgG total e infecções recorrentes e/ou graves, semelhante ao tratamento de hipogamaglobulinemia secundária devido a outras causas que não SNSE [228]. Por exemplo, sugerimos considerar a substituição profilática de IgG em caso de hipogamaglobulinemia induzida por RTX em pacientes que apresentam infecções recorrentes e/ou graves. Famílias de crianças em imunossupressão de manutenção e baixos níveis de IgG devem ser orientadas sobre os riscos aumentados de infecções, avaliação médica imediata em caso de febre e início imediato consecutivo de antibióticos em caso de suspeita de infecção bacteriana e adicionalmente IGIV em caso de infecção grave e/ ou infecção bacteriana [228].

## Vacinas

- Recomendamos revisar o estado vacinal da criança no início da doença e completar todas as vacinas inativadas seguindo o esquema vacinal recomendado para crianças saudáveis sem demora, especialmente para bactérias encapsuladas (pneumococo, meningococo, haemophilus influenzae) (grau A, forte recomendação).
- Recomendamos a administração de vacina inativada contra influenza anualmente (grau A, recomendação forte).
- Recomendamos a vacinação anti-COVID-19 em crianças com SSNS seguindo as recomendações nacionais (grau X, recomendação forte).
- Recomendamos seguir as diretrizes nacionais de vacinação para a administração de vacinas vivas atenuadas em pacientes imunocomprometidos (grau A, recomendação forte).
- Não recomendamos vacinas vivas em pacientes em imunossupressão de alta dose e nos primeiros 6 meses após o tratamento com RTX (grau X, recomendação forte).
- Recomendamos vacinar o agregado familiar contra a gripe anualmente, contra a COVID-19 e com vacinas vivas, se as vacinas vivas forem contraindicadas na criança com SNSE (grau A, recomendação forte).

**Evidência e justificativa** A vacinação com vacinas inativadas deve seguir o esquema recomendado para crianças saudáveis, incluindo a vacinação contra bactérias encapsuladas (especialmente meningocócica, H. influenza e pneumocócica). O risco de recaídas induzidas pela vacina demonstrou ser baixo em numerosos estudos [229–232]. Recomendamos a vacinação anual contra a gripe [232–234].

Vacinas vivas geralmente devem ser evitadas em crianças imunocomprometidas [235, 236]. No entanto, o risco de doenças infecciosas induzidas por vacina viva atenuada em crianças com SNSE em recaída ou que estão recebendo drogas imunossupressoras parece ser baixo na literatura e nos bancos de dados de farmacovigilância. Isso inclui crianças recebendo PDN de baixa dose, possivelmente combinada com tratamentos imunossupressores, desde que a avaliação imunológica seja normal [237, 238]. Dependendo do contexto e após aconselhamento especializado de especialistas em doenças infecciosas e/ou imunologistas, a vacinação viva atenuada pode ser considerada em crianças com SNSE e terapia imunossupressora se as doses/níveis no "vale" forem baixos e os testes imunológicos forem normais [237].

Em relação ao uso de anticorpos monoclonais anti-CD20, como o RTX, que destroem as células produtoras de anticorpos, todos os esforços devem ser feitos para imunizar as crianças o máximo possível antes de administrar esses agentes terapêuticos, fazendo a atualização vacinal de vacinas vivas pelo menos 1 mês antes da infusão do anti-CD20. Subsequentemente, as vacinações podem ser reiniciadas 6–9 meses após o RTX, ou antes deste prazo, se necessário, para vacinas não vivas [239]. Os títulos de imunização podem ser afetados pelo uso desses agentes mesmo muitos anos após a infusão [240], portanto, pode ser prudente verificar os títulos de soroconversão vacinal em crianças que receberam esses anticorpos monoclonais, estão com as células B reconstituídas e em remissão estável.

## **Varicela**

- Em caso de exposição à varicela em crianças com tratamento imunossupressor que não foram imunizadas contra VZV, recomendamos o tratamento profilático com IVIGs VZV específicos ou aciclovir ou valaciclovir oral por 5 a 7 dias, começando em 7 a 10 dias após a exposição (grau A, recomendação forte).
- Sugerimos o tratamento da infecção por VZV com aciclovir intravenoso em alta dose por 7 a 10 dias (grau C, recomendação fraca).
- No caso da varicela, sugerimos a redução das doses dos imunossupressores (grau D, recomendação fraca).
- Recomendamos a vacinação de pacientes não imunizados durante a remissão que não estiverem sob altas doses de medicamentos imunossupressores, bem como a vacinação de irmãos e pais não imunizados contra VZV (grau A, recomendação forte).

**Evidência e justificativa:** A varicela em um paciente imunocomprometido é uma infecção grave [241]. A gravidade da varicela em um paciente tratado com PDN depende de pelo menos três fatores, incluindo a doença inicial para a qual os glicocorticoides foram administrados, a duração e a dosagem da terapia com PDN e do manejo clínico-terapêutico da situação (por exemplo: interrupção abrupta, aumento ou diminuição da dose de esteroides) nos vários estágios da varicela [242–244].

Em caso de exposição à varicela, recomendamos o tratamento urgente de pacientes suscetíveis (ou seja, aqueles com hipogamaglobulinemia que não são imunizados contra VZV e não têm histórico de varicela) com imunoglobulinas VZV (VZIGs) Esta estratégia pode ser eficaz para reduzir a gravidade dos sintomas da varicela quando os VZIGs são administrados até 10 dias após a exposição [245, 246]. Se os VZIGs não estiverem disponíveis, recomendamos o tratamento profilático com aciclovir oral (10 mg/kg quatro vezes ao dia durante 7 dias) dentro de 7 a 10 dias após a exposição à varicela [19, 247, 248].

Recomendamos o tratamento da infecção por VZV com aciclovir intravenoso em alta dose (1.500 mg/m<sup>2</sup> por dia em três doses) ou aciclovir ou valaciclovir oral por 7 a 10 dias [244]. Sugerimos reduzir a imunossupressão em caso de infecção manifesta por varicela, considerando o risco de supressão do eixo hipotálamo-hipófise em caso de redução abrupta da dosagem de esteroides.

## COVID 19

- Recomendamos o manejo clínico de COVID-19 em crianças com SNSE semelhante ao da população pediátrica geral (grau X, recomendação forte).
- Sugerimos não reduzir a terapia imunossupressora em caso de sintomas leves (grau C, recomendação fraca)

**Evidência e justificativa:** As crianças parecem ter uma incidência menor e um curso clínico mais leve da doença de coronavírus 2019 (COVID-19) do que os adultos [249, 250] O tratamento imunossupressor não parece ser um fator de risco para desenvolvimento de COVID-19 em crianças e adultos jovens com SN em imunossupressão, e a maioria das crianças com SN em terapia imunossupressora que tiveram COVID-19 apresentaram um curso leve da doença [251 –253]. Não há evidências de qualquer associação entre o número de medicamentos imunossupressores e a gravidade da COVID-19 em crianças.

## Preservação da saúde óssea

- Recomendamos evitar a exposição prolongada a esteróides como um fator de risco para osteopenia, administrando a dose mínima eficaz, mudando para terapia em dias alternados durante a remissão após recaídas, limitando a duração e considerando agentes poupadores de esteróides em caso de toxicidade emergente (grau X, recomendação forte).

- Recomendamos assegurar ingestão dietética adequada de cálcio para todas as crianças com SNSE e suplementação oral de cálcio para aquelas com ingestão insuficiente de cálcio (grau C, recomendação moderada).
- Sugerimos avaliar os níveis de 25-OH-vitamina D anualmente em pacientes com SNDE ou SNRF durante a fase de remissão (após três meses de remissão, se possível) visando níveis > 20 ng/mL (> 50 nmol/L) (grau C, recomendação fraca).
- Em caso de deficiência de vitamina D, recomendamos seguir as diretrizes nacionais de tratamento (grau A, recomendação forte).

**Evidência e fundamentação:** Dados conflitantes foram publicados sobre o risco de osteoporose induzida por glicocorticoides em SNSE pediátrica. Alguns estudos relataram baixa densidade mineral óssea (DMO), correlacionando-se com a gravidade da doença e a ingestão cumulativa de esteroides [254-257]. Em contraste, outros não relataram qualquer alteração na DMO após terapia inicial, intermitente ou de longo prazo em dias alternados [258-262]. Crianças e adolescentes com SNRF/SNDE parecem estar em maior risco de desenvolver DMO baixa [263, 264]. Em resumo, a perda mineral óssea pode ocorrer precocemente com altas doses diárias de PDN (que geralmente é administrada no início da terapia), mas é menos significativa com regimes subsequentes intermitentes ou de baixa dose em dias alternados. A incidência relatada de fratura é baixa (6–8%) [263, 264]. Não há dados disponíveis sobre o uso de bifosfonatos em crianças com SN. Recomenda-se a prevenção ou limitação de GIO minimizando a exposição a esteróides à dose mais baixa e ao regime eficaz mais curto. Medidas nutricionais e de estilo de vida para manter a resistência óssea também devem ser mantidas.

