

TACROLIMO PARA O TRATAMENTO DA SÍNDROME NEFRÓTICA PRIMÁRIA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Demandante: Departamento de Atenção Especializada/Secretaria de Atenção à Saúde
– DAE/SAS/MS

Apresentação

Algumas propostas de incorporação tecnológica no SUS são avaliadas pela CONITEC de forma simplificada, não sendo submetidas à consulta pública e/ou audiência pública. São propostas de relevante interesse público que tratam de ampliação de uso de tecnologias, nova apresentação de medicamentos ou incorporação de medicamentos com tradicionalidade de uso. Todas essas demandas envolvem tecnologias de baixo custo e baixo impacto orçamentário para o SUS e estão relacionadas à elaboração ou revisão de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDT).

A Doença

A síndrome nefrótica (SN) é caracterizada por proteinúria maciça, hipoalbuminemia, edema e hiperlipidemia e ocorre pelo aumento da permeabilidade da membrana basal glomerular. Pode ser dividida em secundária, quando causada por alguma outra doença, ou idiopática. Em crianças, a síndrome nefrótica idiopática (SNI) representa 90% dos casos diagnosticados antes dos 10 anos de idade e 50% dos que se apresentam após essa idade. Apesar de menos frequente, a avaliação inicial deve afastar a presença de causas secundárias, como doenças sistêmicas, infecções, neoplasias e uso de medicamentos (1).

Histologicamente, a SNI revela apagamento difuso dos podócitos à microscopia eletrônica e alterações mínimas à microscopia ótica, sendo então diferenciada em síndrome nefrótica por lesões mínimas (SNLM) ou glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF)(2).

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 29

Até 1940, a taxa de mortalidade de crianças com SN era cerca de 40%, principalmente devido à ocorrência de infecções, mas foi significativamente reduzida com a introdução do tratamento com glicocorticoides e antibióticos. O prognóstico a longo prazo tem melhor correlação com a resposta à terapia com corticosteroide do que com os achados histológicos. Os pacientes que respondem à terapia com glicocorticoide têm excelente prognóstico e raramente evoluem para insuficiência renal (3).

Os pacientes com SN podem ser definidos por sua resposta à terapia inicial em sensíveis (SNSC) ou resistentes ao corticosteroide (SNRC). Entre os sensíveis, a maior parte apresenta SNLM, embora GESF possa ocorrer. Entre os resistentes, a maioria apresenta GESF, e a minoria, SNLM (4,5). Os que não respondem ao curso inicial de glicocorticoide devem ser submetidos à biópsia renal para determinar o diagnóstico histológico e orientar novas escolhas terapêuticas.

Dados epidemiológicos mostram que a incidência anual de SN é estimada em 2-7 novos casos por 100.000 crianças e a prevalência é de 16 casos por 100.000 crianças. O pico de apresentação da SN é aos 2 anos de idade e 70%-80% dos casos ocorrem em crianças com menos de 6 anos (6,7).

Diagnóstico

O diagnóstico de SNI em crianças e adolescentes é baseado nos seguintes critérios clínicos e laboratoriais. O paciente deverá apresentar todos os critérios abaixo:

- edema; e
- proteinúria nefrótica – proteinúria acima de 50 mg/kg/dia ou acima de 40 mg/m²/h ou acima de 3,5 g/24 h/1,73 m² ou índice proteinúria/creatininúria (IPC) acima de 2,0; e
- hipoalbuminemia – albumina sérica abaixo de 2,5 g/dl; e
- hiperlipidemia (colesterol total igual ou acima de 240 mg/dl ou triglicerídios igual ou acima 200 mg/dl).

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 29

Além destes critérios, causas secundárias devem ser afastadas e, para isso, as sorologias para doenças infecciosas (HBsAg, anti-HCV e anti-HIV) e o fator antinuclear (FAN) devem ser negativas. Também deve ser excluído o uso de medicamentos (por exemplo, anti-inflamatórios não esteroides, ouro, penicilamina e captopril).

