

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade De Medicina
Programa De Pós-graduação em Ciências Da Saúde

Mariana Marta De Oliveira Antunes

**TERAPIA COM LEVAMISOLE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM
SÍNDROME NEFRÓTICA CÓRTICO DEPENDENTES OU RECIDIVANTES
FREQUENTES: EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO DE REFERÊNCIA EM
MINAS GERAIS**

Belo Horizonte
2021

Mariana Marta de Oliveira Antunes

**TERAPIA COM LEVAMISOLE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM
SÍNDROME NEFRÓTICA CÓRTICO DEPENDENTES OU RECIDIVANTES
FREQUENTES: EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO DE REFERÊNCIA EM
MINAS GERAIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como quesito parcial para obtenção de título de Mestre.

Área de Concentração: Saúde da Criança e do adolescente

Linha de pesquisa: Nefrologia Pediátrica

Orientação: Prof. Dr. Sérgio Veloso Brant Pinheiro
Coorientação: Prof^a. Dra. Maria Goretti Moreira
Guimarães Penido

Belo Horizonte
2021

Antunes, Mariana Marta de Oliveira.
AN636t Terapia com Levamisole em crianças e adolescentes com Síndrome Nefrótica Córdico dependentes ou recidivantes frequentes [manuscrito]: experiência de um centro de referência em Minas Gerais. / Mariana Marta de Oliveira Antunes. -- Belo Horizonte: 2021.
78f.: il.
Orientador (a): Sérgio Veloso Brant Pinheiro.
Coorientador (a): Maria Goretti Moreira Guimarães Penido.
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Síndrome Nefrótica. 2. Experiências Adversas da Infância. 3. Levamisol. 4. Antiparasitários. 5. Adolescente. 6. Dissertação Acadêmica. I. Pinheiro, Sérgio Veloso Brant. II. Penido, Maria Goretti Moreira Guimarães. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: QV 250

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA - CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

FOLHA DE APROVAÇÃO

**TERAPIA COM LEVAMISOLE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM SÍNDROME NEFRÓtica CÓRTICO
DEPENDENTES OU RECIDIVANTES FREQUENTES: EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO DE REFERÊNCIA EM MINAS GERAIS**

MARIANA MARTA DE OLIVEIRA ANTUNES

Dissertação de Mestrado defendida no dia 20 de maio de 2021, como requisito parcial para a obtenção de grau Mestre em CIÊNCIAS DA SAÚDE, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde-Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal de Minas Gerais e aprovada pela Comissão Examinadora designada pelo Colegiado do Programa supramencionado constituída pelos seguintes Professores Doutores: Sérgio Veloso Brant Pinheiro – Orientador (UFMG), Ana Cristina Simões e Silva (UFMG), Olberes Vitor Braga de Andrade (FCMSCSP) e Maria Goretti Moreira Guimarães Penido - Coorientadora (SCMBH).

Belo Horizonte, 20 de maio de 2021.



Documento assinado eletronicamente por **Olberes Vitor Braga de Andrade, Usuário Externo**, em 20/05/2021, às 21:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Sergio Veloso Brant Pinheiro, Professor do Magistério Superior**, em 20/05/2021, às 21:17, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ana Cristina Simoes e Silva, Professora do Magistério Superior**, em 20/05/2021, às 22:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maria Goretti Moreira Guimarães Penido, Usuário Externo**, em 20/05/2021, às 22:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0740768** e o código CRC **E90D4B46**.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora: Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor: Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Fabio Alves da Silva Junior

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Mário Fernando Montenegro Campos

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Humberto José Alves

Vice-Diretora da Faculdade de Medicina: Profa. Alamanda Kfoury Pereira

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: Profa. Eli lola Gurgel Andrade

Chefe do Departamento de Pediatria: Profa. Maria do Carmo Barros de Melo

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente: Profa. Roberta Maia de Castro Romanelli

Subcoordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente: Profa. Débora Marques de Miranda

Membros Titulares do Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente:

Profa. Ana Cristina Simões e Silva – Titular

Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira – Titular

Profa. Helena Maria Gonçalves Becker – Titular

Profa. Roberta Maia de Castro Romanelli – Titular

Profa. Juliana Gurgel – Titular

Profa. Débora Marques de Miranda – Titular

Prof. Sérgio Veloso Brant Pinheiro – Titular

Profa. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana – Titular

Ariene Silva do Carmo – Discente Titular

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Maria Goretti Moreira Guimarães Penido por toda ajuda, apoio e paciência durante todo o processo de construção de minha formação.

Ao Vinícius por apoiar todas as minhas escolhas, mesmo as mais difíceis.

Ao Dr. Sérgio Veloso pela oportunidade e disponibilidade durante o processo de construção desse trabalho.

NOTA EXPLICATIVA

A presente dissertação foi organizada sob a forma de artigos, de acordo com a resolução 03/2010 de 05/02/2010 do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Área de concentração Saúde da Criança e do Adolescente, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (disponível em:

http://ftp.medicina.ufmg.br/cpg/programas/saude_crianca/arquivos%202013/resolucao03_2010_regulamenta_formato_de_teses_e_dissertacoes.pdf).

O primeiro artigo consiste em uma revisão da literatura sobre o tratamento da síndrome nefrótica córtico sensível na infância. O objetivo foi sumarizar e discutir os achados relevantes da literatura até o momento.

O segundo artigo teve como objetivo descrever a experiência com o uso da medicação Levamisole em crianças e adolescentes com síndrome nefrótica córtico sensível recidivantes frequentes ou córtico dependentes na Unidade de Nefrologia Pediátrica do Centro de Nefrologia da Santa Casa de Belo Horizonte.

As referências bibliográficas estão dispostas ao final de cada artigo e seção.

Para as citações do texto foi utilizado o sistema denominado Vancouver, elaborado por um grupo de editores das principais publicações biomédicas internacionais da cidade de Vancouver, no Canadá, em 1979 e atualizado em 2004 (*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication* – www.ICMJE.org).

Antunes MMO. Terapia com levamisole em crianças e adolescentes com síndrome nefrótica córtico dependentes ou recidivantes frequentes: experiência de um centro de referência em Minas Gerais [dissertação]. Belo Horizonte: Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais; 2021

RESUMO

Introdução: A terapia poupadora de corticoide é a melhor estratégia para reduzir a exposição a esteroides a longo prazo em pacientes com síndrome nefrótica e o levamisole se mostrou um agente poupador de corticoide de baixo custo, fácil acesso e com baixo índice de eventos adversos. **Objetivos:** Sintetizar as evidências literárias sobre as estratégias poupadoras de corticoterapia em pacientes pediátricos com síndrome nefrótica. Avaliar a resposta ao uso de levamisole em pacientes pediátricos com síndrome nefrótica córtico dependentes ou recidivantes frequentes. **Métodos:** Revisão integrativa das evidências disponíveis na literatura em relação ao uso de poupadores de corticoide em pacientes pediátricos com síndrome nefrótica corticossensível recidivantes frequentes ou cortico dependentes. Levantamento de dados de pacientes em uso de levamisole para avaliação da resposta à medicação. **Resultados:** Não há uma medicação poupadora de corticoide de referência na população pediátrica. Quando necessária, a terapia poupadora de corticoterapia deve ser individualizada e compartilhada com familiares. O uso de corticoide continua sendo o tratamento inicial de escolha. Dos 30 pacientes selecionados para o estudo 86,7% não apresentaram efeitos adversos com uso de levamisole. O poupador de corticoide mais comumente utilizado antes do uso de levamisole foi a ciclofosfamida (26,7%). A biópsia renal foi realizada em 30% dos pacientes e o achado mais comum foi doença por lesões mínimas. Ao longo da avaliação em um ano, não houve piora de nenhum índice hematimétricos ($P > 0,05$) incluindo neutrófilos. **Conclusões:** Em nosso estudo o levamisole mostrou eficiência em reduzir o número de recidivas no primeiro ano de uso, além de manter estabilidade da função renal, com baixo índice de evento adverso.

PALAVRAS-CHAVE: síndrome nefrótica, infância, levamisol, adolescente, antiparasitário

ABSTRACT

Introduction: Corticosteroid-sparing therapy is the best strategy to reduce long-term steroid exposure in patients with nephrotic syndrome, and levamisole has been shown to be a low-cost, easily accessible, steroid-sparing agent with a low rate of adverse events. **Objectives:** To synthesize the literature evidence on steroid-sparing strategies in pediatric patients with nephrotic syndrome. To evaluate the response to the use of levamisole in pediatric patients with cortico-resistant nephrotic syndrome or frequent relapses. **Methods:** An integrative review of the evidence available in the literature regarding the use of steroid-sparing agents in pediatric patients with frequent relapsing or steroid-dependent cortico-sensitive nephrotic syndrome. Data collection of patients using levamisole to assess the response to medication. **Results:** There is no reference corticosteroid-sparing medication in the pediatric population. When necessary, steroid-sparing therapy should be individualized and shared with family members. Corticosteroid use remains the initial treatment of choice. Of the 30 patients selected for the study, 86.7% had no adverse effects with the use of levamisole. The most used corticosteroid sparing agent before the use of levamisole was cyclophosphamide (26.7%). Renal biopsy was performed in 30% of patients and the most common finding was focal segmental glomerulus sclerosis (FSGS), followed by minimal change disease. Over the course of the one-year evaluation, there was no worsening of any RBC index ($P > 0.05$) including neutrophils. **Conclusions:** In our study, levamisole showed efficiency in reducing the number of relapses in the first year of use, in addition to maintaining stability of renal function, with a low rate of adverse events.