**Suplementação de cálcio e vitamina D:** Tanto a proteína de ligação da vitamina D (VDBP) quanto as frações da vitamina D ligadas à albumina, são perdidas na urina na recidiva de SN, e vários relatos documentaram baixos níveis séricos totais de 25(OH)D durante e após a recidiva de NS [265-267]. Os níveis séricos totais de 25(OH) D retornaram a níveis semelhantes aos de controles saudáveis após 3 meses da remissão segundo Banerjee et al. [268], enquanto dois outros estudos relataram níveis persistentemente baixos de 25(OH)D em 3 meses [267, 269]. Em contraste, os níveis da fração biologicamente ativa de 25(OH)D livre foram semelhantes aos níveis em crianças saudáveis, tanto na remissão quanto na recaída da SN [270].

Em pacientes com SNSE em terapia com esteróides, há resultados conflitantes sobre a melhora da DMO após tratamento com vitamina D e cálcio [271-274]. A suplementação de cálcio e vitamina D não trata especificamente a osteoporose induzida por glicocorticoides e não há evidências suficientes para recomendar a suplementação rotineira de vitamina D3 e cálcio oral na fase inicial da SNSE ou durante recaídas geralmente de curta duração. No entanto, sugere-se garantir a ingestão adequada de cálcio e níveis séricos normais de 25(OH)D para otimizar a saúde óssea. A suplementação de vitamina D deve ser orientada pelos níveis séricos, verificados após remissão de pelo menos 3 meses e pelas diretrizes pediátricas nacionais para deficiência de vitamina D [275]. O excesso de suplementação tem sido associado à hipercalcúria [274, 276]. É

importante observar que níveis-alvo mais altos de 25(OH)D são recomendados em crianças com DRC nos estágios 2–5D [277].

## **Alterações endócrinas e metabólicas intermitentes durante o estado nefrótico agudo**

### **Supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal**

- Recomendamos medidas de prevenção para insuficiência adrenal, incluindo encurtar a duração e diminuir a dose de PDN tanto quanto possível (grau X, recomendação forte).

**Evidência e fundamentação:** A terapia suprafisiológica e prolongada com glicocorticóides acarreta o risco de supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal com insuficiência adrenal central transitória após retirada abrupta ou descontinuação da terapia com glicocorticoides. Esse risco é especialmente alto durante períodos de estresse, como doenças febris, cirurgia com anestesia geral ou trauma grave. Os sintomas podem estar associados à deficiência de glicocorticóide, mas não do eixo mineralocorticóide.

Não há dados relevantes disponíveis sobre a duração, frequência e complicações da insuficiência adrenal transitória na SN infantil. A insuficiência adrenal transitória clinicamente aparente parece ser um evento raro, tendo sido relatado como suspeito em apenas uma criança de 775 pacientes incluídos em 4 grandes ERCs que avaliaram a terapia com esteroides para SNSE, que apresentou fadiga transitória e cefaléia com melhora espontânea.

O tempo necessário para atingir a supressão do eixo depende da dose de glicocorticoide e varia entre os pacientes, provavelmente devido a diferenças nas taxas de metabolismo dos glicocorticoides. Os fatores de risco para insuficiência adrenal induzida por glicocorticoides incluem (1) terapia diária com esteróides por mais de algumas semanas, (2) doses noturnas/ao deitar por mais de algumas semanas e (3) qualquer paciente com aparência cushingóide., assim como SN diagnosticada antes dos 5 anos de idade e dependência de esteróides [278]. As crianças que recebem PDN em terapia diária por menos de 3 semanas ou em dias alternados são menos propensas a apresentar insuficiência adrenal [279].

Em crianças de risco, a etapa inicial de triagem no diagnóstico laboratorial de insuficiência adrenal é a dosagem do cortisol sérico no início da manhã. Os valores normais dependem da idade do paciente e da técnica de avaliação. Se o cortisol sérico basal estiver baixo, é provável que haja insuficiência adrenal. Se o resultado for indeterminado (baixo-normal), então é aconselhável obter um nível sérico de ACTH matinal ou realizar um teste de estimulação para alcançar um diagnóstico definitivo.

Em caso de insuficiência adrenal confirmada, os pacientes devem ser encaminhados a endocrinologistas pediátricos para mudança terapêutica para hidrocortisona, informações/educação do paciente, emissão de cartão – alerta de insuficiência adrenal e orientação para manejo de emergência. A substituição por hidrocortisona em doses de estresse deve ser considerada sem demora em caso de crise aguda, especialmente quando em vigência de infecções, febre e/ou sintomas agudos de insuficiência adrenal central, que são mais prováveis de ocorrer nas primeiras 8 a 12 semanas após o término do tratamento com PDN. Em caso de crise adrenal aguda, é necessário tratamento de emergência com hidrocortisona em altas doses, fluidos e glicose.

As medidas de prevenção para insuficiência adrenal transitória incluem (1) encurtar a duração e diminuir a dose de PDN tanto quanto possível, (2) no caso de uso prolongado de PDN associado a toxicidade de esteroides, redução lenta de PDN e (3) informar pacientes e familiares dos riscos e sintomas de insuficiência adrenal, crise adrenal e do procedimento de emergência em caso de sintomas.

## **Anormalidades transitórias**

- Não recomendamos a reposição rotineira do hormônio tireoidiano durante as recidivas de SNSE (grau D, recomendação fraca).
- Não recomendamos agentes hipolipemiantes de rotina durante as recidivas de SNSE (grau D, recomendação fraca).

**Evidência e justificativa** A disfunção tireoidiana intermitente pode ser observada durante as recidivas do SNSE devido à perda urinária de albumina e proteínas de ligação à tiroxina. Normalmente, o status do hormônio tireoidiano se normaliza com a remissão e a reposição de tiroxina não é necessária.

Da mesma forma, a dislipidemia ocorre na SNSE durante o episódio inicial e recaídas, mas essa anormalidade geralmente se resolve com a remissão da SN. Portanto, o tratamento não é necessário, a menos que essas anomalias persistam em remissão. Em caso de proteinúria prolongada na faixa nefrótica, recomendamos monitorar a função tireoidiana e os lipídios em jejum e consultar as recomendações para SNRE [19].

## **Estilo de vida e nutrição**

- Recomendamos incentivar a atividade física regular para prevenir eventos tromboembólicos durante as recaídas, ganho de peso no tratamento com prednisolona e perda de massa muscular e óssea (grau A, recomendação forte).
- Recomendamos nutrição saudável, evitando alimentos ricos em gordura e/ou altamente calóricos, durante o uso de esteróides (grau A, recomendação forte).
- Recomendamos uma dieta com baixo teor de sal (dose máxima sugerida de 2–3 meq/kg/dia, 2.000 mg/dia em crianças maiores) durante a recaída com edema moderado ou grave e ingestão normal de sal durante a remissão (grau C, recomendação fraca).
- Recomendamos uma ingestão dietética de proteínas conforme recomendado para a população pediátrica em geral (grau C, recomendação fraca).
- Quando disponível, sugerimos orientação de um nutricionista para pacientes e famílias que necessitem de alimentos adequados com baixo teor de sal e baixo teor de gordura durante as recaídas (grau D, recomendação fraca).

**Evidência e justificativa:** A atividade física regular pode prevenir trombose e alterações esqueléticas. A alimentação saudável é recomendada e deve ser orientada por um nutricionista especializado. É preferível comer refeições preparadas em casa com ingredientes frescos em vez de refeições enlatadas, congeladas ou embaladas, uma vez que estas últimas têm um teor de sal muito maior. Uma vez que o aumento da ingestão oral de proteínas não demonstrou melhorar os níveis de albumina sérica ou os desfechos dos pacientes, recomenda-se uma ingestão oral usual de proteínas [280].

### **Proteção solar**

- Recomendamos o uso de medidas de proteção solar, especialmente para todas as crianças em imunossupressão de manutenção com agentes poupadores de esteroides (grau X, recomendação moderada).

**Evidência e justificativa** A proteção solar como medida geral de suporte é importante para todas as crianças, especialmente naquelas com imunossupressão em longo prazo. As medidas incluem redução da exposição à radiação ultravioleta, evitar banhos de sol, cobrir a pele com roupas adequadas e utilizar loções para proteção solar com fator de proteção alto ou muito alto.