A biópsia renal está indicada nos seguintes casos (8):

- Em pacientes com hematúria macroscópica e/ou hipertensão sustentada, ou complemento sérico diminuído;

- em pacientes com SNRC, isto é, com ausência de resposta a prednisona oral por 8 semanas ou a prednisona oral por 4 semanas mais pulsoterapia com metilprednisona intravenosa (3 a 6 pulsos em dias alternados);

- em pacientes com menos de 1 ano de idade, nos quais a incidência de SN congênita com lesão histológica de tipo finlandês e esclerose mesangial difusa predomina. Pacientes com estes achados não respondem a nenhuma terapia;

- em pacientes com mais de 8 anos, quando a possibilidade de SNLM é menor, podendo-se optar pelo tratamento inicial para avaliar sensibilidade ao corticosteroide ou biopsiá-los já inicialmente. Adolescentes devem ser biopsiados precocemente, já que a possibilidade de outro diagnóstico que não SNLM aumenta com a idade.

Tratamento

Os pacientes são classificados de acordo com a resposta ao tratamento nas seguintes categorias:

- em remissão completa - exame qualitativo de urina (EQU) com proteína indetectável por mais de 3 dias ou IPC igual ou acima de 0,3;

- em remissão parcial - a presença de qualquer dos itens a seguir: proteinúria entre 0,3 e 3,5 g/1,73 m² /24h ou IPC acima de 0,3 e abaixo de 2,0 ou redução da proteinúria abaixo de 50% do valor basal;

- com resistência ao glicocorticoide - falência em atingir remissão completa com uso de prednisona por 8 semanas na dose recomendada ou por 4 semanas associada a pulsoterapia com metilprednisolona em 3 doses de 1.000 mg/1,73 m² ou 20-30 mg/kg com máximo de 1 g, em dias alternados, em 3 a 6 doses;

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 29

- com recidiva - proteinúria acima de 50 mg/kg/dia ou acima de 3,5 g/1,73 m²/24h ou IPC acima de 2,0 após um período de remissão completa;
- com recidivas frequentes - 2 ou mais recidivas em até 6 meses ou 4 recidivas no período de 1 ano após o término do tratamento;
- com dependência ao corticosteroide - 2 ou mais recidivas durante o uso de glicocorticoide ou em até 14 dias após o término do tratamento;
- com resistência ao corticosteroide (não responsivo inicial) - resistência ao glicocorticoide no primeiro episódio;
- com resistência ao corticosteroide (não responsivo tardio) - resistência ao glicocorticoide em pacientes que previamente responderam ao glicocorticoide.

Esquemáticamente, o tratamento pode ser dividido em:

- tratamento inicial (primeiro episódio);
- síndrome nefrótica sensível ao corticosteroide;
- síndrome nefrótica resistente ao corticosteroide.

TRATAMENTO INICIAL

A terapia com glicocorticoide pode ser iniciada em crianças e adolescentes com alta probabilidade de SNLM, sem confirmação por biópsia renal, já que mais de 90% dos pacientes irão responder à terapia com corticosteroide dentro de 8 semanas (3,6).

O início desta terapia pode ser adiado por até 1 semana, pois a remissão espontânea ocorre em até 5% dos casos (6). SNI é sensível ao corticosteroide na maioria das crianças (3). Aproximadamente 30% dos pacientes tratados não terão nenhuma recidiva e, portanto, estarão curados após o curso inicial da terapia (6). Aproximadamente 10%-20% terão 1 recidiva vários meses após a suspensão do tratamento com glicocorticoide, mas terão menos de 4 recidivas responsivas ao corticosteroide antes que a remissão completa ocorra. No entanto, 30%-40% dos pacientes terão recidivas frequentes, isto é, 2 ou mais recidivas em até 6 meses ou 4 recidivas no período de 1 ano após o término do tratamento (3).

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 29

Os pacientes com recidivas frequentes ou dependentes de corticosteroide, muitas vezes, requerem cursos múltiplos ou prolongados de terapia com glicocorticoide e têm risco aumentado de toxicidade. O aumento na duração do curso inicial de glicocorticoide, que inclui períodos de uso diário e em dias alternados, parece reduzir o risco de recidiva e diminuir a dose cumulativa de corticosteroide (9-12), dado trazido por uma meta-análise que incluiu 12 ensaios clínicos, cujos resultados revelaram o que segue (10).

Na mesma meta-análise, porém estudando 6 ensaios clínicos, o tratamento com prednisona por 3-7 meses reduziu o risco de recidivas 12 e 24 meses pós-terapia quando comparado com um regime de 2 meses de tratamento (RR 0,70; IC95% = 0,58-0,84). Não houve diferença na dose cumulativa de corticosteroide. Na análise conjunta de 4 ensaios com 382 crianças, o risco de recidiva foi menor com 6 versus 3 meses de tratamento (RR 0,57 IC 95% 0,45-0,71). Não houve diferença na dose cumulativa de corticosteroide. A redução do risco de recidiva foi associada a aumento tanto na duração quanto na dose do glicocorticoide (10).