KEYWORDS: nephrotic syndrome, childhood, levamisole, adolescents, antiparasiti

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BH - Belo Horizonte

COEP - Comitê de ética em pesquisa

SNI - Síndrome nefrótica idiopática

SN - Síndrome nefrótica

SNCR - Síndrome nefrótica córtico resistente

SNCD - Síndrome nefrótica córtico dependente

SNRF - Síndrome nefrótica recidivante frequente

DRC - Doença Renal Crônica

SNRF - Síndrome nefrótica recidivante frequente

CASP - Critical Appraisal Skills Programmer

GRADE-Grading of recommendations assessment, development, and evaluation

KDIGO - Kidney Disease Improving Global Outcomes

MMF - Micofenolato

DECs - Descritores em ciência da saúde

BVS - Biblioteca virtual da saúde

TAC - Tacrolimus

UFMG - Universidade Federal de Minas Gerais

GESF - Glomeruloesclerose focal e segmentar

CSA - Ciclosporina

CaN- Calcineurina

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1 - REVISÃO

- Tabela 1** - Classificação da síndrome nefrótica segundo KDIGO 21
- Tabela 2** - Descrição comparativa entre os estudos sobre o tratamento da síndrome nefrótica corticossensível em pediatria, incluindo resultados, conclusão, grau de evidência, autor e ano de publicação. 24

ARTIGO 2 – ORIGINAL

- Tabela 1** - Características demográficas da amostra de pacientes com síndrome nefrótica corticossensível recidivante frequente ou cortico dependente (n=30) 60
- Tabela 2** - Descrição das medicações utilizadas antes do início de levamisole nos pacientes com síndrome nefrótica corticossensível e recidivas frequentes ou cortico dependentes (n=30) 60
- Tabela 3** - Descrição dos principais achados de biopsia renal nos pacientes com síndrome nefrótica corticossensível e recidivantes frequentes ou cortico dependentes (n=30) 61
- Tabela 4-** Descrição dos eventos adversos relatados durante o uso de levamisole nos pacientes com síndrome nefrótica corticossensível e recidivantes frequentes ou cortico dependentes (n=30) 61

Tabela 5-	Comparação entre dados laboratoriais de distribuição normal: hemoglobina, leucócitos globais, e creatinina no início do uso de levamisole e após um ano do uso da medicação nos pacientes com síndrome nefrótica corticossensível com recidivas frequentes ou cortico dependentes	62
Tabela 6-	Comparação entre dados laboratoriais de proteinúria (relação proteína/creatinina em amostra única urinária), neutrófilos segmentados, no início do uso de levamisole e um ano do uso da medicação nos pacientes com síndrome nefrótica corticossensível com recidivas frequentes ou cortico dependentes	63
Tabela 7-	Avaliação do número de recidivas e da taxa de filtração glomerular estimada durante o uso de levamisole nos pacientes com síndrome nefrótica corticossensível com recidivas frequentes ou cortico dependente	64
Tabela 8-	Relação entre o tempo de doença e o uso de poupadores de corticoide e sua relação com hipertensão arterial a admissão dos pacientes com síndrome nefrótica corticossensível e recidivas frequentes ou cortico dependente (n=30).	65

LISTA DE FIGURAS

ARTIGO 1 - REVISÃO

Figura 1 -	Diagrama de artigos selecionados sobre os tratamentos da síndrome nefrótica corticossensível	23
Figura 2 -	Desenho esquemático da resposta Th1 e Th2	33
Figura 3 -	Desenho esquemático dos efeitos imunológicos do levamisole	34
Figura 4-	Desenho esquemático do mecanismo de ação proposto para ciclosporina	35
Figuro 5-	Desenho esquemático da ação da ciclosporina no fator de permeabilidade vascular	35
Figura 6-	Desenho esquemático do mecanismo de ação proposto para tacrolimus	36
Figura 7 -	Desenho esquemático do mecanismo de ação proposto para micofenolato	37
Figura 8 -	Desenho esquemático mecanismo de ação proposto para o Rituximab	39

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
1.1 Referências bibliográficas	15
2. REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1 Artigo de Revisão	17
2.2 Referências Bibliográficas	43
3. OBJETIVOS	47
3.1 Objetivo Principal:	47
3.2 Objetivos Secundários:	47
4. PACIENTES E MÉTODOS	48
4.1. Delineamento e local	48
4.2 Critérios de inclusão e exclusão	48
4.3 Definição de síndrome nefrótica e resposta ao corticoide	48
4.4 Tratamento da Síndrome nefrótica	49
4.5 Coleta de dados	49
4.6 Considerações éticas	50
4.7 Análise de dados	50
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO (Artigo original)	52
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA	73

1. INTRODUÇÃO

O uso de levamisole como terapia poupadora de corticoide na SNI córtico-dependente ou com recidivas frequentes apresenta poucos efeitos colaterais e baixo custo, além de ser efetiva na manutenção da remissão da SNI, seja associado a corticoterapia como agente poupador, seja como droga única. (1-11).

A maioria dos estudos não correlaciona os achados histológicos às características dos pacientes que respondem ao uso do levamisole, muito menos, analisam dados relacionados aos pacientes que mantêm o uso de levamisole não associado à corticoterapia. Por ser um agente com característica mais imunomoduladora que imunossupressora, o levamisole pode ser a terapia de escolha para a sustentação da remissão e na redução de complicações da SNI relacionadas ao uso crônico de corticosteroides (1,4-6).

A resistência ao uso de levamisole, apesar de descrita, também não está bem estabelecida na literatura. Do mesmo modo, também não está definida quais são as características da população resistente ao seu uso (12). Alguns estudos demonstraram que o uso prolongado de levamisole pode levar a descontinuação do uso de prednisolona, assim como diminuição das recidivas (2,6,7,11), entretanto, este tempo não está estabelecido (2). De acordo com Madani et al (2010), parece haver correlação entre uso de levamisole por 14 meses com a redução em 50% da dose de prednisona e redução em 50% do número de recidivas (7).

Este estudo pretende avaliar os resultados do uso do levamisole, identificando os fatores de resistência ao uso da medicação, taxa de sucesso na redução de corticoterapia e taxa de eventos adversos. Essas informações serão úteis para a decisão do perfil de paciente que se beneficiará com o uso do levamisole.

1.1. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4S):S1-S276.
2. Kuźma-Mroczkowska E, Skrzypczyk P, Pańczyk-Tomaszewska M. Levamisole therapy in children with frequently relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome: a single-center experience. *Cent Eur J Immunol.* 2016;41(3):243-247.
3. Larkins N, Kim S, Craig J, Hodson E. Steroid-sensitive nephrotic syndrome: an evidence-based update of immunosuppressive treatment in children. *Arch Dis Child.* 2016 Apr;101(4):404-8.
4. Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B, Emma F. Minimal Change Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Feb 7;12(2):332-345.
5. Kyrieleis HA, Löwik MM, Pronk I, Cruysberg HR, Kremer JA, Oyen WJ, van den Heuvel BL, Wetzels JF, Levtchenko EN. Long-term outcome of biopsy-proven, frequently relapsing minimal-change nephrotic syndrome in children. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009 Oct;4(10):1593-600.
6. Basu B, Babu BG, Mahapatra TK. Long-term efficacy and safety of common steroid-sparing agents in idiopathic nephrotic children. *Clin Exp Nephrol.* 2017 Feb;21(1):143-151
7. Madani A, Isfahani ST, Rahimzadeh N, Fereshtehnejad SM, Hoseini R, Moghtaderi M, Mohseni P, Ataiee N. Effect of levamisole in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Iran J Kidney Dis.* 2010 Oct;4(4):292-6.
8. Kiruba Samuel EM, Krishnamurthy S, Bhanudeep S, Muske S. Levamisole in Frequently-relapsing and Steroid-dependent Nephrotic Syndrome. *Indian Pediatr.* 2017 Oct 15;54(10):831-834.
9. Jiang L, Dasgupta I, Hurcombe JA, Colyer HF, Mathieson PW, Welsh GI. Levamisole in steroid-sensitive nephrotic syndrome: usefulness in adult patients and laboratory

insights into mechanisms of action via direct action on the kidney podocyte. *Clin Sci (Lond)*. 2015 Jun;128(12):883-93.

10. Ekambaram S, Mahalingam V, Nageswaran P, Udani A, Geminiganesan S, Priyadarshini S. Efficacy of levamisole in children with frequently relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome. *Indian Pediatr*. 2014 May;51(5):371-3.

11. Abeyagunawardena AS, Karunadasa U, Jayaweera H, Thalgahagoda S, Tennakoon S, Abeyagunawardena S. Efficacy of higher-dose levamisole in maintaining remission in steroid-dependant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2017 Aug;32(8):1363-1367.

12. Boyer O, Moulder JK, Grandin L, Somers MJ. Short- and long-term efficacy of levamisole as adjunctive therapy in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2008 Apr;23(4):575-80.

2. REVISÃO DA LITERATURA

Artigo de Revisão:

Revisão integrativa da abordagem farmacológica e não farmacológica no tratamento da síndrome nefrótica córtico sensível na infância.

Antunes, Mariana Marta de Oliveira 1; Penido, Maria Goretti Moreira Guimarães 2,3; Pinheiro, Sérgio Veloso Brant 3,4.