### **Transição infância-adulto**

#### **Fluxo de transição, suporte de transição**

- Recomendamos avaliar a necessidade de cuidados continuados de nefrologia na idade adulta em crianças com SNRF/SNDE na idade de 12 a 14 anos e pelo menos 2 a 3 anos antes da transição (grau X, recomendação moderada).
- Sugerimos uma avaliação regular da prontidão de um paciente para a transição para cuidados adultos usando formulários de avaliação e questionários padronizados (grau D, recomendação fraca).
- Sugerimos que as definições e orientações de tratamento para adolescentes e adultos jovens sejam compatíveis com os de adultos (grau D, recomendação fraca).
- Sugerimos que um paciente com SNSE com início na infância faça a transição para cuidados adultos quando sua condição clínica estiver controlada com ou sem terapia e o paciente e os cuidadores estiverem preparados para a transição (grau D, recomendação fraca).
- Sugerimos que a decisão sobre a transição para um médico de atenção primária, nefrologista adulto local ou atendimento hospitalar acadêmico seja baseada na condição e histórico do paciente (grau D, recomendação fraca).
- Após a transição, recomendamos uma revisão completa do histórico médico detalhado do paciente e a transferência adequada de todas as informações relevantes (grau X, recomendação moderada).

**Evidência e justificativa:** Embora as crianças tenham menor probabilidade de recaída à medida que envelhecem [281], mais de 10% (6,8–42,2%) dos pacientes com SNSE, com início na infância, ainda apresentam recaídas durante a idade adulta [6, 7, 282–286]. Os fatores de risco de doença ativa continuada durante a idade adulta são início precoce de SN [129, 282, 285], recaída precoce após o início [6, 287], SNRF/SNDE [6, 7, 284–287] e duração da remissão < 6 anos [283, 288]. Consequentemente, alguns adolescentes ainda fazem uso de terapia imunossupressora de manutenção [285, 289] (Tabela Suplementar S10). Muitos também experimentaram comorbidades decorrentes do tratamento ou da doença, como hipertensão, baixa estatura, obesidade, osteoporose, catarata, dislipidemia, infertilidade e até doenças psiquiátricas e trombose [6, 285, 287, 289–292]. Essas condições precisam ser cuidadas sem interrupção, necessitando de uma transição apropriada quando o paciente se tornar um adulto. Uma vez que pode ser necessário muito tempo para os pacientes e seus cuidadores se prepararem para a transição para os cuidados de adultos, os planos de transição devem ser iniciados quando o paciente se tornar adolescente.

A transição é definida como um “processo que envolve esforços para preparar o paciente dos cuidados administrados pelo cuidador para o autogerenciamento da doença na unidade de adultos”, de acordo com a declaração de consenso sobre a transição endossada pelo ISN e IPNA [293]. Para uma transição bem-sucedida, um jovem adulto deve ser competente na auto-gestão da doença, que pode ser avaliada por questionários como o “Ready Steady Go” e a “Transition scale”. Exemplos são fornecidos nas Tabelas Suplementares S13 e S14. O risco de não adesão no momento da

transferência de cuidados pediátricos para adultos é alto [294, 295], o que pode ser agravado se o protocolo terapêutico de cuidados para adultos for diferente daquele dos cuidados pediátricos. Como as definições da doença, protocolos de tratamento e monitoramento e acompanhamento diferem entre adultos e crianças [296–298] (Tabela Suplementar S15), o paciente deve ser educado e conscientizado dessas diferenças durante o período de transição para garantir a adaptação e adesão aos cuidados para adultos.

Após a transição, deve ser tomada uma decisão sobre a transferência do paciente para um médico de atenção primária, prática local de nefrologia para adultos ou um centro hospitalar acadêmico, com base na condição e no histórico do paciente. Se o paciente estiver preparado para transição, em remissão por longo período, sem nenhuma terapia imunossupressora, sem necessidade de suporte adicional de outros membros da equipe multidisciplinar (psicólogo, assistente social, educador), e sua função renal e pressão arterial estiverem normais, ele/ela pode ser encaminhado para cuidados de atenção primária com instruções sobre manejo, exames de saúde e orientações sobre necessidade de consultar serviços hospitalares. Caso contrário, o paciente deve ser preparado para a transição para cuidados de nefrologia para adultos. Os pacientes que necessitam de cuidados de baixa complexidade podem ser encaminhados para um nefrologista em um centro regional, quando o plano de tratamento é definido e o quadro clínico do paciente é estável. Em caso de dúvida, sugerimos que os pacientes sejam encaminhados para um nefrologista em um centro acadêmico, que pode decidir compartilhar o manejo com seu colega em um centro regional.

**Avaliação na transição:** Para um cuidado ininterrupto, o nefrologista adulto precisa conhecer o paciente completamente por meio de uma história abrangente e avaliação (Tabela 6).

## **TABELA 6**

### **Implementação de programas de apoio à transição**

- Sugerimos que programas de suporte de transição sejam implementados para pacientes com SNSE com início na infância (grau D, recomendação fraca).

**Evidência e fundamentação:** Existem poucos dados relativos aos cuidados de transição centrados em doentes com SNSE [299]. Considerando que um grande número de pacientes com SN com início na infância recai persistentemente durante a idade adulta, é necessário um programa formal de suporte de transição.

**Requisitos para cuidados de transição:** Recomenda-se que o paciente seja visto conjuntamente pelo nefrologista pediátrico e de adulto, durante uma ou mais consultas ambulatoriais. Uma história detalhada deve ser fornecida, que deve incluir vários aspectos da história da doença, conforme listado na Tabela 6. Idealmente, um

enfermeiro especializado ou gestor do caso deve estar envolvido na transição. Essa pessoa pode ser a principal ligação para o paciente.

**Educação do paciente:** Embora as crianças sejam instruídas a verificar a urina regularmente e a aumentar a dose do medicamento em caso de teste positivo, a recaída na idade adulta geralmente não é tão frequente quanto na infância, e a taxa de recaída diminui com a idade. Muitos pacientes podem ter proteinúria de baixo grau ou desenvolver proteinúria de curta duração durante febre, infecções ou exercício. Além disso, o risco de morbidade grave causada por uma recaída, como hipovolemia ou eventos tromboembólicos, é baixo em adultos. Portanto, os pacientes precisam ser educados para confiar em sua própria observação de sinais e sintomas como urina espumosa, edema, dor abdominal, em vez de confiar em testes de fita para detectar uma recidiva, que acompanha alteração urinária (urina espumosa) e edema em fase posterior. No entanto, avaliações com fita reagente são recomendadas em qualquer caso de suspeita clínica de recidiva.

**Estratégia de manejo:** Deve haver uma discussão sobre o manejo geral, incluindo como monitorar e gerenciar a recaída e como modificar a imunossupressão de manutenção. Embora muitos pacientes tenham recaída, a redução gradual da terapia imunossupressora deve ser tentada pelo menos a cada 2 anos, embora continue sendo uma questão de tentativa e erro. Além disso, é importante discutir a estratégia para evitar recaídas durante infecções ou estresse. Da mesma forma, informações sobre a prevenção da deficiência de glicocorticoides devem estar disponíveis e claras.

**Informações complementares** A versão online contém material complementar disponível em <https://doi.org/10.1007/s00467-022-05739-3>.

**Agradecimentos** Os autores reconhecem as valiosas contribuições dos membros do painel de votação representando as sociedades regionais do IPNA, ou seja, ESPN: Antonia Bouts (Amsterdã, Holanda), Claire Dossier (Paris, França), Francesco Emma (Roma, Itália), Markus Kemper (Hamburgo, Alemanha), Rezan Topaloglu (Ankara, Turquia), Aoife Waters (Londres, Reino Unido), Lutz Thorsten Weber (Colônia, Alemanha), Alexandra Zurowska (Gdansk, Polônia); ASPN: Keisha L. Gibson (Chapel Hill, Estados Unidos), Larry Greenbaum (Atlanta, Estados Unidos), Susan Massengill (Charlotte, Estados Unidos), David Selewski (Charleston, Estados Unidos), Tarak Srivastava (Kansas City, Estados Unidos), Chia-shi Wang (Atlanta, Estados Unidos), Scott Wenderfer (Vancouver, Canada); ANZPNA: Lilian Johnstone (Clayton, Austrália), Nicholas Larkins (Perth, Austrália), William Wong (Auckland, New Zealand); ASPNA: Agnes A. Alba (Quezon City, Philipinas), TS Ha (Cheongju, Coreia), Masoumeh Mokham (Tehran, Irã), Xuhui Zhong (Beijing, China); JSPN: Riku Hamada (Tokyo, Japão), Kazumoto Iijima (Kobe, Japão), Kenji Ishikura (Sagamihara, Japão), Kandai Nozu (Kobe, Japão); ALANEPE: Nilzete Bresolin (Florianópolis, Brasil), Nilka De Jesus Gonzalez (San Juan, Porto Rico), Jaime Restrepo (Cali, Colômbia); AFPNA: Ifeoma Anochie (Port Harcourt, Nigéria), Mignon McCulloch (Cape Town, África do Sul).