Outra meta-análise de 7 ensaios clínicos controlados, comparando a duração do tratamento inicial com glicocorticoides, mostrou resultados bastante semelhantes, reforçando que seu uso por 3-7 meses reduziu significativamente o risco de recidiva em 12 e 24 meses em relação ao uso por 2 meses (RR 0,73 IC 95% 0,6-0,89), sem aumentar os efeitos adversos. Já a frequência das recidivas não foi influenciada pela duração do tratamento, o que foi demonstrado pela análise de 5 ensaios controlados. Não foi verificada diferença no uso de dose fracionada ou única diária (13).

Resultados similares foram observados em um estudo randomizado controlado a partir do *Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie* (APN), que comparou o tratamento padrão inicial de prednisona (60 mg/m²/dia por 4 semanas seguido de 40 mg/m²/48h por mais 4 semanas) a um regime inicial de 6 semanas de prednisona de 60 mg/m²/dia seguido de 6 semanas de prednisona 40 mg/m²/48h (9). A taxa de recidiva em 12 meses após o término do tratamento foi menor com o curso prolongado da terapia em relação ao tratamento padrão (36% versus 61%).

Além disso, a redução lenta do uso de glicocorticoide para evitar a supressão adrenal pode ser importante para manter a remissão a longo prazo. Um estudo em crianças sugere que a supressão da função adrenal moderada a grave pós-prednisona foi associada a risco aumentado de recidiva (14).

SÍNDROME NEFRÓTICA SENSÍVEL AO CORTICOSTEROIDE - SNSC

Quase todos os pacientes respondem inicialmente à terapia com glicocorticoide. Após a resposta inicial, a conduta é focada na detecção e terapêutica precoce das recidivas para minimizar as complicações da SN.

Cerca de 40%-50% dos pacientes sensíveis ao corticosteroide que desenvolvem recidivas frequentes ou se tornam dependentes do medicamento apresentam os maiores desafios terapêuticos. Como são tratados com cursos repetidos ou prolongados, acabam sofrendo os efeitos adversos da terapia.

a) Primeiras recidivas

O tratamento mais utilizado é prednisona oral na dose de 60 mg/m²/dia ou 2 mg/kg/dia (dose única diária, pela manhã, máximo de 60 mg/dia). O uso diário do medicamento é recomendado até a proteinúria desaparecer por 3 dias (IPC menor que 0,3). Em seguida, a dose é ajustada para 40 mg/m²/48h ou 1,5 mg/kg/48h, mantida por 30 dias e reduzida gradualmente ao longo de 6-8 semanas.

b) Recidivas frequentes ou dependência ao corticosteroide (SNDC)

Dois diferentes regimes de glicocorticoide têm sido usados para tratar pacientes com recidivas frequentes ou dependentes de corticosteroide.

O *International Study of Kidney Disease in Children* (ISKDC) recomenda uma dose de prednisona de 60 mg/m²/dia (máximo de 60 mg/dia), iniciada quando o paciente apresentar recidiva e mantida até 3 dias após a urina tornar-se livre de proteínas. A dose é reduzida para 40 mg/m²/48h e administrada por 4 semanas (15).

Outra conduta recomenda o tratamento de recidivas com prednisona (60 mg/m²/48h) até o desaparecimento da proteinúria por 3 dias. A dose do medicamento é reduzida até 15-20 mg/m²/48h ou de acordo com o limiar de glicocorticoide do paciente (ou seja, a dose em que a recidiva ocorreu). Este regime é mantido por 12-18 meses com redução gradual no final do tratamento (16).

O primeiro esquema permite uma melhor definição em termos de recidivas, mas está associado a um maior número de ocorrências em razão da menor duração da terapia, resultando em maior dose cumulativa de glicocorticoide. Desta forma,

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 29

recomenda-se o segundo esquema terapêutico: prednisona (60 mg/m²/48h) até o desaparecimento da proteinúria por 3 dias.

Entretanto, é importante ressaltar, especialmente quando se consideram outros agentes terapêuticos, que quase todos os pacientes com recidivas frequentes apresentam redução progressiva do número de recidivas ao longo do tempo e, geralmente, entram em remissão permanente (16).