1 Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. Hospital Metropolitano Odilon Behrens

2 Unidade de Nefrologia Pediátrica do Serviço de Nefrologia da Santa Casa de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

3 Unidade de Nefrologia Pediátrica, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

4 Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

***Correspondência:** Sérgio Veloso Brant Pinheiro

Rua Antilhas, 80/600, Bairro Sion, Belo Horizonte, MG, Brasil. CEP: 30315480

E-mail: svbpinheiro@gmail.com

Resumo

Introdução: Múltiplas opções terapêuticas estão disponíveis para uso como medicamentos poupadores de corticoide na SNI e até mesmo em substituição a corticoterapia. Contudo, ainda não há consenso sobre qual a melhor medicação a ser utilizada como primeira linha.

Métodos: Vinte e três estudos foram selecionados e avaliados com a utilização do *Critical Appraisal Skills Programme (CASP)* e *Grading of recommendations assessment, development and evaluation (GRADE)*. Foram descritas e revisadas as terapias tradicionais e não tradicionais, no tratamento da síndrome nefrótica córtico sensível, incluindo dieta e suplementação de vitaminas e minerais.

Resultados: A corticoterapia continua como a terapêutica de escolha no primeiro episódio da SNI e nas recidivas. A ciclofosfamida é o agente poupador de corticoide mais utilizado, mas apresenta múltiplos eventos adversos incluindo toxicidade gonadal, o que limitam seu uso. O Levamisole apresenta menos eventos adversos se comparado com micofenolato além de ser mais bem tolerado e apresentar eventos adversos são mínimos. O uso da ciclosporina eleva o risco de lesão renal e não apresenta diferença na prevenção de recidiva, em um ano, se comparada a ciclofosfamida. Tacrolimus deve ser usado em substituição a ciclosporina quando os eventos cosméticos forem excessivos, seu uso eleva o risco de desenvolvimento de diabetes. O micofenolato tem eficácia semelhante ao levamisole, ciclosporina e tacrolimus na redução do número de recidivas, com menos efeitos cosméticos e sem gerar nefrotoxicidade. Rituximab se mostrou eficaz na redução de recidivas, mas, deve ser utilizado apenas em pacientes que falharam em manter a remissão com uso de outros poupadores de corticoide. As terapias não convencionais, como suplementação de vitamina e minerais, necessitam de maiores investigações.

Conclusão: A escolha da melhor estratégia terapêutica na SNI deve levar em conta dados clínicos, disponibilidade da medicação e ser compartilhada com a família, principalmente no caso de uso prolongado de medicações.

Palavras-chave: síndrome nefrótica, pediatria, criança, adolescente, terapêutica, corticosteroides

Abstract

Introduction: Multiple therapeutic options are available for use as corticosteroid-sparing drugs in NIS and even as a replacement for corticosteroid therapy. However, there is still no consensus on the best medication to be used as a first line.

Methods: Twenty-three studies were selected and evaluated using the Critical Appraisal Skills Program (CASP) and Grading of recommendations assessment, development and evaluation (GRADE). Traditional and non-traditional therapies were described and reviewed for the treatment of cortico-sensitive nephrotic syndrome, including diet and vitamin and mineral supplementation.

Results: Corticosteroid therapy remains the treatment of choice in the first episode of NIS and in relapses. Cyclophosphamide is the most used corticosteroid-sparing agent, but it has multiple adverse events including gonadal toxicity, which limit its use. Levamisole has fewer adverse events compared to mycophenolate in addition to being better tolerated and having minimal adverse events. The use of cyclosporine increases the risk of kidney damage and does not present a difference in the prevention of relapse, in one year, when compared to cyclophosphamide. Tacrolimus should be used instead of cyclosporine when cosmetic events are excessive, its use increases the risk of developing diabetes. Mycophenolate has similar efficacy to levamisole, cyclosporine, and tacrolimus in reducing the number of relapses, with fewer cosmetic effects and without generating nephrotoxicity. Rituximab has been shown to be effective in reducing relapses, but it should only be used in patients who have failed to maintain remission with the use of other steroid-sparing agents. Unconventional therapies, such as vitamin and mineral supplementation, need further investigation.

Conclusion: The choice of the best therapeutic strategy in NIS should consider clinical data, medication availability and be shared with the family, especially in the case of prolonged medication use.

Key words: nephrotic syndrome, pediatrics, children, therapeutics, glucocorticoid

Introdução

A Síndrome nefrótica (SN) é definida pela tríade: proteinúria, hipoalbuminemia e edema. Muitas doenças glomerulares podem causar síndrome nefrótica, as quais variam de acordo com a idade em que a doença se manifesta. Enquanto os defeitos genéticos são mais frequentes em crianças menores de um ano, a SN primária ou idiopática (SNI) é mais comum entre um e 10 anos de idade e resulta de lesão glomerular intrínseca sem causa definida (1,2). A SN secundária, mais comum em adolescentes e adultos, engloba as lesões glomerulares que geralmente decorrem de doenças sistêmicas.

A SNI em pediatria, foco desta revisão, possui incidência anual muito variável, em virtude de diferenças étnicas e regionais (2). Embora os mecanismos etiopatogênicos sejam complexos e multifatoriais, a SNI é mais bem definida como uma podocitopatia. As alterações estruturais e funcionais dos podócitos afetam a permeabilidade da barreira de filtração glomerular e originam a proteinúria maciça (2,3). De acordo com o tipo e o grau de lesão podocitária, a SNI pode cursar com manifestações histopatológicas distintas (2–4). A SN por lesões histológica mínima (SNLM) é o achado mais comum na SNI pediátrica, porém nas últimas décadas tem sido relatado um aumento na incidência da glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) (2–5).

A base do tratamento para SNI é a corticoterapia, com protocolos amplamente baseados no Estudo Internacional de Doenças Renais em Crianças e nas recomendações da Associação Internacional de Nefrologia Pediátrica (6–9).

A grande maioria das crianças com SNI apresentará remissão completa da doença após tratamento com esteroides (Tabela 1). Contudo, frequentemente, há a necessidade do uso de poupadores de corticoide, em virtude de complicações ou toxicidade associadas ao uso prolongado dessa medicação (1,2,9,11). Dentre as complicações da SNI, podemos mencionar: o risco de infecções bacterianas, (12) a hiperlipidemia, (12) o risco de eventos tromboembólicos, (13) além de complicações ósseas (14,15) e oculares (14,16,17) secundárias ao tratamento.

Tabela 1. Classificação da síndrome nefrótica segundo KDIGO (10)

Classificação	Definição
Síndrome Nefrótica	Edema, relação proteína/creatinina urinária > 2mg/mg ou mais de 3+ no Dipstick urinário, hipoalbuminemia < 3 g/dl
Remissão completa	Relação proteína/creatinina urinária < 2mg/mg ou < 1+ no Dipstick urinário por pelo menos 3 dias consecutivos
Respondedor inicial / sensível a corticoide (SNSC)	Atinge a remissão completa com 4 semanas de corticoterapia
Resistência inicial/Resistente a corticoide (SNRC)	Falha em atingir a remissão completa após 8 semanas de corticoterapia
Recidiva	Relação proteína/creatinina urinária > 2mg/mg ou mais de 3+ no Dipstick urinário por 3 dias consecutivos após período de remissão
Recidiva frequente (SNRF)	Mais de duas recidivas após 6 meses do tratamento inicial ou mais de 4 recidivas no período de 12 meses
Dependência a corticoide (SNCD)	Duas recidivas consecutivas durante o período de terapia com corticoide ou após 14 dias do cessar da terapia com corticoide

SNSC - síndrome nefrótica cortico-sensível / SNRC - síndrome nefrótica cortico resistente / SNCD - síndrome nefrótica cortico dependente / SNRF - síndrome nefrótica recidivante frequente

Várias estratégias farmacológicas e não farmacológicas têm sido descritas e estudadas, especialmente no que diz respeito às alternativas terapêuticas em casos de dependência ou toxicidade aos corticoides (2,3,6,14). Nesse cenário, a biologia molecular poderá orientar a individualização da terapêutica baseada

na melhor resposta para cada paciente, podendo inclusive propor o uso de terapias iniciais diferentes dos corticoides. Essa revisão tem como objetivo descrever as principais estratégias terapêuticas atuais no tratamento da SNI em pacientes córtico-dependentes, com recidivas frequentes ou com toxicidade aos corticoides.

Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa cujo levantamento de dados foi realizado entre março de 2019 e janeiro de 2021 seguindo a metodologia sugerida pela literatura, utilizando-se de instrumento validado de coleta de dados. Foram utilizados os seguintes descritores em ciência da saúde (DECs) do portal da BVS (biblioteca virtual da saúde): síndrome nefrótica sensível a esteroide, crianças, infância e tratamento. Foram aceitos para essa revisão artigos publicados nos últimos cinco anos, nos idiomas inglês e português. A pesquisa foi realizada nas seguintes bases de dados PubMed e Biblioteca virtual da saúde (Scielo, LILACS e MEDLINE). As referências dos artigos também foram incluídas caso preenchessem os critérios de inclusão. Foram inicialmente encontrados 266 artigos que posteriormente foram selecionados, tendo preenchido critério para essa revisão 23 artigos. Esses artigos foram avaliados com a utilização do Critical Appraisal Skills Programme (CASP) e escala Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) na qual será classificado como A (Alta qualidade) artigos com forte confiança de que o efeito verdadeiro se aproxime do efeito estimado; B (Moderada) quando há moderada confiança na estimativa do efeito, existe possibilidade do efeito ser substancialmente diferente do estimado; C (Baixa) a confiança estimada no efeito é limitada e D (Muito baixa) quando há pouca confiança na estimativa de efeito.