Os autores também gostariam de agradecer aos seguintes especialistas externos; endocrinologistas pediátricos: Agnes Linglart (Paris, França), Dirk Schnabel (Berlim, Alemanha); pediatras gerais: Adamu Sambo (Gloucestershire, Reino Unido); especialistas em transição: Marjo van Helden (Nijmegen, Holanda), Ben Sprangers (Leuven, Bélgica); nutricionistas: Stefanie Steinmann (Hannover, Alemanha), Sheridan Collins (Sydney, Austrália), Katie Byrne (Ann Arbor, Estados Unidos); e representantes dos pacientes: Clemens e Juliane Brauner (Hannover, Alemanha), Chandana Guha (Sydney, Austrália), Stephane Serre (Toulouse, França).

**Financiamento** Financiamento para Acesso Aberto habilitado e organizado pelo Projekt DEAL. Financiamento de acesso aberto fornecido pelo Projeto DEAL. A Associação Internacional de Nefrologia Pediátrica lançou, organizou e financiou esta iniciativa. O financiador não teve influência sobre o conteúdo da diretriz.

## Declarações

**Interesses conflitantes** D.H. recebeu bolsas de pesquisa da Kyowa Kirin e Amgen e recebeu honorários de palestrante e/ou consultor da Amgen, Sandoz, Kyowa Kirin, Pfizer, Merck Serono, Horizon e Chiesi. O.B. recebeu honorários de palestrante e/ou consultor da Amgen, Chiesi, Novartis e Octapharma. Todos eles não estavam relacionados ao tópico desta diretriz. MV recebeu bolsas de pesquisa da Alexion e honorários de palestrante e/ou consultor da Alexion, Apellis, Chemocentrix, Novartis, Roche e Travere. Estes não influenciaram o conteúdo desta diretriz. H.K. tem participado de ensaios clínicos da Alexion, Amgen, Astellas, Bayer, Chong Kun Dang, Handok e Kyowa Kirin e recebeu honorários de palestrante e/ou consultor da Alexion, Bayer, Chong Kun Dang, Handok e Kyowa Kirin. MC recebeu honorários de consultoria da Novartis e subsídios educacionais da Recordati. Os demais autores declaram não haver interesses conflitantes.

**Acesso Aberto** Este artigo está licenciado sob uma Licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional, que permite o uso, compartilhamento, adaptação, distribuição e reprodução em qualquer meio ou formato, desde que você dê o devido crédito ao (s) autor (es) original (is) e a fonte, forneça um link para a licença Creative Commons e indique se foram feitas alterações. As imagens ou outro material de terceiros neste artigo estão incluídos na licença Creative Commons do artigo, a menos que indicado de outra forma em uma linha de crédito para o material. Se o material não estiver incluído na licença Creative Commons do artigo e seu uso pretendido não for permitido pela regulamentação estatutária ou exceder o uso permitido, você precisará obter permissão diretamente do detentor dos direitos autorais. Para ver uma cópia desta licença, visite <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

## Referências (references as in original text)

**Tabela 1** Definições

Termo	Definição
Proteinúria na faixa nefrótica <sup>a</sup>	Relação proteinúria/creatinúria (UPCR) $\geq 200$ mg/mmol (2 mg/mg) em amostra de urina, <u>ou</u> proteinúria $\geq 1000$ mg/m <sup>2</sup> por dia em amostra de urina de 24-h correspondendo a 3+ (300–1000 mg/dL) or 4+ ( $\geq 1000$ mg/dL) por fita reagente
Síndrome Nefrótica	Proteinúria em taxa nefrótica com hipoalbuminemia (albumina sérica $< 30$ g/L) or edema quando albumina sérica não estiver disponível
Remissão completa	UPCR (baseada na primeira urina da manhã ou urina de 24 h) $\leq 20$ mg/mmol (0.2 mg/mg) <u>or</u> $< 100$ mg/m <sup>2</sup> por dia, respectivamente, <u>ou</u> negativa <u>ou</u> traço na fita reagente em 3 ou mais dias consecutivos
Remissão parcial	UPCR (com base na primeira micção matinal ou amostra de urina de 24 h) $> 20$ e $< 200$ mg/mmol ( $> 0,2$ mg/mg e $< 2$ mg/mg) e albumina sérica $\geq 30$ g/L
Síndrome nefrótica sensível a esteróide (SNSE)	Remissão completa em 4 semanas de PDN em dose padrão (dose (60 mg/m <sup>2</sup> /dia or 2 mg/kg/dia, máximo 60 mg/dia)
Síndrome nefrótica resistente a esteróide (SNRE)	Falta de remissão completa dentro de 4 semanas de treatment com PDN em dose padrão
Período de confirmação	Período de tempo entre 4 e 6 semanas a partir do início do PDN durante o qual as respostas a mais PDN oral e/ou pulsos de IV MPDN e iECA são verificadas em pacientes que atingem apenas remissão parcial em 4 semanas. Um paciente que não atinge a remissão completa em 6 semanas, embora a remissão parcial tenha sido alcançada em 4 semanas, é definido como SNRS
SNSE resposta tardia	Um paciente alcançando remissão completa durante o período de confirmação (ou seja, entre 4 e 6 semanas de terapia com PDN) para SN de início recente
Recidiva	Tira reagente de urina $\geq 3+$ ( $\geq 300$ mg/dl) ou UPCR $\geq 200$ mg/mmol ( $\geq 2$ mg/mg) em uma amostra pontual de urina em 3 dias consecutivos, com ou sem reaparecimento de edema em uma criança que já havia alcançado completa remissão
Síndrome Nefrótica recidivante infrequente	$< 2$ recaídas em 6 meses após a remissão do episódio inicial <u>ou</u> menos de 3 recaídas em qualquer período subsequente de 12 meses
Síndrome Nefrótica Recidivante frequente (SNRF)	$\geq 2$ recidivas nos primeiros 6 meses após remissão do episódio inicial <u>ou</u> $\geq 3$ recidivas em 12 meses
Síndrome nefrótica dependente esteróide (SNDE)	Um paciente com SNSE que apresenta 2 recaídas consecutivas durante terapia com PDN recomendada para a primeira apresentação ou recaída dentro de 14 dias após sua descontinuação
Toxicidade por esteróides	Obesidade recente ou piora da obesidade/sobrepeso, hipertensão mantida, hiperglicemia, Alteração comportamental/psiquiátrica, perturbação do sono Crescimento estatural prejudicado (velocidade de altura $<$ percentil 25 e/ou altura $<$ percentil 3) em uma criança com crescimento normal antes do início do tratamento com esteróides Características cushingoides, estrias rubras/distensas, glaucoma, catarata ocular, dor óssea, necrose avascular
Remissão sustentada	Sem recidiva nos últimos 12 meses com ou sem terapia
SNSE controlada em terapia	SN recidivante infrequente <u>ou</u> remissão sustentada enquanto em imunossupressão Na ausência de toxicidade significativa droga relacionada
SNSE não controlada em terapia	Ou SN recidivante frequente apesar da terapia imunossupressora ou com toxicidade droga relacionada significante enquanto em imunossupressão
Resistência secundária a esteróides	Paciente com SNSE recidivante frequente que não adquire remissão completa com 4 semanas de PDN em dose padrão
Recidiva complicada	Recidiva complicada requer hospitalização devido um ou mais dos seguintes: edema grave, hipovolemia sintomática ou LRA requerendo infusão de albumina EV, trombose, ou infecções graves (p.ex., sepse, peritonite, pneumonia, celulite)

<sup>a</sup>Em adultos, faixa de proteinúria nefrótica é definida por proteinúria  $> 3.5$  g/24 h (or  $> 3000$  mg/g or  $> 3$  g/10 mmol creatinine) [15]. Estes limites também devem ser aplicados a adolescentes ( $> 16$  anos)