Infecções virais são um fator desencadeante documentado para recidiva em crianças com SN responsivo a corticosteroide (17). No tratamento dos pacientes recidivantes frequentes, uma alteração da dose em curto prazo - diária ao invés de dias alternados - pode reduzir o risco de recidiva. Outros dois estudos mostraram redução do risco de recidiva durante infecções virais quando as doses de manutenção de prednisona foram aumentadas em 5 mg/dia durante 7 dias seguidos ou em 0,5 mg/kg/dia durante 5 dias consecutivos (18,19).

Ciclofosfamida

A ciclofosfamida é um agente alquilante que pode induzir remissões mais duradouras do que prednisona em pacientes com recidivas frequentes ou dependentes de corticosteroides (20-23).

Ciclosporina

A ciclosporina é eficaz em induzir ou manter a remissão em pacientes com recidivas frequentes ou dependentes de corticosteroides (31-37). Hipercolesterolemia pode inibir a eficácia do medicamento, requerendo doses mais elevadas para atingir resultados semelhantes (38,39).

Tacrolimo

O tacrolimo (TAC) é um inibidor da calcineurina largamente utilizado na prevenção da rejeição aguda no transplante de órgãos. Trata-se de um antibiótico macrolídeo, que inibe a ativação de um fator de transcrição essencial para a produção de citocinas pelo linfócito CD4, resultando em diminuição de produção de interleucina-2 (IL-2) e interferon-gama.

Em um estudo retrospectivo de 10 crianças com SNDC, a comparação de períodos de tratamento com ciclosporina e com TAC em relação ao número de recidivas, dose cumulativa de prednisona, perda de ritmo de filtração glomerular e hipertensão arterial não apresentou diferença significativa (59).

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 29

Na SNDC, a única indicação do TAC seria frente a uma reação adversa a ciclosporina, como hipertricose ou hiperplasia gengival, cuja magnitude interfira na adesão do paciente ao tratamento ou ofereça complicações odontológicas significativas, como gengivite recorrente de difícil tratamento. As reações adversas devem ser comprovadas mediante avaliação por escrito de dermatologista (hipertricose) ou de dentista ou cirurgião buco-maxilo-facial (hiperplasia gengival). Quando indicado, recomenda-se a utilização de tacrolimo na dose de 0,1 a 0,2 mg/kg/dia, em 2 administrações diárias.

Os principais efeitos colaterais do tacrolimo incluem:

- nefrotoxicidade - O aumento da creatinina sérica mais de 30% do nível basal requer redução na dose. A elevação gradativa da creatinina sérica, com piora da proteinúria e elevação dos níveis tensionais, sugere nefropatia crônica secundária aos inibidores de calcineurina. No caso de glomerulopatia, biópsia renal pode esclarecer o diagnóstico diferencial e orientar o tratamento;

- hipertensão arterial;
- dislipidemia;
- hiperglicemia/diabete;
- convulsões;
- infecções.

SÍNDROME NEFRÓTICA RESISTENTE AO CORTICOSTEROIDE - SNRC

A SNRC é definida pela ausência de resposta ao tratamento inicial com prednisona oral na dose de 60 mg/m²/dia ou 2 mg/kg/dia por 8 semanas ou prednisona durante 4 semanas, seguido de pulsoterapia com metilprednisolona em 3 doses de 1.000 mg/1,73 m² ou 20-30 mg/kg em dias alternados por 3-6 doses. Nestes casos, a biópsia renal está indicada.

O tratamento geralmente é de suporte com uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA), além do uso de fármacos hipolipemiantes, conforme o Protocolo de Dislipidemia, do Ministério da Saúde.

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 29

A terapia com corticosteroide deve ser suspensa até que o resultado da biópsia esteja disponível, já que os efeitos adversos são frequentemente intensos, e o tratamento, ineficaz.

Ciclofosfamida

Inexistem dados que demonstrem um efeito benéfico de agentes alquilantes em crianças com SNRC. Remissões parciais ou completas foram relatadas em 20% dos casos após um curso de ciclofosfamida, o que é semelhante à taxa de remissão espontânea em pacientes não tratados ou naqueles que continuam a receber tratamento com corticosteroide isoladamente (6,62,63). Portanto, não há evidência que sugira que os agentes alquilantes devam ser indicados no tratamento de crianças com SNRC.