Resultados

Foram inicialmente selecionados 266 artigos pela busca por descritores nas bases de dados. Após avaliação inicial (resumos e título) foram excluídos 200 artigos. Foram selecionados dessa forma 66 artigos, dos quais foram excluídos 17 por duplicação e 26, após leitura, devido a dados incompletos, protocolos de pesquisa inadequados, relatos de caso e revisão de literatura. Para a análise final, foram selecionados 23 artigos dos quais 13 ensaios clínicos e 10 artigos observacionais (Figura 1). Os artigos selecionados foram classificados com base na classificação GRADE (Tabela 2).

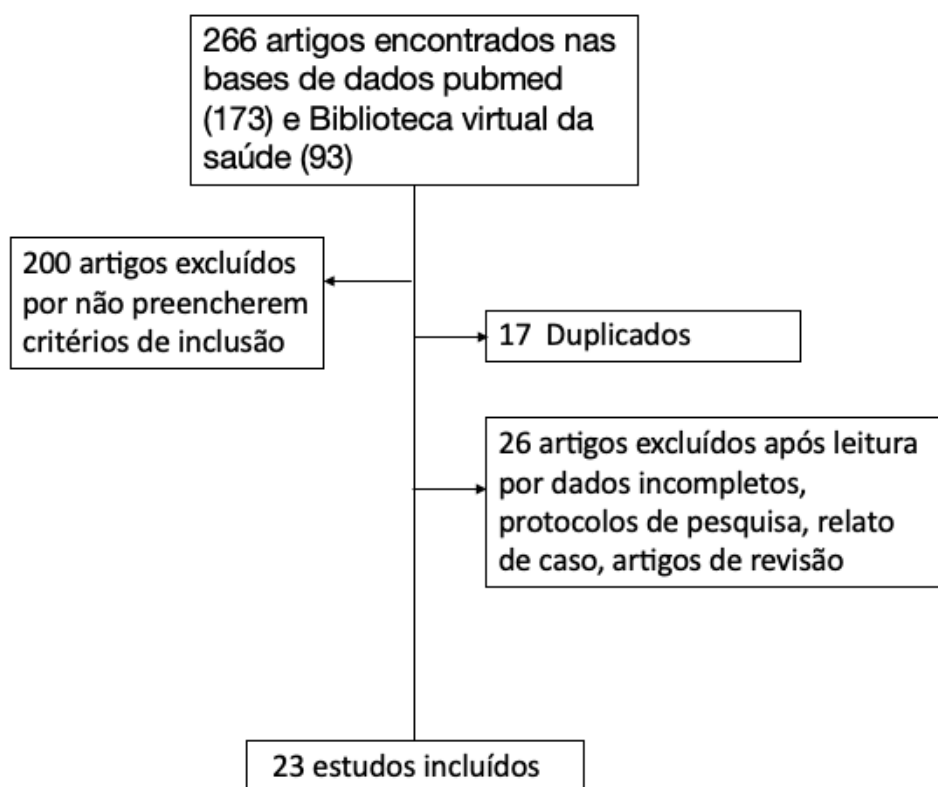


Figura 1. Diagrama de artigos selecionados sobre tratamento da síndrome nefrótica córtico sensível em crianças.

Tabela 2- Descrição comparativa entre os estudos sobre o tratamento da síndrome nefrótica córtico sensível em pediatria, incluindo resultados, conclusão e grau de evidência, autor e ano de publicação.

Título do artigo	Autor	Periódico/ano publicação	Objetivo	Amostra	Resultados/ conclusões	GRADE
The Effect of a Gluten-Free Diet in Children With Difficult-to-Manage Nephrotic Syndrome.	Lemley et al	Pediatrics 2016	Avaliar a eficácia da dieta com exclusão de glúten na SN	2- 14 anos N=8	Demonstrou impacto da dieta de exclusão de glúten em pacientes com síndrome nefrótica de difícil manejo	C
Clinical course & management of childhood nephrotic syndrome in Germany: a large epidemiological ESPED study.	Franke et al.	BMC nephrology 2019	Demonstrar curso e tratamento de pacientes com SN na Alemanha	0-18 anos N=326	Incidência de SN 43% da população estudada. 30% dos pacientes experimentam alguma complicação sendo as infecciosas as mais comuns	B
A randomized clinical trial indicates that levamisole increases the time to relapse in children with steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome	Gruppen et al.	Kidney International 2015	Demonstrar a eficácia do uso de levamisole em prevenir recidivas na SNSC	2-16 anos N=99	Levamisole se mostrou efetivo no que diz respeito a tempo de recidiva e número de recidivas em relação ao placebo	B
Extending initial prednisolone treatment in a randomized control trial from 3 to 6 months did not significantly influence the course of illness in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome	Sinha et al.	Kidney International 2017	Avaliar a eficácia em se prolongar o uso inicial de corticoterapia por 6 meses	1-12 anos N=181	Prolongar a terapia com corticoide de 3 meses para 6 meses não reduz o número de recidivas e tem o mesmo efeito em sustentar a recidiva em 1 ano	B
Evaluation of mycophenolate mofetil or tacrolimus in children with steroid-sensitive but frequently relapsing or steroid dependent nephrotic syndrome	Wang J et al	Asian Pacific Society of Nephrology 2016	Comparar a eficácia do MMF vs TAC em reduzir recidivas e manter remissão	0-7 anos N= 72	Não houve diferença estatística na sustentação de remissão entre os dois grupos, assim como na redução das recidivas.	D
Use of a low-dose prednisolone regimen to treat a relapse of steroid-sensitive nephrotic syndrome in children	Raja K et al	Pediatric Nephrology 2016	Demonstrar a eficácia do tratamento de recidiva da SN com baixas doses de prednisolona	3-17 anos N= 15	Uso de baixa dose de prednisolona (1mg/kg) se mostrou eficaz em atingir remissão após recidiva com melhora na qualidade de vida	C

The effect of vitamin D and calcium supplementation in pediatric steroid-sensitive nephrotic syndrome	Banerjee S et al	Pediatric nephrology	Avaliar a eficácia da suplementação de cálcio e vitamina D na recidiva da SN	3-6 anos N=43	O nível de vitamina d foi significativamente mais baixo no grupo que apresentou recidivas, mas isso não foi comprovado no grupo que recebeu tratamento. Não houve redução das recidivas no grupo que recebeu vitamina D	C
The effect of systemic corticosteroids on the innate and adaptive immune system in children with steroid responsive nephrotic syndrome	Baris He et al	Eur J Pediatr. 2016	Avaliar os efeitos da corticoterapia na sistema imune no inicio da terapia e com o uso prolongado	1-18 anos N= 14	Células T são suprimidas muito precocemente nos paciente com SN em comparação a supressão tardia mas persistente das células B mesmo após a suspensão do tratamento	C
Rituximab versus cyclophosphamide as first steroid-sparing agent in childhood frequently relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome	Kari Jet al	pediatric nephrology 2020	Comparar a eficácia e segurança do rituximab em relação a ciclofosfamida como primeira linha de tratamento	1-18 anos N= 46	Ambas as medicações apresentaram significância estatística em redução da corticoterapia pacientes em uso de ciclofosfamida apresentaram mais eventos Hematológicos e o grupo Rituximab mais eventos secundários a administração	C
The safety and efficacy of mycophenolate mofetil in children and adolescents with steroid-dependent nephrotic syndrome: a single-center study	Karunamoorthy S et al	Clinical kidney jornal 2019	Demonstrar a eficácia e perfil de eventos adversos do MMF	1-18 anos N= 87	Oa eventos adversos mais comumente encontrados foram infecção urinaria, diarreia e leucopenia, e a grande maioria dos pacientes apresentou resposta satisfatória ao uso de micofenolato	C

Efficacy of Rituximab vs Tacrolimus in Pediatric Corticosteroid-Dependent Nephrotic Syndrome A Randomized Clinical Trial	Biswanath B. et al	JAMA 2018	Comparar a eficácia do Rituximab em relação ao tacrolimus na manutenção do tempo livre de recidivas	3-16 anos N=175	Rituximab se mostrou mais efetivo na manutenção da ausência de recidivas por mais de 12 meses que o tacrolimus (54 [90.0%] vs 38 [63.3%] children; P < .001; odds ratio, 5.21; 95%CI, 1.93-14.07). para os pacientes que apresentaram recidivas a média de tempo sem recidivas foi de 40 semanas para Rituximab e 29 semanas para tacrolimus. O número de infecções foi duas vezes mais comum no grupo do tacrolimus	B
Long term tapering versus standard prednisolone treatment for first episode of childhood nephrotic syndrome: phase III randomized controlled trial and economic evaluation	Webb N J et al	BMJ 2019	Determinar a eficácia de se estender a terapia com corticoide de 8 para 16 semanas em relação a recidivas	1-14 anos N=237	Não houve significância estatística no tempo para a primeira recidiva ou a incidência de recidivas entre os grupos. Notada melhora na qualidade de vida relatada para o grupo terapia estendida	B
Results of the PROPINE randomized controlled study suggest tapering of prednisone treatment for relapses of steroid sensitive nephrotic syndrome is not necessary in children	Gargiulo A et al	Kidney international 2020	Avaliar o curso de corticoterapia nas recidivas de SNI	3-17 anos N= 78	Não houve diferença estatística entre os grupos em relação aos grupos estudos de tempo longo e curto de tratamento. Não há indicação de uso de corticoterapia prolongada para pacientes com síndrome nefrótica	B
Low-dose rituximab is no less effective for nephrotic syndrome measured by 12-month outcome.	Maxted AP et al	Pediatric Nephrology 2018	Comparar a eficácia de doses baixas de Rituximab (375mg/m ²) em relação a doses elevadas (750mg/m ²)	1-14 anos N=60	O uso de protocolos de dose única e baixa de Rituximab não afeta a probabilidade de recidiva em 12 meses	B