**Tabela 2 Avaliação inicial de uma criança com síndrome nefrótica**

Investigações	Comentários
<b>Avaliação Clínica</b>	
<i>Histórico relevante do paciente</i>	
Presença de edema gravitacional dependente	(grau A, recomendação forte)
episódios de febre, dor, desconforto abdominal, fadiga	
Pesquisar por causas de fatores de risco secundários (p.e, doença falciforme, HIV, lúpus eritematoso sistêmico, hepatite B, malária, parvovírus B19, medicamentos)	Considerar especialmente em pacientes de áreas endêmicas antes de iniciar medicamentos imunossupressores (grau C, recomendação fraca)
Triagem para tuberculose	
<i>Exame físico</i>	
Pressão arterial, avaliar o estado do volume e a extensão do edema (ascite, derrames pericárdicos e pleurais), linfadenopatia	(grau A, recomendação forte)
Sinais de infecção (trato respiratório, pele, peritonite, trato urinário)	Recomenda-se investigação adicional (grau A, recomendação forte)
Características extrarrenais, por exemplo, características dismórficas ou genitália ambígua ou anormalidades oculares (microcoria, aniridia), erupção cutânea, artrite	
<i>Antropometria</i>	
Gráfico de crescimento: altura/comprimento, peso e perímetro cefálico (< 2 anos)	Recomendamos comparar dados com padrões nacionais apropriados ou tabelas WHO-MGRS (grau A, recomendação forte)
Estado de vacinação	
<i>Verifique/complete de acordo com os padrões nacionais esp., para bactérias encapsuladas: pneumocócica, meningocócica, Haemophilus influenzae, Hep B, SARS-CoV2, vacina contra influenza e varicela</i>	Isso é recomendado antes de iniciar medicamentos imunossupressores que não sejam PDN (grau B, recomendação moderada)
<i>História Familiar</i>	
Doença renal em familiares Manifestações extrarrenais	(grau A, recomendação forte)
HIV ou tuberculose em regiões endêmicas	
Consanguinidade	
<b>Bioquímica</b>	
<i>Amostra de urina</i>	
Relação proteína/creatinina (na primeira micção matinal)	Recomendado pelo menos uma vez antes de iniciar o tratamento do primeiro episódio (grau B, recomendação moderada)
Urinalise: incluindo hematuria	
<i>Sangue</i>	
Hemograma completo, creatinina, eGFR, uréia, eletrólitos, albumina	$eTFG(\text{mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2) = k \text{ altura (cm)}/\text{creatinina sérica (mg/dl)}, \text{ onde } k \text{ é uma constante} = 0,413$ ou $eTFG (\text{mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2) = k \text{ altura (cm)}/\text{creatinina sérica } (\mu\text{mol/l}), \text{ onde } k \text{ é uma constante} = 36,5 [300, 301]$
Complemento C3, C4, anticorpos antinucleares e antiestreptocócicos e ANCA	Recomendado em pacientes com hematúria macroscópica (grau A, recomendação forte)

**Tabela 2** – continuação

Investigations	Comments
Varicela e IgG específica para MMR, em crianças não imunizadas	Considere antes de iniciar tratamento com PDN (grau D, recomendação fraca)
<b>Imagem</b>	
Ultrassonografia renal	Considere uma ultrassonografia renal em todas as crianças com SNI para excluir malformações renais e trombose venosa e em pacientes com eTFG reduzida, hematúria ou dor abdominal e sempre antes da biópsia renal (grau D, recomendação fraca)
Raio X de tórax	Recomendado em caso de suspeita de linfoma (grau D, recomendação fraca)
<b>Histopatologia</b>	
Biopsia renal	<p>Recomendado em pacientes com características atípicas, incluindo hematúria macroscópica, baixos níveis de C3, LRA não relacionada à hipovolemia, hipertensão sustentada, artrite e/ou erupção cutânea (grau A, forte recomendação)</p> <p>Considerar em pacientes com SN de início infantil se a triagem genética não estiver disponível (idade de 3 a 12 meses) (grau B, recomendação fraca) (Fig. 2)</p> <p>Considerar em pacientes &gt; 12 anos de idade caso a caso (grau C, recomendação fraca)</p> <p>Considerar em pacientes com hematúria microscópica persistente em populações específicas com alta incidência de doenças glomerulares, como nefropatia por IgA no leste da Ásia (grau C, recomendação fraca)</p> <p>Recomendado em pacientes diagnosticados com SNER (grau A, s recomendação forte)</p>
Teste genético	<p>Recomendado em pacientes com SN congênita, características extrarrenais e/ou história familiar sugerindo SNSR síndrômica/hereditária (grau A, recomendação forte)</p> <p>Considerar em pacientes com SN de início infantil (idade de 3 a 12 meses) (grau C, recomendação fraca) (Fig. 2)</p> <p>Recomendado em pacientes diagnosticados com SNER (grau A, recomendação forte)</p>

*LRA lesão renal aguda, eRFG ritmo de filtração glomerular estimada, ANCA anticorpo citoplasmático antineutrófilo*

**Tabela 3 Regimes de tratamento com PDN em quatro RCTs bem desenhados com baixo risco de viés**

	Dose inicial e duração	Dose subsequente e duração (diminuição gradual)
Teeninga (2013) [40]		
	Braço 1 (grupo de 3 meses) 60 mg/m <sup>2</sup> diariamente por 6 semanas	40 mg/m <sup>2</sup> AD por 6 semanas seguido de placebo AD por 12 semanas
	Braço 2 (grupo de 6 meses) 60 seguido de *50 mg/m <sup>2</sup> por dia por 6sem	40 e 20 mg/m <sup>2</sup> AD por 4 semanas cada seguido por 10 mg/m <sup>2</sup> AD por 10sem
	*Mude para a medicação experimental na remissão	
Sinha (2015) [39]		
	Braço 1 (grupo 3meses) 2 mg/kg dia por 6 semanas	1.5 mg/kg AD por 6 semanas seguido por placebo AD por 12 semanas
	Braço 2 (grupo 6meses) 2 mg/kg dia por 6 semanas	1.5 mg/kg AD por 6 semanas seguido por 1, 0.75, e 0.5 mg/kg AD por 4 semans cada
Yoshikawa (2015) [41]		
	Braço 1 (grupo 2 meses) 60 mg/m <sup>2</sup> dia por 4 sem (Max. 80 mg)	40 mg/m <sup>2</sup> AD por 4 sem (Max. 50 mg)
	Braço 2 (grupo 6meses) 60 mg/m <sup>2</sup> dia por 4 sem (Max. 80 mg)	60, 45, 30, 15, and 7.5 mg/m <sup>2</sup> AD for 4 weeks each (Max. 80, 60, 40, 20, and 10 mg each)
Webb (2019) [42]		
	Braço 1 (grupo 2meses) 60 mg/m <sup>2</sup> dia por 4 sem (Max. 80 mg)	40 mg/m <sup>2</sup> AD por 4 sem (Max. 60 mg)
	Braço 2 (grupo 4meses) 60 mg/m <sup>2</sup> dia por 4 sem (Max. 80 mg)	60, 50, 40, 30, 20, and 10 mg/m <sup>2</sup> AD por 2 semanas cada (Max. 80 no início)

*AD* on alternate days

**Tabela 4 Acompanhamento na fase aguda e seguimento da criança com SN**

Avaliação	Comentário
<p><b>Monitoramento residencial</b> Avaliação com fita reagente (de preferência na primeira micção da manhã)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recomendamos teste diário de urina em casa até a remissão (grau X, recomendação moderada)</li> <li>• Sugerimos teste caseiro de urina com fita reagente, pelo menos duas vezes por semana no primeiro ano, individualizar a partir de então (grau D, recomendação fraca)</li> <li>• Recomendamos testes diários se 1 + ou mais ou durante episódios de febre, infecções e/ou suspeita de recidiva (edema) (grau X, recomendação moderada)</li> </ul>
<p><b>Avaliação clínica</b> Frequência de consultas ambulatoriais</p>	<p>Sugerimos consultas ambulatoriais a cada 3 meses no primeiro ano, individualizadas a partir de então com consultas mais frequentes em casos de recidiva (grau D, recomendação fraca)</p>
<p><b>Histórico do paciente</b> Episódios de febre, dor, desconforto abdominal, inchaço, fadiga, aumento do apetite, ganho de peso, distúrbios do sono, alterações comportamentais</p>	<p>Recomendado em todas as visitas. Aponta para infecção ou toxicidade de drogas (grau A, recomendação forte)</p>
<p><b>Exame clínico</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pressão arterial</li> <li>• Avaliação do estado volêmico, incluindo edema (ascite, pericárdio e derrames pleurais)</li> <li>• Toxicidade medicamentosa (por exemplo, estrias, característica cushingóide, necrose avascular, acne, tremor, hirsutismo, hiperplasia gengival)</li> <li>• Sinais de infecção (trato respiratório, pele, peritonite, trato urinário) t</li> <li>• Exame oftalmológico (glaucoma, catarata)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recomendado em todas as visitas (nota A recomendação forte)</li> <li>• Recomendado em todas as consultas em pacientes em recaída (grau A recomendação forte)</li> <li>• Recomendado em todas as consultas em pacientes sob medicação (grau A forte recomendação)</li> <li>• Recomendado em todas as visitas (nota A recomendação forte)</li> <li>• Recomendado anualmente em pacientes em PDN (grau A, forte recomendação)</li> </ul>
<p><b>Antropometria</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gráfico de crescimento: altura/comprimento, peso e perímetro cefálico (&lt; 2 anos)</li> <li>• Cálculo do IMC e velocidade de crescimento anual</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recomendado em todas as visitas; os dados devem ser comparados com padrões nacionais apropriados ou gráficos WHO-MGRS (grau A recomendação forte)</li> <li>• Recomendado em pacientes que receberam tratamento com PDN nos últimos 12 meses (nota A, recomendação forte)</li> </ul>
<p><b>Estado vacinal</b> Verifique/complete de acordo com os</p>	<p>Sugerido conforme apropriado (grau D, recomendação fraca)</p>