Ciclosporina

A eficácia da ciclosporina na SNRC em crianças tem sido confirmada em vários trabalhos (64-71).

Em um estudo randomizado, o uso de ciclosporina foi comparado com a terapia de suporte. Dos 22 pacientes tratados com ciclosporina, 7 entraram em remissão completa e 6 em remissão parcial após 6 meses; em comparação, nenhum paciente entre aqueles não tratados entrou em remissão completa e remissão parcial ocorreu em apenas 3 de 19 pacientes (67).

Tacrolimo

O tacrolimo foi estudado por Loeffler e colaboradores (72) em estudo retrospectivo de 16 crianças com SNRC. Ocorreu remissão completa ou parcial em 81% e em 13% dos casos respectivamente, alguns deles após falha terapêutica da ciclosporina. Subsequentemente, Bhimma e colaboradores (73), em estudo prospectivo de 20 crianças com SNRC por GESF, observaram que a introdução de TAC e prednisona em dose baixa por 12 meses induziu remissão parcial ou completa, respectivamente, em 45% e 40% dos casos. Após a suspensão do medicamento, a maior parte dos pacientes teve recidiva da SN.

Gulati e colaboradores (74) avaliaram prospectivamente a eficácia de TAC em 22 crianças consecutivas com SNRC. Prednisona foi utilizada conjuntamente em todos os casos. Nove pacientes apresentaram biópsia renal compatível com lesões glomerulares mínimas, 11 com GESF e 2 com proliferação mesangial. TAC foi descontinuado em 3

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 29

pacientes por efeitos adversos. Das 19 crianças remanescentes, remissão completa ocorreu em 16, remissão parcial em 2 e houve 1 falha terapêutica. Em um pequeno ensaio clínico no qual TAC foi comparado com ciclosporina em pacientes com SNRC, as taxas de remissão completa e parcial entre os dois agentes foram semelhantes após 6 e 12 meses, no entanto foi demonstrado um risco de recorrência significativamente menor nos pacientes que usaram tacrolimo. Todos os pacientes foram tratados com enalapril e prednisona em dias alternados (75).

São frágeis os estudos para a utilização de TAC como medicamento imunossupressor acessório na SNRC após falha terapêutica. No entanto, em vista da ampla disponibilidade da ciclosporina e de resposta semelhante à obtida com TAC, opta-se pela recomendação do TAC somente em casos de pacientes que tenham desenvolvido hipertricose ou hiperplasia gengival associada ao uso de ciclosporina.

Recomendação da CONITEC

A CONITEC, na 4ª reunião ordinária realizada no dia 10/05/2012, decidiu recomendar a ampliação de uso no SUS do medicamento tacrolimo para tratamento da síndrome nefrótica primária em crianças e adolescentes. O medicamento será utilizado como alternativa terapêutica à ciclosporina quando ocorrerem efeitos adversos associados ao seu uso – hiperplasia gengival e hipertricose –, e conforme PCDT a ser elaborado pelo Ministério da Saúde.

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 29

Decisão

PORTARIA SCTIE/MS Nº 35, DE 27 DE SETEMBRO DE 2012

Torna pública a decisão de incorporar o medicamento tacrolimo para o tratamento da Síndrome Nefrótica Primária no Sistema Único de Saúde (SUS).

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve que:

Art. 1º Fica incorporado no SUS o medicamento tacrolimo para o tratamento da Síndrome Nefrótica Primária, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646, as áreas técnicas do Ministério da Saúde terão prazo máximo de cento e oitenta dias para efetivar a oferta ao SUS. A documentação objeto desta decisão está à disposição dos interessados no endereço eletrônico: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1611.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

Publicação no Diário Oficial da União: D.O.U. Nº 193, de 04 de outubro de 2012, pág. 53.