A global anti B cell strategy combining Obinutuzumab and daratumumab in severe pediatric nephrotic syndrome	Majeranowski A et al	Pediatric Nephrology 2020	Avaliar a eficácia da estratégia combinada de obinutuzumab e daratumumab na SNCD	1-5 anos N=14	A combinação de Obinutuzumab e daratumumab induz depleção nas células B e remissão em crianças com síndrome nefrótica de difícil tratamento	B
Histopathological Spectrum and Short-Term Outcome of Treatment with Cyclophosphamide in Relapsing Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome	Bajeer IA et al	J Coll Physicians 2018	Descrever a resposta a ciclofosfamida em relação a diferentes lesões histopatológicas	4-7 anos N=74	O uso de ciclofosfamida e corticoide melhora o desfecho de pacientes com síndrome nefrótica recidivantes frequentes com mínimo efeito adverso	D
Immunosuppressive therapy in children with primary nephrotic syndrome: single center experience, Karachi, Pakistan.	Moorani KN et al	BMC nephrology 2018	Determinar a resposta a esteróides e agentes imunossuppressores alternativos em pacientes com SN	1-15 anos N=176	Mortalidade da síndrome nefrótica encontrada foi de 3% > levamisole e ciclofosfamida foi eficaz na manutenção da remissão da SNCD e SNRF	C
Sixteen-week versus standard eight-week prednisolone therapy for childhood nephrotic syndrome: the PREDNOS RCT	Webb NJ et al	Health Technol Assess 2019	Determinar a eficácia de se estender o tempo de corticoterapia para 16 semanas	1-15 anos N=237	Não Houve benefício em se estender o tempo de uso de corticoterapia por 16 semanas em relação ao desfecho recidiva. Contudo o curso de corticoterapia por 16 semanas foi mais barata e com melhora na qualidade de vida	B
Cyclophosphamide and rituximab in frequently relapsing/steroid-dependent nephrotic syndrome.	Webb H et al.	Pediatric Nephrology 2016	Comparar a resposta ao uso de Rituximab vs ciclofosfamida em pacientes com SN	1-15 anos N=102	Rituximab se mostrou superior a ciclofosfamida em manter a remissão da doença com menos efeitos colaterais tendo sido descritos apenas reações alérgicas a infusão da medicação	C
Cyclophosphamide in idiopathic nephrotic syndrome: Outcome and outlook	Berkane M et al	Nephrol Ther. 2018	Determinar o desfecho tardio da ciclofosfamida e avaliar os fatores relacionados a	1-7 anos N=50	O uso da ciclofosfamida oral ainda se mantém como segunda linha efetiva de	C

			remissão sustentada		tratamento da síndrome nefrótica (recidivante frequente e cortico dependente)	
Low molecular weight heparin may benefit nephrotic remission in steroid-sensitive nephrotic syndrome via inhibiting elastase.	Zhai S	Pediatric Nephrology 2017	Avaliar a influência de HBPM com pacientes com SNCS	3-10 anos N=40	Heparina de baixo peso molecular utilizada em associada a corticoterapia parece ser efetiva no controle da proteinúria e tempo de doença, mas não e efetiva em reduzir as recidivas	B
Discontinuation of maintenance therapy in frequently relapsing nephrotic syndrome	Vogd J	Clin Nephrol. 2019	Descrever a experiência em pacientes após a descontinuação da terapia imunossupressora	2-18 anos N= 24	Não houve diferença, em relação a recidivas, em diferentes formas de descontinuidade de corticoterapia. Todos os pacientes apresentaram resposta satisfatória a corticoterapia quando houve recidiva nos diferentes protocolos de retirada de corticoterapia	C
Short courses of daily prednisolone during upper respiratory tract infections reduce relapse frequency in childhood nephrotic syndrome	Abeyagunawardena AS	Pediatric Nephrology. 2017	Avaliar a eficácia de curto período de corticoterapia durante infecção respiratória alta	2-18 anos N=43	O uso de baixas doses de corticoterapia (0,5mg/kg/dia) de corticoterapia durante episódios de infecções respiratórias altas pode reduzir a necessidade de longos cursos de corticoterapia, devido a recidiva nesse período, e consequente eventos adversos.	B

Terapias Farmacológicas Convencionais

Corticosteroide

Todos os artigos avaliados consideraram a corticoterapia como a terapia inicial de escolha na SNI, e esta induz a remissão em aproximadamente 80% dos pacientes (11,20). Contudo, seu principal mecanismo de ação contínua indefinido.

A dose inicial recomendada continua sendo 60mg/m²/dia por quatro a seis semanas, seguidas de 40 mg/m²/dia por dois a cinco meses com redução progressiva das doses (11,20). A duração ótima do tratamento do episódio inicial de SNI córtico sensível tem ficado cada dia mais claro, não havendo benefício em se estender o tratamento além de dois a três meses (21). Webb et al compararam a duração do tratamento com prednisolona e seu custo em protocolos de oito a 16 semanas de uso. Foram randomizadas 237 crianças que receberam 16 ou oito semanas de corticoterapia. O desfecho primário analisado foi o tempo para a primeira recidiva em um acompanhamento mínimo de 24 meses. Não houve diferença significativa em relação ao desfecho primário entre os grupos ($p=0,28$) ou incidência de SNRF (curso estendido 60/114 (53%) x curso padrão 55/109 (50%) $p=0,75$). Também não houve diferença na evolução para a necessidade de agente poupador de corticoide entre os grupos ($p=0,81$) (21). Sinha et al compararam o tempo de tratamento do primeiro episódio de SNI, de três meses para seis meses, e mostraram que não há benefício em se estender a terapia inicial (21,22). Dessa forma, deve-se manter a dose de 2mg/kg/dia (60mg/m²/dia) por quatro a seis semanas e quando houver resposta satisfatória, com remissão completa por três dias, iniciar a redução da dose para 40 mg/m²/dia em dias alternados por pelo menos quatro semanas, conforme sugerido pelo Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) e pela Academia Americana de Pediatria (21–23).

Os efeitos do uso de corticoterapia em longo prazo incluem distúrbios do crescimento, ganho de peso excessivo, distúrbio cardiovasculares e do comportamento, catarata, glaucoma, osteopenia, necrose avascular óssea e distúrbio dos lípidos. Entretanto, nem todos os efeitos colaterais da terapia serão

reversíveis (24). Processos infecciosos são muito comuns ao longo do tratamento com corticoide. Em 2016, Baris et al realizaram avaliação imunológica por meio de amostras sanguíneas, em pacientes com SN em uso de prednisolona 2mg/kg/dia em comparação a pacientes que não fizeram o tratamento. Notadamente, os pacientes não tratados apresentaram número absoluto de linfócitos ($p=0,01$), número absoluto de células T CD3+ ($p=0,02$) e CD8+ ($p=0,006$) maiores que o grupo em uso de corticosteroides. Dessa forma, é importante considerar os pacientes em uso de corticoterapia imunodeprimidos desde o início de seu tratamento (25).

Em relação às recidivas, não há estudos suficientes para se estabelecer o tratamento mais adequado, mas, a maioria dos autores recomenda dose de 60mg/m²/dia ou 2mg/kg/dia até que o paciente esteja em completa remissão por pelo menos três dias. Após remissão a dose deverá ser reduzida para 40mg/m²/dia ou 1,5mg/kg/dia em dias alternados por pelo menos três meses. Sugere-se também que a corticoterapia seja mantida na menor dose possível, em dias alternados, que seja capaz de manter a remissão sem efeitos colaterais. Caso a dose em dias alternados não seja capaz de manter a remissão, deve ser mantida a menor dose possível diariamente. Recomenda-se ainda o uso de baixas doses de corticoide diariamente, durante episódios de infecções respiratórias altas, mesmo para pacientes em uso da medicação em dias alternados (11,22,23).

Para os pacientes com SNCD ou SNRF que evoluem com efeitos colaterais relacionados ao uso de corticoterapia em longo prazo, mesmo em baixas doses, está indicado o uso das medicações poupadoras de corticoide (21,23).

Terapias poupadoras de corticoide

Ciclofosfamida

A ciclofosfamida é o agente poupador de corticoide mais comumente utilizado. Seu uso em protocolos de SN data de 1967, é a primeira droga citotóxica efetiva como poupador de corticoide. Esta droga se mostrou eficaz no tratamento de pacientes recidivantes frequentes.

Recomenda-se um ciclo único de oito a 12 semanas na dose de 2mg/kg/dia, e com dose máxima acumulada de 168mg/kg, com o objetivo de reduzir eventos adversos. Deve ser iniciada apenas após a remissão completa com uso de corticoterapia. Estudos demonstraram superioridade da via venosa de administração na sustentação de remissão após seis meses, mas não após 12-24 meses, quando comparado a dose oral da medicação (26).