padrões nacionais, para bactérias encapsuladas: pneumocócica, meningocócica, H. influenzae, Hepatite B, SARS-CoV2, influenza e varicela-zoster	
<p><b>Bioquímica</b>  <i>Amostra urinária</i>  Relação Prot/Cr (preferir 1ª urina da manhã)</p> <p><i>Sangue</i>  Hemograma completo, creatinina, eGFR, ureia, eletrólitos, albumina</p> <p>Ácido micofenólico, ciclosporina A, tacrolimo</p> <p>25OH vitamina D</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sugerido conforme apropriado (fita reagente possível.) (Grau C, recomendação fraca)</li> <li>• Recomendado conforme apropriado em pacientes sob medicação ou com recaídas complicadas (grau A, recomendação forte)</li> <li>• Recomendamos o monitoramento sanguíneo (farmacocinético) em pacientes sob medicação, conforme indicado na Tabela 5 (grau B, recomendação moderada)</li> <li>• Anualmente em pacientes com SNDE ou FRNS (após três meses de remissão); visando níveis &gt; 20 ng/mL (&gt; 50 nmol/l) (grau C, recomendação fraca)</li> </ul>
<p><b>Imagem</b>  Ultrassom de rins e vias urinárias</p>	Recomendado antes da biópsia renal (grau A, recomendação forte)
<p><b>Histopatologia</b>  Biópsia renal</p>	Recomendamos considerar biópsia renal em pacientes com SNSE em acompanhamento se os achados puderem influenciar a terapia ou ajudar a avaliar o prognóstico (grau X, recomendação moderada)

Relação Prot/Cr: relação proteína / creatinina em amostra urinária

Tabela 5 : Dose, monitoramento, efeitos adversos e custo de todos os agentes usados como manutenção em pacientes com SNRF e SNDE

Agente terapêutico e Dose	Monitoramento	Efeitos adversos	Custo
<p><b>PDN de baixa dose em dias alternados</b>  <math>\leq 0,5</math> mg/kg/dia alternado, máximo de 20 mg dia alternado</p> <p><b>PDN diário de baixa dose</b>  <math>\leq 0,25</math> mg/kg/dia, máximo de 10 mg/dia</p> <p><b>Inibidores de calcineurina</b>  <b>Ciclosporina A</b>                      Início: 3–5 mg/kg por dia (dose máxima de 250 mg) em 2 doses divididas,                      Alvo: C0 60–100 ng/mL ou C2 300–550 ng/mL (visando a menor dose possível para manter a remissão)</p> <p><b>Tacrolimo</b>                      Início: 0,1–0,2 mg/kg por dia (dose máxima de 10 mg) dividido em 2 doses                      Alvo: nível de C0 entre 3 e 7 ng/mL (visando a menor dose possível para manter a remissão)</p>	<p>Trimestral: pressão arterial, altura, peso.                      Anual: exame oftalmológico</p> <p>Trimestral:                      Pressão arterial                      Hemograma completo, creatinina, eGFR, K+ função hepática, lipídios                      Ácido úrico, (CsA) Mg+ (TAC)                      Glicemia em jejum (TAC)</p> <p>Considere a descontinuação ou biópsia renal após 2 a 3 anos para evitar / detectar toxicidade</p>	<p>Obesidade/ganho de peso, hipertensão, diabetes melito, distúrbios comportamentais/psiquiátricos, distúrbio do sono, déficit no crescimento, características cushingóides, estrias, glaucoma, catarata, dor óssea, necrose avascular</p> <p>Nefrotoxicidade aguda e crônica, hipertensão, convulsões, tremores, síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES)                      Hirsutismo (CsA), hiperplasia gengival (CsA), diabetes mellitus (TAC)                      Os níveis do TAC podem aumentar em caso de diarreia intensa. Considerar o risco de toxicidade devido a interações medicamentosas (por exemplo, antibióticos macrolídeos, certos agentes antiepilépticos e suco de toranja aumentam os níveis da droga)</p>	<p>Baixo</p> <p>Intermediário                      CsA&lt;TAC</p>
<p><b>Ciclofosfamida</b>                      2 mg/kg por dia (dose máxima de 150 mg) durante 12 semanas (oral) ou 3 mg/kg por dia (dose máxima de 150 mg) durante 8 semanas                      Dose única matinal preferível                      Não mais do que um único curso (max DCT)</p>	<p>Hemograma completo a cada 14 dias durante a terapia</p>	<p>Leucopenia, infecções graves, alopecia, descoloração das unhas, convulsão, infertilidade, desconforto gastrointestinal (dor abdominal, diarreia), cistite hemorrágica, icterícia                      Indivíduos férteis</p>	<p>Baixo</p>

<p>168 mg/kg) Administrar em conjunto com PDN oral em dias alternados, começando com uma dose de 40 mg/m<sup>2</sup> (1,5 mg/kg) e reduzindo para 10 mg/m<sup>2</sup> (0,3 mg/kg) durante o tratamento</p>		<p>devem ser alertados sobre a necessidade de evitar gravidez não planejada (CYC pode causar malformação fetal)</p>	
<p><b>Levamisol</b> 2–2,5 mg/kg/dias alternados (dose máxima de 150 mg) Em alguns casos, a LEV é inicialmente alternada com PDN oral em dias sem LEV</p>	<p>Trimestral: hemograma completo, enzimas hepáticas</p> <p>Duas vezes por ano: títulos de ANCA (também ao início da terapia)</p>	<p>Artrite, “rash” vasculítico, neutropenia, testes da função hepática anormais</p>	<p>Baixo</p>
<p><b>Micofenolato de mofetil</b> (MMF)micofenolato sódico (MPS) MMF: Início: 1200 mg/m<sup>2</sup> por dia em duas doses divididas a cada 12 horas <sup>a</sup> (dose máxima 3000 mg) MPS: 360 mg corresponde a 500 mg de MMF Monitoramento terapêutico usando uma estratégia de amostragem limitada, o MPA AUC<sub>0-12</sub> mais eficaz está acima de 50 mg × h/ L<sup>b</sup></p>	<p>Trimestral: hemograma completo, enzimas hepáticas</p>	<p>Dor abdominal, diarreia, perda de peso (pode melhorar com o uso de MPS). Leucopenia, anemia e testes da função hepática anormais Verrugas Mulheres férteis devem ser alertadas sobre a necessidade de evitar gravidez não planejada (MMF/MPS pode causar malformações fetais)</p>	<p>Alto; MPS mais caro que MMF</p>
<p><b>Rituximabe</b> 375 mg/m<sup>2</sup> para 1–4 doses por ciclo (dose única máxima de 1000 mg) em intervalos semanais Objetivar a depleção de CD19 (&lt; 5 células/mm<sup>3</sup> ou &lt; 1% do total de linfócitos) Pré-medicação geralmente com anti-histamínico, paracetamol e esteroides Cursos repetidos podem ser ministrados Administrar em remissão após pré-medicação adequada sob supervisão e monitoramento rigorosos</p>	<p>Trimestral: Hemograma completo, enzimas hepáticas</p> <p>Contagens de CD19 e %</p> <p>IgG (no início do estudo, trimestralmente no 1º ano, depois anualmente)</p>	<p>Reações à infusão, infecção, ativação de vírus latentes, deficiência transitória ou persistente de IgG</p> <p>Efeitos adversos graves: tuberculose, hepatite B ou infecção pelo vírus JC, disfunção miocárdica, risco de leucoencefalopatia multifocal progressiva Se houver suspeita de infecção, fazer uma avaliação diagnóstica, incluindo radiografia de tórax, etc.</p>	<p>Alto</p>

Excluir hepatite B e C, HIV, EBV, tuberculose/qualquer infecção ativa			
---	--	--	--

DCT dose cumulativa total

C0 : nível no “vale”, C2 2 h após a dose, taxa de filtração glomerular estimada eGFR, , LEV levamisol; ciclosporina A, CsA; TAC, tacrolimo, AUC área sob a curva

Evidências e notas são dadas no texto

a Pacientes podem ser iniciados com meia dose. A dosagem pode ser aumentada após 1 semana em caso de nenhum efeito colateral, por exemplo, leucopenia ou desconforto gastrointestinal

b Uma estratégia de amostragem limitada para avaliar perfis farmacocinéticos foi validada em crianças com SN em remissão em monoterapia com MMF. Requer três medições de MPA plasmático nos tempos 0 min (antes da administração, C0), 60 min (C1), 120 min (C2) após a administração) e permite uma boa estimativa de MPA-AUC0-12 usando a fórmula  $eMPA - AUC_{0-12} = 8,70 + 4,63 * C0 + 1,90 * C1 + 1,52 * C2$  [152]. Alternativamente, a fórmula:  $eMPA - AUC_{0-12} = 7,75 + (6,49 * C0) + (0,76 * C0,5) + (2,43 * C2)$  que foi originalmente estabelecida em pacientes adultos com transplante cardíaco tratados com CsA concomitante pode ser usada [108 , 152, 153]