Referências bibliográficas

1. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int.* 1978;13(2):159-65.
2. Kashgarian M, Hayslett JP, Siegel NJ. Lipoid nephrosis and focal sclerosis distinct entities or spectrum of disease. *Nephron.* 1974;13(2):105-8.
3. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr.* 1981;98(4):561-4.
4. Habib R, Gubler MC. Focal sclerosing glomerulonephritis. *Perspect Nephrol Hypertens* 1973;1:263-78.
5. Siegel NJ, Gur A, Krassner LS, Kashgarian M. Minimal-lesion nephrotic syndrome with early resistance to steroid therapy. *J Pediatr.* 1975;87(3):377-80.
6. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM Jr. Prognostic significance of the early course of minimal changes nephrotic syndrome: report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8(5):769-76.
7. Tune BM, Mendoza SA. Treatment of the idiopathic nephrotic syndrome: regimens and outcomes in children and adults. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8(5):824-32.
8. Fogo AB. Renal Pathology. In: Avner ED, Harmon WE (eds). *Pediatric Nephrology*, 6.ed. Springer-Verlag, 2009, p. 565.
- 9 Short versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Arbeitsgemeinschaft für Padiatrische Nephrologie. Lancet.* 1988;1(8582):380-3.
- 10 Hodson EM, Knight JF, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(1):CD001533.
11. Brodehl J. The treatment of minimal change nephrotic syndrome: lessons learned from multicentre co-operative studies. *Eur J Pediatr.* 1991;150(6):380-7.
- 12 Hiraoka M, Tsukahara H, Matsubara K, Tsurusawa M, Takeda N, Haruki S, et al. A randomized study of two long-course prednisolone regimens for nephrotic syndrome in children. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(6):1155-62.

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 29

13. Filler G. Treatment of nephritic syndrome in children and controlled trials. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18 Suppl 6:vi75-8.
14. Leisti S, Koskimies O. Risk of relapse in steroid-sensitive nephrotic syndrome: effect of stage of post-prednisone adrenocortical suppression. *J Pediatr*. 1983;103(4):553-7.
15. Early identification of frequent relapsers among children with minimal change nephrotic syndrome. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr*. 1982;101(4):514-8.
16. Broyer M, Meyrier A, Niaudet P, Habib R. Minimal changes and focal and segmental glomerular sclerosis. In: Cameron JS, Davison MA, Grunfeld JP, et al (eds). *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, Oxford Medical Publications, 1992, p. 298.
17. MacDonald NE, Wolfish N, McLaine P, Phipps P, Rossier E. Role of respiratory viruses in exacerbations of primary nephrotic syndrome. *J Pediatr*. 1986;108(3):378-82.
18. Abeyagunawardena AS, Trompeter RS. Increasing the dose of prednisolone during viral infections reduces the risk of relapse in nephrotic syndrome: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child*. 2008; 93(3):226-8.
19. Mattoo TK, Mahmoud MA. Increased maintenance corticosteroids during upper respiratory infection decrease the risk of relapse in nephrotic syndrome. *Nephron*. 2000;85(4):343-5.
20. Cameron JS, Chantler C, Ogg CS, White RH. Long-term stability of remission in nephrotic syndrome after treatment with cyclophosphamide. *Br Med J*. 1974;4(5935):7-11.
21. Chiu J, Drummond KN. Long-term follow-up of cyclophosphamide therapy in frequent-relapsing minimal-lesion nephrotic syndrome. *J Pediatr*. 1974;84(6):825-30.
22. McDonald J, Murphy AV, Arneil GC. Long-term assessment of cyclophosphamide therapy for nephrosis. *Lancet*. 1974;2(7887):980-2.
23. Durkan AM, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD002290.
24. Vester U, Kranz B, Zimmermann S, Hoyer PF. Cyclophosphamide in steroid-sensitive nephrotic syndrome: outcome and outlook. *Pediatr Nephrol*. 2003;18(7):661-4.
25. Effect of cytotoxic drugs in frequently relapsing nephrotic syndrome with and without steroid dependence. *N Engl J Med*. 1982;306(8):451-4.
26. Kyrieleis HA, Levtchenko EN, Wetzels JF. Long-term outcome after cyclophosphamide treatment in children with steroid-dependent and frequently relapsing minimal change nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis*. 2007;49(5):592-7.