A ciclofosfamida apresenta múltiplos eventos adversos incluindo leucopenia, trombocitopenia, alopecia, cistite hemorrágica, além da disfunção gonadal e risco oncológico elevado em longo prazo. A toxicidade gonadal associada a ciclofosfamida é bem documentada, acomete mais indivíduos do sexo masculino e é dose dependente, justificando a recomendação de ciclo único da medicação. Doses acumuladas maiores que 300 mg/kg estão associadas a azoospermia (27,28).

Em comparação com outras drogas poupadoras de corticoterapia apresentou eficácia em sustentar a remissão em longo prazo, inclusive apresentando resposta satisfatória para pacientes córtico-resistentes. Webb et al compararam a eficácia da ciclofosfamida em relação ao rituximab em paciente SNCD e SNRF, demonstrando resposta satisfatória ao tratamento com índice de eficácia muito próximo ao levamisole e a ciclosporina mas, com superioridade para o rituximab, inclusive no tempo livre de corticosteróide (12 meses para rituximab e três meses para ciclofosfamida) (29). Contudo, os resultados encontrados podem estar relacionados ao grau de imunossupressão recebido por esses pacientes, em geral, pacientes recebem mais imunossupressores (de diferentes classes) antes do uso de rituximab. Já Kari et al compararam o uso de rituximab em relação a ciclofosfamida como primeiro agente poupador de corticoterapia em paciente com SNCD e SNRF, não podendo afirmar superioridade do rituximab em relação à ciclofosfamida, embora o rituximab seja uma medicação segura (28).

Levamisole

Também utilizado como agente anti-helmíntico, o levamisole se mostrou eficaz como fármaco poupador de corticoide. É um derivado imidazólico com característica imunomoduladora que atua elevando a resposta Th1 (células produtoras de interferon gama, necessária para uma resposta eficiente contra patógenos) e reduzindo a resposta Th2 (IL-4 IL-5 IL-10 e IL13 relacionadas a produção de anticorpos IgE e resposta imune mediada por eosinófilos e mastócitos contra alérgenos e helmintos) proeminentemente IL13, quem tem papel importante na regulação da podocina e nefrina (Figuras 2 e 3), e diminuindo assim, a transcrição de citocinas e interleucina 18. Tem seu uso restrito na Europa e Estados Unidos devido aos seus eventos adversos (11,30,31).

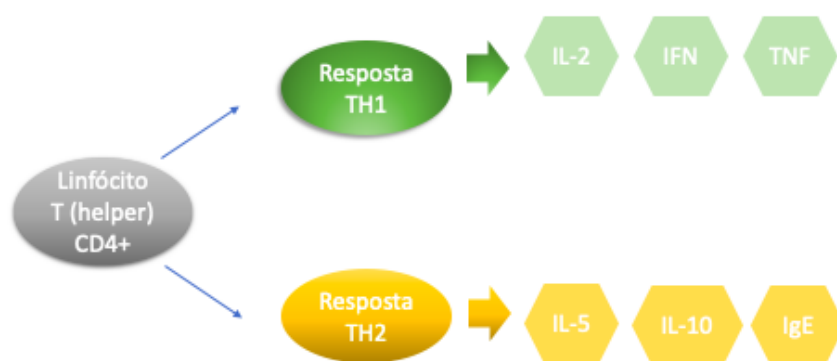


Figura 2 – Desenho esquemático da resposta Th1 e Th2

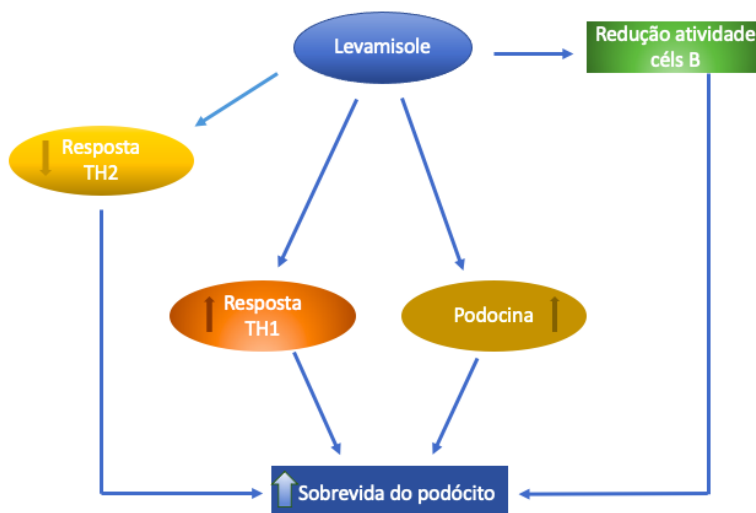


Figura 3 -Desenho esquemático efeitos imunológicos do levamisole

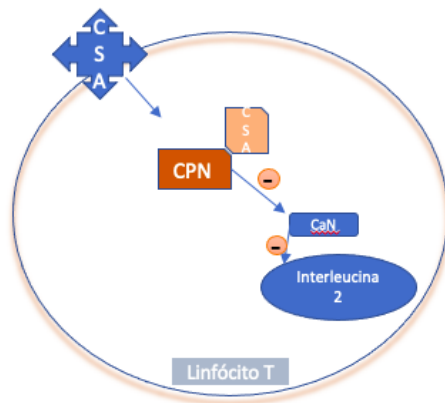
A dose habitual recomendada é 2,5mg/kg/dia (máximo 150mg) administrada em dias alternados por pelo menos 12 meses com acompanhamento hematológico a cada 12-16 semanas, quando a maioria das crianças vai apresentar recidivas se há suspensão do levamisole. Existem evidências que o uso prolongado de levamisole por mais de um ano reduz o risco de recidivas (11,30).

Em geral, apresenta menos eventos adversos quando comparado com o micofenolato, além de ser mais bem tolerado (30,32), sendo ambos os agentes eficazes na manutenção da remissão. Os eventos adversos relacionados ao levamisole são mínimos sendo mais comum a leucopenia e o desconforto gastrointestinal. Relatos de vasculite associado ao uso da medicação são raros (11,21,32). Tem sido considerado o poupador de corticoide menos tóxico e o mais econômico. No entanto, não está disponível para uso como poupador de corticoide em um número elevado de países (32).

Ciclosporina

A ciclosporina é um inibidor da calcineurina eficaz em reduzir o número de recidivas em pacientes córtico-dependentes e recidivantes frequentes, tem sido recomendada pelo KDIGO como a primeira linha no tratamento de pacientes córticorresistentes (11,32). A ação redutora de proteinúria é explicada pela imunossupressão a qual, presumidamente, é direcionada ao fator de

permeabilidade glomerular (redução na produção de IL2), e pelo efeito não imunológico direcionado a permeabilidade glomerular (Figura 4 e 5).



CSA- ciclosporina CaN-calcineurina CPN ciclofilina

Figura 4. Desenho esquemático da ação principal da ciclosporina na SNI

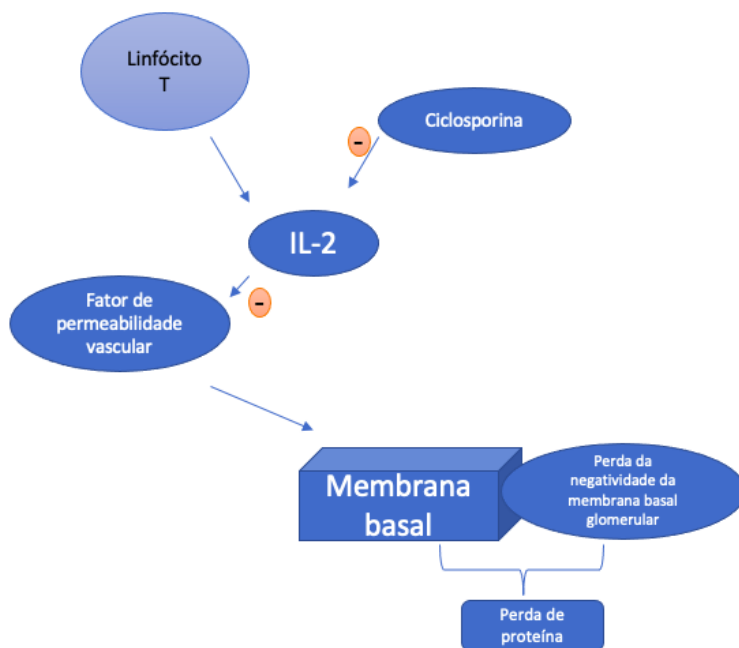


Figura 5. Desenho esquemático da ação da ciclosporina no fator de permeabilidade vascular

Os efeitos cosméticos como hipertricose e hipertrofia gengival são importantes fatores de baixa adesão à medicação, principalmente por adolescentes. Além disso, há elevado risco de desenvolvimento de disfunção

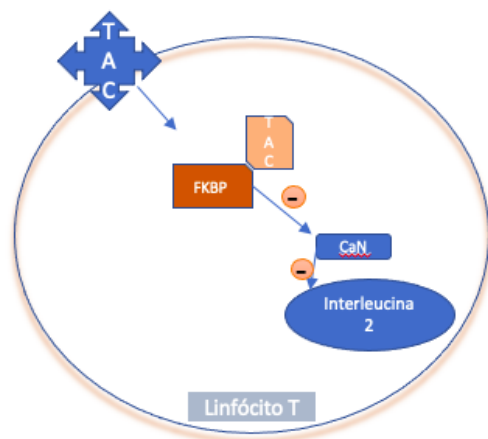
renal e diabetes. Biópsias renais de pacientes em uso de ciclosporina por 12 meses sugerem lesão tubulointersticial em 30-40% dos casos (20).