Tabela 6: Formulário de avaliação do paciente para auxiliar os cuidados de transição

Categoria		Avaliação
História clínica	<p>Características da doença</p> <p>Histórico de medicamentos</p> <p>Complicações da doença</p> <p>Efeitos colaterais de medicamentos</p> <p>Biópsia renal</p>	<p>Idade de início, SNRF ou SNDE, número de recaídas, data da última recaída, tempo de resposta ao PDN</p> <p>Dosagem de PDN para indução de remissão, medicação atual, dosagem cumulativa de PDN, INCs, agentes citotóxicos, agentes citostáticos, anti-CD20, outros biológicos</p> <p>História de LRA, trombose</p> <p>Múltiplos; por exemplo, pele, crescimento, infecções, problemas mentais</p> <p>Data da biópsia, revisão do relatório da biópsia; discuta com o patologista em caso de dúvida</p>
Exame clínico	<p>Pressão arterial</p> <p>Antropometria</p> <p>Índice de massa corporal</p> <p>Exame físico geral</p>	<p>Hipertensão, retardo no crescimento, obesidade, estrias, problemas de pele, hipertrofia gengival, hirsutismo, queda de cabelo/ alopecia</p>
Avaliação laboratorial	<p>Química do sangue</p> <p>Contagem de células sanguíneas</p> <p>IgG (usuário de antiCD20mAb)</p> <p>Glicemia, HbA1c</p> <p>ANCA (usuário de levamisol)</p>	<p>Comprometimento da função renal</p> <p>Lipídios no sangue Dislipidemia</p> <p>Neutropenia</p> <p>Hipogamaglobulinemia</p> <p>Diabetes mellitus</p> <p>Vasculite</p>

Avaliação Radiológica	Considerar DEXA em pacientes com baixa massa muscular, fraturas em galho verde	Osteopenia, osteoporose
Outras avaliações clínicas dependendo dos dados de historia	Avaliação oftalmológica Avaliação cardiológica	Catarata, glaucoma Hipertensão pulmonar, insuficiência venosa (histórico de trombose)
Considerações sociais e outras	Educação/ocupação/estilo de vida  Qualidade de Vida  Apoio contínuo de psicólogos, assistentes sociais etc.  Conhecimento de autocuidado	Amigos, parceiros, ciclo menstrual  Paternidade / maternidade planejada

Figura 3

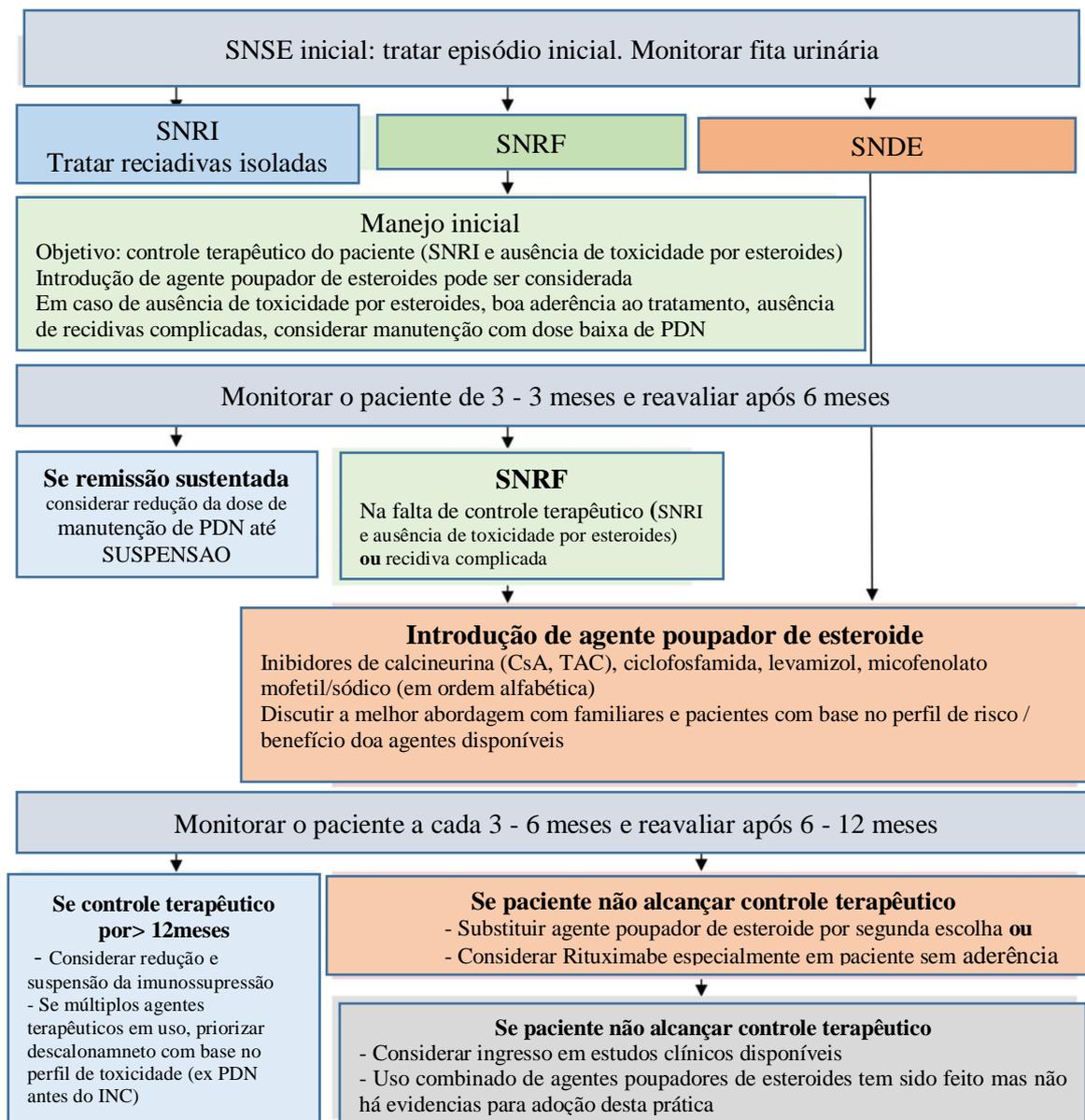
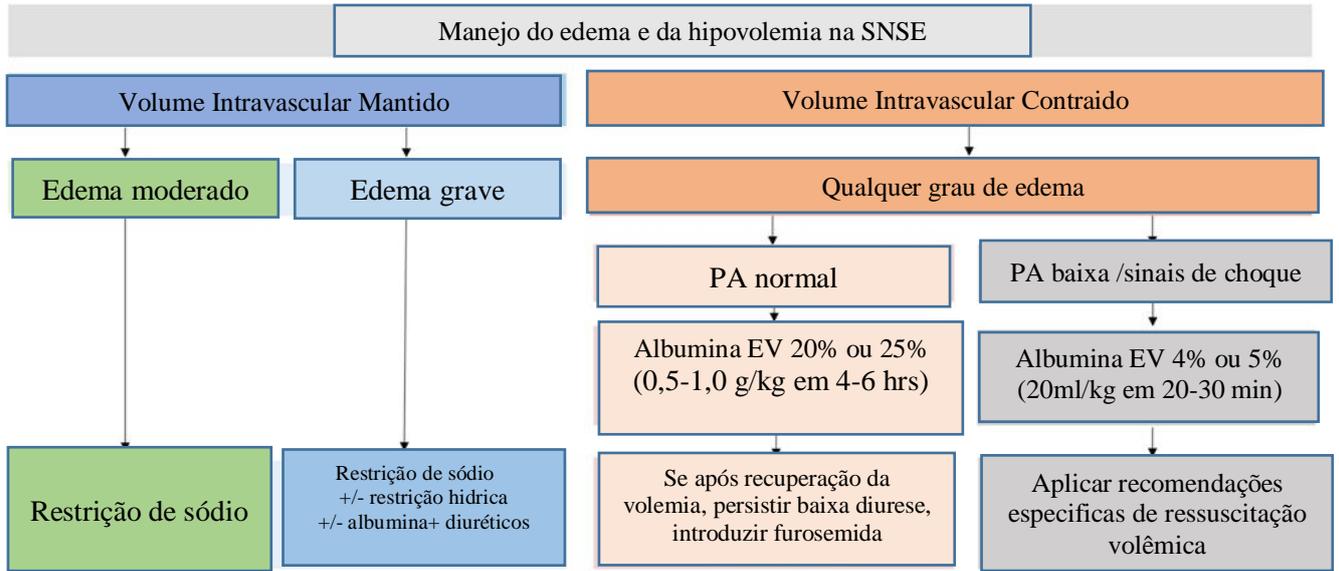