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 29

27. Cyclophosphamide treatment of steroid dependent nephrotic syndrome: comparison of eight week with 12 week course. Report of Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie. Arch Dis Child. 1987;62(11):1102-6.
28. Ueda N, Kuno K, Ito S. Eight and 12 week courses of cyclophosphamide in nephrotic syndrome. Arch Dis Child. 1990;65(10):1147-50.
29. Donia AF, Gazareen SH, Ahmed HA, Moustafa FE, Shoeib AA, Ismail AM, et al. Pulse cyclophosphamide inadequatély suppresses reoccurrence of minimal change nephrotic syndrome in corticoid-dependent children. Nephrol Dial Transplant. 2003;18(10):2054-8.
30. Prasad N, Gulati S, Sharma RK, Singh U, Ahmed M. Pulse cyclophosphamide therapy in steroid-dependent nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2004;19(5):494-8.
31. Niaudet P. Comparison of cyclosporine and chlorambucil in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome: a multicenter randomized controlled trial. The French Society of Pediatric Nephrology. Pediatr Nephrol. 1992;6(1):1-3.
32. Niaudet P, Habib R. Cyclosporine in the treatment of idiopathic nephrosis. J Am Soc Nephrol. 1994;5(4):1049-56.
33. Niaudet P, Broyer M, Habib R. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin A in children. Clin Nephrol. 1991;35 Suppl 1:S31-6.
34. Tejani AT, Butt K, Trachtman H, Suthanthiran M, Rosenthal CJ, Khawar MR. Cyclosporine A induced remission of relapsing nephrotic syndrome in children. Kidney Int. 1988;33(3):729-34.
35. Kano K, Kyo K, Yamada Y, Ito S, Ando T, Arisaka O. Comparison between pre- and posttreatment clinical and renal biopsies in children receiving low dose cyclosporine-A for 2 years for steroid-dependent nephrotic syndrome. Clin Nephrol. 1999;52(1):19-24.
36. Mahmoud I, Basuni F, Sabry A, El-Husseini A, Hassan N, Ahmad NS, et al. Single-centre experience with cyclosporin in 106 children with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. Nephrol Dial Transplant. 2005;20(4):735-42.
37. Habib R, Niaudet P. Comparison between pretreatment and posttreatment renal biopsies in children receiving cyclosporine for idiopathic nephrosis. Clin Nephrol. 1994;42(3):141-6.
38. Hirano T, Kawamura T, Fukuda S, Kohsaka S, Yoshikawa N, Yoshida M et al. Implication of cholesterol in cyclosporine pharmacodynamics in minimal change nephrotic syndrome. Clin Pharmacol Ther. 2003;74(6):581-90.
39. Ingulli E, Tejani A. Severe hypercholesterolemia inhibits cyclosporin A efficacy in a dose-dependent manner in children with nephrotic syndrome. J Am Soc Nephrol. 1992;3(2):254-9.

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 29

40. Ishikura K, Ikeda M, Hattori S, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K, et al. Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic children: a prospective, randomized multicenter trial. *Kidney Int.* 2008;73(10):1167-73.
41. Bagga A, Hari P, Moudgil A, Jordan SC. Mycophenolate mofetil and prednisolone therapy in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(6):1114-20.
42. Novak I, Frank R, Vento S, Vergara M, Gauthier B, Trachtman H. Efficacy of mycophenolate mofetil in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2005;20(9):1265-8.
43. Hogg RJ, Fitzgibbons L, Bruick J, Bunke M, Ault B, Baqi N, et al. Mycophenolate mofetil in children with frequently relapsing nephrotic syndrome: a report from the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Cin J Am Soc Nephrol.* 2006;1(6):1173-8.
44. Fujinaga S, Ohtomo Y, Umino D, Takemoto M, Shimizu T, Yamashiro Y, et al. A prospective study on the use of mycophenolate mofetil in children with cyclosporine-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(1):71-6.
45. Afzal K, Bagga A, Menon S, Hari P, Jordan SC. Treatment with mycophenolate mofetil and prednisolone for steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2007;22(12):2059-65.
46. Dorresteyn EM, Kist-van Holthe JE, Levtchenko EN, Nauta J, Hop WC, van der Heijden AJ. Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(11):2013-20.
47. George J. Mycophenolate mofetil in primary glomerular diseases. *J Assoc Physicians India.* 2011;59:103-106.
48. Guignonis V, Dallochio A, Baudouin V, Dehennault M, Hachon-Le Camus C, Afanetti M, et al. Rituximab treatment for severe steroid- or cyclosporine-dependent nephrotic syndrome: a multicentric series of 22 cases. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(8):1269-79.
49. Gilbert RD, Hulse E, Rigden S. Rituximab therapy for steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(11):1698-700.
50. Kamei K, Ito S, Nozu K, Fujinaga S, Nakayama M, Sako M, et al. Single dose of rituximab for refractory steroid-dependent nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(7):1321-8.
51. Ravani C, Magnasco A, Edefonti A, Murer L, Rossi R, Ghio L, et al. Short term effects of rituximab in children with steroid- and calcineurin-dependent nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(6):1308-15.