A dose recomendada é 4-5mg/kg/dia dividida em duas tomadas que devem ser ajustadas para o nível sérico pré dose de 60-100ng/ml e duas horas pós dose de 300-700ng/ml, com uso por um período mínimo de 12 meses (26).

Em revisão sistemática realizada por Larkins et al a ciclosporina comparada a prednisona reduz o número de crianças que apresenta recidivas, e quando comparados aos agentes alquilantes (ciclofosfamida) não apresenta diferença em relação a recidivas no primeiro ano, mas os agentes alquilantes tem maior benefício no segundo ano de uso (26).

Tacrolimus

O tacrolimus tem resposta semelhante a ciclosporina (Figura 6), atua inibindo a calcineurina e conseqüentemente a produção de citocinas pelo linfócito CD4, resultando na diminuição de produção de interleucina 2 e interferon-gama.



TAC-Tacrolimus CaN-Calcineurina FKBP-receptor FK

Figura 6. Desenho esquemático da ação principal do tacrolimus na SNI

A dose inicial recomendada é 0,1mg/kg/dia em duas tomadas diárias e os níveis séricos devem ser mantidos entre cinco e oito ng/ml pré dose por um período mínimo de 12 meses, conforme orientação do KDIGO (33–35).

Em geral, é recomendado como substituição da ciclosporina quando os efeitos cosméticos são excessivos, mas mantêm o risco de eventos adversos como nefrotoxicidade e diabetes (35). Deve ser administrado por um período mínimo de dois anos. A grande maioria dos estudos, incluindo o nível sérico, foram feitos com pacientes pós transplante renal. Basu et al em 2018 compararam a resposta ao uso de tacrolimus em relação resposta ao Rituximab em pacientes com síndrome nefrótica córtico-dependente, demonstrando que o tacrolimus é eficaz em reduzir recidivas mas, inferior em relação a redução de ganho de peso, crescimento e normalização do colesterol, quando comparado ao Rituximab (35).

Micofenolato

O micofenolato é um potente inibidor da inosina monofosfato desidrogenase (IMP), sendo seletivo, potente e de ligação reversível (Figura 7) (32,36); descrito como medicação poupadora de corticoide em 1999 e atualmente é também utilizado em pacientes com SNCD.

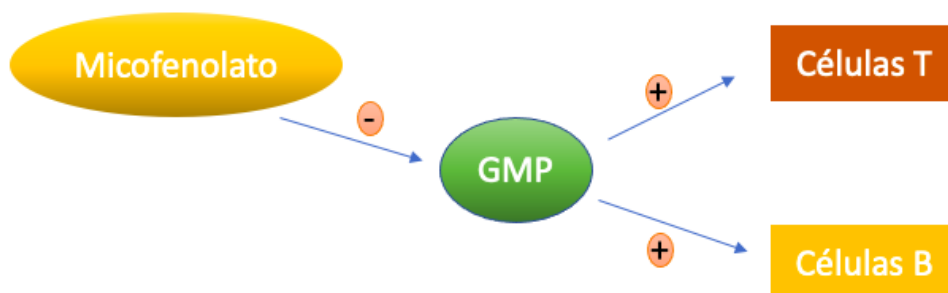


Figura 7. Desenho esquemático da ação principal do micofenolato na SNI

Deve ser utilizado na dose 1200mg/m²/dia em duas doses diárias por pelo menos 12 meses de uso conforme protocolo KDIGO (33,34). Os eventos adversos mais comumente encontrados são aqueles gastrointestinais e hematológicos como leucopenia (34).

É capaz de inibir a síntese de purinas e, conseqüentemente, a síntese e ativação de linfócitos. É efetivo em manter a remissão em pacientes com SNCD E SNRF em mais de 50% dos casos com baixos eventos adversos (24). Tem eficácia semelhante àquela do levamisole, ciclosporina e tacrolimus na redução do número de recidivas, com menos efeitos cosméticos e sem gerar nefrotoxicidade como a ciclosporina (26).

Em estudo retrospectivo, Karunamoorthy et al descreveram a resposta ao uso de micofenolato em 87 pacientes pediátricos, em sua maioria com SNRF. Como resultado observaram remissão prolongada com uso de micofenolato e baixas doses de corticoterapia em dois terços dos casos avaliados, com uma média de tratamento de dois anos (36). Já Wang et al compararam o uso de micofenolato vs tacrolimus demonstrando que ambas as medicações apresentam eficácia em prevenir recidivas e na manutenção do tempo livre de recidivas em pacientes com SNCD e SNRF (34). Infecção foi o evento adverso mais comumente encontrado e equiparável em ambos os grupos (34,36).

Rituximab

O Rituximab é um anticorpo monoclonal que inibe o CD20 e por conseqüência, a proliferação de células B e de sua diferenciação (Figura 8). Inicialmente o Rituximab foi utilizado no tratamento de casos de linfoma e de uma variedade de doenças autoimunes, como anemia autoimune e vasculites ANCA relacionadas. Tem se mostrado a medicação poupadora de corticoide mais promissora disponível no mercado, tendo sido descrita para esse uso desde 2004 (37–39). A grande maioria dos estudos mostrou eficácia na indução da remissão em pacientes com SN dependente de corticoterapia (28). Entretanto, a dose adequada e o tempo de tratamento ainda devem ser mais bem definidos, assim como o risco de eventos adversos com seu uso em longo prazo. A dose mais comumente utilizada é de duas infusões de 375 mg/m² no dia um e no dia 15 (28,40).

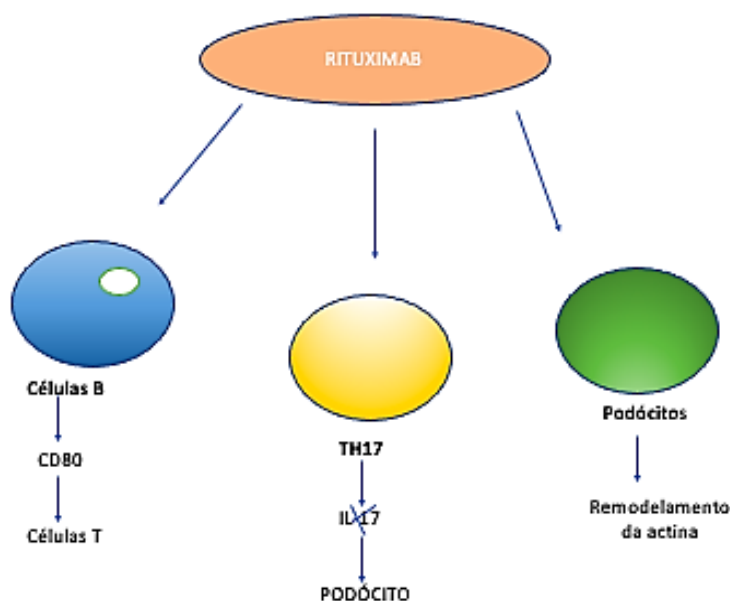


Figura 8. Mecanismo de ação proposto para Rituximab.

Múltiplos estudos publicados sugerem que a resposta ao uso do Rituximab varia conforme as características clínicas de cada paciente. Isto indica que a associação com testes moleculares poderá prever quais pacientes poderão apresentar resposta satisfatória ao uso da medicação (28,40).

Atualmente, seu uso é recomendado apenas para os pacientes que falham em manter a remissão com o uso adequado da combinação entre terapia com corticoide e medicações poupadoras de corticoide, ou que apresentam efeitos adversos dessas medicações. Basu et al compararam a eficácia de Rituximab em relação ao tacrolimus como forma de estabelecer o Rituximab como poupador de corticoide de primeira linha (35,41). Foram randomizados 120 pacientes e 117 completaram o acompanhamento por um ano. Para crianças que apresentavam SNCD o Rituximab pareceu mais efetivo que o tacrolimus na manutenção da remissão. Embora os tratamentos com Rituximab e com tacrolimus tenham sido relativamente bem tolerados, o número de infecções no grupo do tacrolimus foi relativamente maior (35).

Já em relação a ciclofosfamida no estudo realizado por Webb et al (2016), o Rituximab (protocolo com duas doses de 750mg/m²) se mostrou eficaz em induzir remissão prolongada e apresentou menor número de efeitos colaterais

que a ciclofosfamida (29). Em relação a dose ideal, Maxted et al compararam a dose única de 375mg/m² com a dose habitual utilizada (1,5g/m²) e demonstraram desfecho semelhante em suprimir células CD19+ e manter a remissão em pacientes pediátricos com SNCD e SNRF em 6 meses, mas menos efetiva em 12 meses. Em 24 meses o esquema com dose baixa foi inferior à dose de 750mg/m² em duas doses (40).

Ofatumumab

Esta medicação foi recentemente licenciada para uso em humanos e apresentou eficácia na morte de células B. É um anticorpo que reconhece o epítipo da membrana da molécula de CD20 humana e cuja estrutura permite uma ligação antígeno-anticorpo mais próxima na membrana celular das células B (42). Um estudo demonstrou o efeito potencial desta droga em seis pacientes com SNI que eram resistentes a outras medicações, e todos os pacientes apresentaram normalização da proteinúria (37). Contudo, o resultado só foi confirmado em pacientes que apresentaram função renal dentro da normalidade, podendo prever que o Ofatumumab teria resposta apenas em crianças com função renal normal (37).