Fig. 3 Algoritmo para manejo de crianças com SNSE. Detalhes sobre o perfil de risco e benefício dos vários agentes poupadores de esteroides são fornecidos na Tabela 5 e na Tabela Suplementar S6. SNRI síndrome nefrótica com recidiva infrequente, SNRF síndrome nefrótica com recidiva frequente, SNDE síndrome nefrótica dependente de esteroides, PDN prednisona/prednisolona, inibidores de calcineurina INC. Conforme recomendado no texto

FIGURA 4



Algoritmo para o manejo de edema e hipovolemia no SNSE. Primeiramente, deve-se avaliar o estado volêmico da criança. Em caso de manutenção do volume intravascular, sugerimos tratar o edema moderado apenas com dieta pobre em sal, aproximadamente 2 a 3 mEq por dia (2.000 mg/dia em crianças maiores), a quantidade de sódio necessária para uma criança em crescimento, mas não líquida restrição. Em caso de edema grave, recomenda-se a restrição hídrica em ambiente hospitalar, com diuréticos de alça. A restrição hídrica também está indicada em caso de hiponatremia < 130 meq/L (considerando falsa hiponatremia por hiperlipidemia). Em caso de volume intravascular contraído, mas pressão arterial normal, infusão IV de albumina (20% ou 25% para evitar sobrecarga hídrica) deve ser administrada durante 4–6 h +/- furosemida se a volemia for restaurada. O choque hipovolêmico deve ser tratado seguindo diretrizes específicas de ressuscitação, começando com expansão de volume em 20 mL/kg de 4% ou 5% de albumina em 20–30 min. Alternativamente, solução salina isotônica pode ser usada se albumina 4% ou 5% não estiver prontamente disponível. PA pressão arterial





Figura 1

Qualidade de evidência agregada	Predomínio de benefício ou dano	Benefício e dano balanceados
<b>Nível A</b>		
Intervenções: ensaios bem desenhados e conduzidos, metanálise em populações aplicáveis	Recomendação forte	Recomendação fraca (baseada no equilíbrio benefícios e danos)
Diagnóstico: estudos padrão-ouro independentes de populações aplicáveis		
<b>Nível B</b>		
Ensaio ou estudos diagnósticos com limitações moderadas: achados consistentes de múltiplos estudos observacionais	Recomendação Moderada	
<b>Nível C</b>		
Estudos observacionais únicos ou poucos		
Ou múltiplos estudos com achados inconsistentes ou limitações maiores		
<b>Nível D</b>		
Opinião de experts, relato de caso, Razoável a partir de princípios iniciais	Recomendação fraca (baseada em evidência de baixa qualidade)	Nenhuma recomendação pode ser feita
<b>Nível X</b>		
Situação excepcional onde a validação de estudos não pode ser realizada e Benefício ou dano claramente predomina	Recomendação forte (benéfico)	Recomendação fraca (dano)

Fig. 1 Matriz para classificação de evidências e atribuição de força de recomendações, conforme usado atualmente pela Academia Americana de Pediatria. Reproduzido com permissão de [23]

**Figua 2. Lactente, criança ou adolescente**

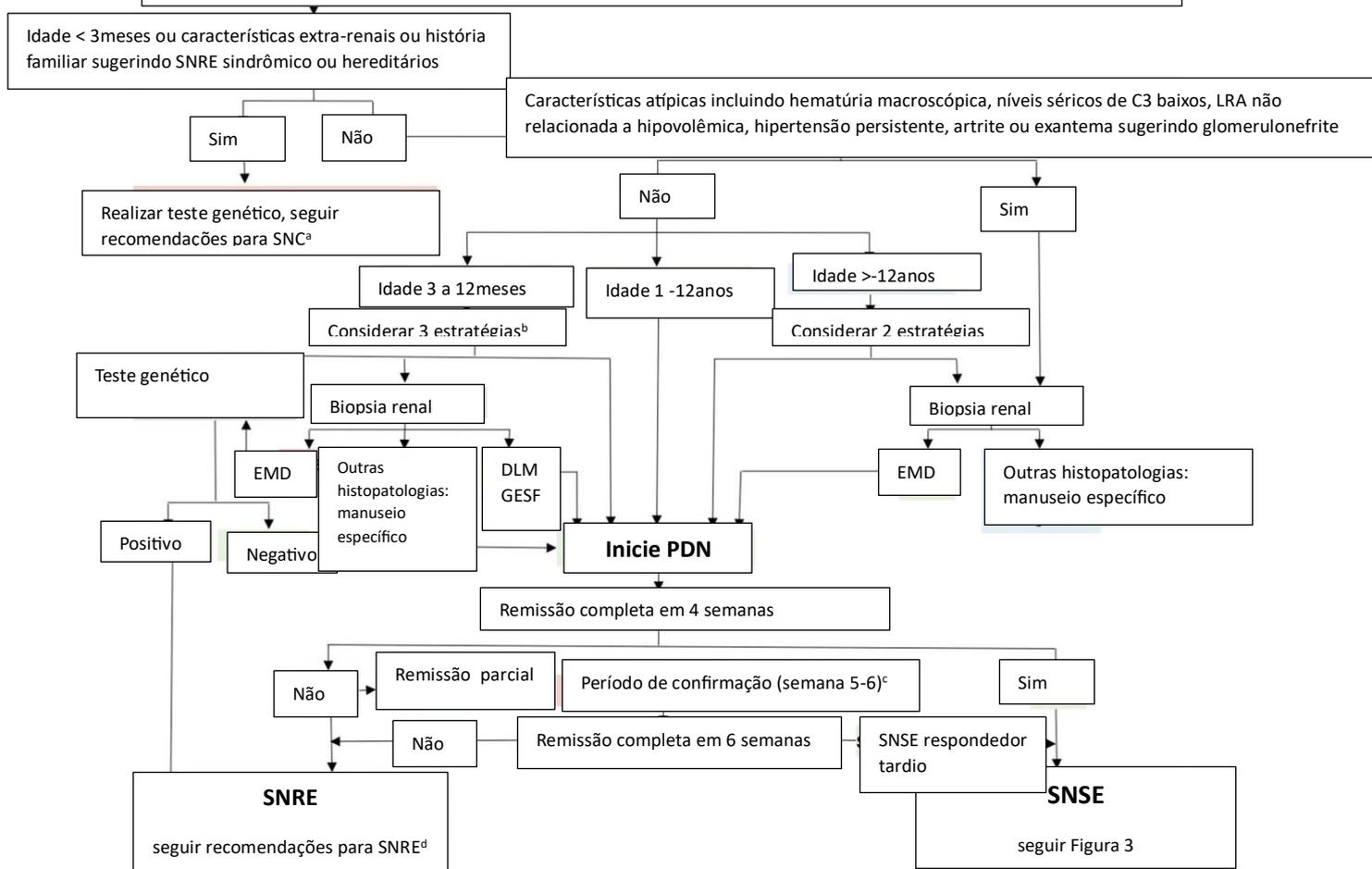


Fig. 2 Algoritmo para o manejo inicial de uma criança com síndrome nefrótica. Os pacientes são tratados de acordo com a idade, apresentação clínica e resposta a um tratamento de 4 semanas com prednisolona/prednisona (PDN) oral. <sup>a</sup>Em crianças com SN congênita, recomendamos seguir as diretrizes publicadas para SNC [27]. <sup>b</sup>Em crianças entre 3 e 12 meses de idade no início (SN infantil), não há uma abordagem clara baseada em evidências para o manejo. Sugerimos seguir uma das três opções a seguir em crianças sem manifestações extrarrenais: (i) teste genético primário, se os resultados estiverem rapidamente disponíveis, com tratamento padrão PDN administrado se o teste genético for negativo; (ii) biópsia renal primária, seguida de tratamento padrão de PDN no caso de DLM e GESF, teste genético no caso de EMD e tratamento específico no caso de outras histopatologias renais; (iii) iniciar o tratamento padrão de PDN, avaliando em 4 semanas e, em seguida, iniciando testes genéticos e biópsia renal em caso de SNRE.

Pacientes > 1 ano de idade no início são caracterizados de acordo com a resposta a um tratamento de 4 semanas com prednisolona oral (PDN). Sugerimos que a decisão de realizar biópsia renal em crianças maiores (> 12 anos) seja feita caso a caso. <sup>c</sup>Pacientes apresentando remissão incompleta em 4 semanas entram no período de confirmação em que as respostas a mais prednisolona oral (PDN) com ou sem pulsos de metilprednisolona (MTPD) em conjunto com inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRAs) são determinados e a avaliação genética e histopatológica é iniciada [19]. <sup>d</sup>Em crianças com SNRE, recomendamos seguir as recomendações publicadas para SNRE [19]. Maiores detalhes são fornecidos na Tabela 2 e no texto. Síndrome nefrótica (SN), LRA lesão renal aguda, SN congênita (SNC), SN sensível a esteroides (SNSE), SN resistente a esteroides (SNRE), doença de lesão mínima (DLM), glomeruloesclerose segmentar focal (GESF), esclerose mesangial difusa (EMD)