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 29

52. Sellier-Leclerc AL, Macher MA, Loirat C, Guérin V, Watier H, Peuchmaur M, et al. Rituximab efficiency in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(6):1109-15.
53. Haffner D, Fischer DC. Nephrotic syndrome and rituximab: facts and perspectives. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(8):1433-8.
54. Schulman SL, Kaiser BA, Polinsky MS, Srinivasan R, Baluarte HJ. Predicting the response to cytotoxic therapy for childhood nephrotic syndrome: superiority of response to corticosteroid therapy over histopathologic patterns. *J Pediatr.* 1988;113(6):996-1001.
55. Fujinaga S, Hirano D, Nishizaki N, Kamei K, Ito S, Ohtomo Y, et al. Single infusion of rituximab for persistent steroid-dependent minimal-change nephrotic syndrome after long-term cyclosporine. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(3):539-44.
56. Van Husen M, Kemper MJ. New therapies in steroid-sensitive and steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(6):881-92.
57. Sugiura H, Takei T, Itabashi M et al. Effect of single-dose rituximab on primary glomerular diseases. *Nephron Clin Pract.* 2011;117(2):c98-105.
58. Ravan P, Rossi R, Magnasco A et al. Short-term effects of rituximab in children with steroid- and calcineurin-dependent nephrotic syndrome: A randomized controlled trial. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2011;6:6 (1308-1315).
59. Sinha MD, MacLeod R, Rigby E, Clark AG. Treatment of severe steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS) in children with tacrolimus. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(7):1848-54.
60. British Association for Paediatric Nephrology. Levamisole for corticosteroid-dependent nephrotic syndrome in childhood. *Lancet.* 1991;337(8757):1555-7
61. Durkan A, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2001;(4): CD002290.
62. Tarshish P, Tobin JN, Berstein J, Edelman CM Jr. Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerular sclerosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol.* 1996;10(5):590-3.
63. Geary DF, Farine M, Thorner P, Baumal R. Response to cyclophosphamide in steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis: a reappraisal. *Clin Nephrol.* 1984;22(3):109-13.
64. Niaudet P. Treatment of childhood steroid resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. *French Society of Pediatric Nephrology. J Pediatr.* 1994;125(6 Pt 1):981-6.

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 29

65. Gregory MJ, Smoyer WE, Sedman A, Kershaw DB, Valentini RP, Johnson K, et al. Long-term cyclosporine therapy for pediatric nephrotic syndrome: a clinical and histologic analysis. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7(4):543-9.
66. Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L, Rizzoni G, Rinaldi S, Gusmano R, et al. Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing nephrotic syndrome: a multicenter randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 1993;8(12):1326-32.
67. Lieberman KV, Tejani A. A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis in children. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7(1):56-63.
68. Ingulli E, Singh A, Baqi N, Ahmad H, Moazami S, Tejani A. Aggressive, long-term cyclosporine therapy for steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol.* 1995;5(10):1820-5.
69. Chishti AS, Sorof JM, Brewer ED, Kale AS. Long-term treatment of focal segmental glomerulosclerosis in children with cyclosporine given as a single daily dose. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(4):754-60.
70. Plank C, Kalb V, Hinkes B, Hildebrandt F, Gefeller O, Rascher W, et al. Cyclosporin A is superior to cyclophosphamide in children with steroid-resistant nephrotic syndrome—a randomized controlled multicentre trial by the Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(9):1483-93.
71. Ehrich JH, Geerlings C, Zivicnjak M, Franke D, Geerlings H, Gellermann J. Steroid-resistant idiopathic childhood nephrosis: overdiagnosed and undertreated. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(8):2183-93.
72. Loeffler K, Gowrishankar M, Yiu V. Tacrolimus therapy in pediatric patients with treatment-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(3):281-7.
73. Bhimma R, Adhikari M, Asharam K, Connolly C. Management of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis in children using tacrolimus. *Am J Nephrol.* 2006;26(6):544-51.
74. Gulati S, Prasad N, Sharma RK, Kumar A, Gupta A, Baburaj VP. Tacrolimus: a new therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(3):910-3.
75. Choudhry S, Bagga A, Hari P, Sharma S, Kalaivani M, Dinda A. Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine in children with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(5):760-9.