Terapias Não Convencionais

Dieta com exclusão de glúten

Existe pouca evidência que suporte o uso de dieta com exclusão de glúten no tratamento de pacientes com SN. A maior coorte pediátrica foi realizada por Lemley et al com oito pacientes córtico sensíveis recidivantes frequentes ou córtico dependentes e os autores demonstraram impacto favorável da dieta em reduzir o número de recidivas da doença (43). A dieta com exclusão de glúten tem a vantagem de ser de fácil acesso e não apresentar toxicidade renal, mas, ainda não foi possível estabelecer o mecanismo de ação de tal intervenção. Entretanto, o glúten pode estar envolvido com mediadores inflamatórios responsáveis pelo aumento da permeabilidade vascular glomerular, e a dieta com exclusão desse elemento pode ter efeito direto sobre a estrutura podocitária

(43). Assim, são necessárias melhores evidências para se estabelecer a eficácia da intervenção. Com o advento dos biomarcadores, talvez seja possível prever quais pacientes poderão se beneficiar dessa medida (43).

Suplementação de Cálcio e Vitamina D

Baixos níveis de 25-hidoxi-colecalciferol ocorrem na SNI e a sua terapêutica principal, a corticoterapia, está relacionada à redução da densidade mineral óssea. Além disso, pacientes com SN apresentam perda da proteína ligadora de vitamina D juntamente com a albumina. Nota-se também a existência de associação entre a hipovitaminose D à infecções e processos inflamatórios (44).

Embora a suplementação de cálcio e vitamina D melhorem o nível sérico de vitamina D, não houve eficácia na redução de recidivas durante o seguimento de pacientes em uso dessas medicações (44). Como evento adverso ao uso da suplementação de vitamina D associada a cálcio foi notada a ocorrência de hipercalcúria. Benerjee et al demonstraram ocorrência de 52% de hipercalcúria em pacientes tratados com vitamina D em comparação com 18% dos pacientes no grupo controle, o que sugere precaução no uso dessa estratégia terapêutica (44).

Suplementação de zinco

A suplementação de zinco como uma terapia adjuvante no tratamento da SNI não tem seu mecanismo de ação esclarecido. Contudo, a deficiência de zinco parece estar associada à redução da atividade da citocina TH1 e TH2 aumentando o risco de infecções.

Em 2016, Bhatt et al publicaram artigo de revisão no qual avaliaram dados de crianças com idade entre um e 18 anos. Nos artigos analisados, na revisão sistemática, a dose utilizada foi entre 10-20mg/dia de zinco e a duração do tratamento foi entre 6-12 meses.

Comparado ao placebo, a utilização de zinco reduziu a frequência de recidivas e reduziu os episódios de infecção. Entretanto, os artigos analisados apresentavam evidências de baixa qualidade, sendo necessário estudos

prospectivos para se definir o papel da suplementação de zinco assim como a dose inicial (45).

Conclusões

O tratamento inicial de escolha para a SNI continua sendo os corticosteroides. Contudo, o uso dessa medicação em longo prazo gera eventos adversos, sendo muitos deles irreversíveis. O uso de medicações em substituição a terapêutica inicial com corticoides ainda não se sustenta com evidências robustas. Dessa forma, os poupadores de corticoide devem ser usados para a redução dos eventos adversos relacionados ao uso de corticoterapia, principalmente nos pacientes com SNCD e para aqueles com SNRF. Essa revisão elucida as principais opções terapêuticas disponíveis, farmacológicas e não farmacológicas, assim como seus riscos e benefícios.

Considerando que ainda não existem fortes evidências na escolha da medicação poupadora de corticoide, a decisão dessa escolha deve ser individualizada, atentando sempre para os riscos de eventos adversos e os custos dessas medicações. Essa decisão deve ainda ser compartilhada com os familiares das crianças para que entendam a necessidade do uso da medicação e possam fazer o uso correto dela.

Em relação às terapias não farmacológicas (dieta e suplementação vitamínica e mineral) não é possível, até o presente momento, a recomendação de seu uso rotineiro para crianças e adolescentes com SNCD e SNRF. As evidências para essas terapias são em geral de baixa qualidade e a maioria dos estudos não comprovam a eficácia de tais terapias.

Com o advento da medicina molecular e com a disponibilização de testes moleculares e genéticos em grande escala, a terapêutica individualizada e mais racional para cada paciente poderá ser uma realidade, com menor impacto do tratamento na saúde do indivíduo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Noone DG, Iijima K, Parekh R. Idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet*. 2018 Jul 7;392(10141):61-74.
2. Downie ML, Gallibois C, Parekh RS, Noone DG. Nephrotic syndrome in infants and children: pathophysiology and management. *Paediatr Int Child Health*. 2017 Nov;37(4):248-258.
3. Kopp JB, Anders HJ, Susztak K, Podestà MA, Remuzzi G, Hildebrandt F, Romagnani P. Podocytopathies. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Aug 13;6(1):68.
4. Barisoni L, Schnaper HW, Kopp JB. A proposed taxonomy for the podocytopathies: a reassessment of the primary nephrotic diseases. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007 May;2(3):529-42.
5. Banaszak B, Banaszak P. The increasing incidence of initial steroid resistance in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2012 Jun;27(6):927-32.
6. Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, Gipson D, Sinha A, Schaefer F, Hui NK, Boyer O, Saleem MA, Feltran L, Müller-Deile J, Becker JU, Cano F, Xu H, Lim YN, Smoyer W, Anochie I, Nakanishi K, Hodson E, Haffner D; International Pediatric Nephrology Association. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2020 Aug;35(8):1529-1561.
7. Hahn D, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Mar 18;2015(3):CD001533.
8. Liu ID, Willis NS, Craig JC, Hodson EM. Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Nov 21;2019(11):CD003594.
9. Schijvens AM, Ter Heine R, de Wildt SN, Schreuder MF. Pharmacology and pharmacogenetics of prednisone and prednisolone in patients with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2019 Mar;34(3):389-403.
10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. 2021;100(4S):S1-S276).
11. Moorani KN, Hotchandani HM, Zubair AM, Lohana NC, Veerwani NR. Immunosuppressive therapy in children with primary nephrotic syndrome: single center experience, Karachi, Pakistan. *BMC Nephrol*. 2019 Jul 3;20(1):239.
12. Cadnapaphornchai MA, Tkachenko O, Shchekochikhin D, Schrier RW. The nephrotic syndrome: pathogenesis and treatment of edema formation and secondary complications. *Pediatr Nephrol*. 2014 Jul;29(7):1159-67.
13. Kerlin BA, Ayoob R, Smoyer WE. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Mar;7(3):513-20.

14. Lee JM, Kronbichler A, Shin JI, Oh J. Review on long-term non-renal complications of childhood nephrotic syndrome. *Acta Paediatr.* 2020 Mar;109(3):460-470.
15. Malluche HH, Goldstein DA, Massry SG. Osteomalacia and hyperparathyroid bone disease in patients with nephrotic syndrome. *J Clin Invest.* 1979 Mar;63(3):494-500.
16. Gaur S, Joseph M, Nityanandam S, Subramanian S, Koshy AS, Vasudevan A, Phadke KD, Iyengar A. Ocular complications in children with nephrotic syndrome on long term oral steroids. *Indian J Pediatr.* 2014 Jul;81(7):680-3.
17. Dibas A, Yorio T. Glucocorticoid therapy and ocular hypertension. *Eur J Pharmacol.* 2016 Sep 15;787:57-71.
18. Pasini A, Benetti E, Conti G, Ghio L, Lepore M, Massella L, Molino D, Peruzzi L, Emma F, Fede C, Trivelli A, Maringhini S, Materassi M, Messina G, Montini G, Murer L, Pecoraro C, Pennesi M. The Italian Society for Pediatric Nephrology (SINePe) consensus document on the management of nephrotic syndrome in children: Part I - Diagnosis and treatment of the first episode and the first relapse. *Ital J Pediatr.* 2017 Apr 21;43(1):41.
19. Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B, Emma F. Minimal Change Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Feb 7;12(2):332-345.
20. Larkins N, Kim S, Craig J, Hodson E. Steroid-sensitive nephrotic syndrome: an evidence-based update of immunosuppressive treatment in children. *Arch Dis Child.* 2016 Apr;101(4):404-8.
21. Sinha A, Saha A, Kumar M, Sharma S, Afzal K, Mehta A, Kalaivani M, Hari P, Bagga A. Extending initial prednisolone treatment in a randomized control trial from 3 to 6 months did not significantly influence the course of illness in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2015 Jan;87(1):217-24.
22. Webb NJA, Woolley RL, Lambe T, Frew E, Brettell EA, Barsoum EN, Trompeter RS, Cummins C, Deeks JJ, Wheatley K, Ives NJ; PREDNOS Collaborative Group. Long term tapering versus standard prednisolone treatment for first episode of childhood nephrotic syndrome: phase III randomised controlled trial and economic evaluation. *BMJ.* 2019 May 23;365:l1800.
23. Raja K, Parikh A, Webb H, Hothi D. Use of a low-dose prednisolone regimen to treat a relapse of steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2017 Jan;32(1):99-105.
24. Ehren R, Benz MR, Doetsch J, Fichtner A, Gellermann J, Haffner D, Höcker B, Hoyer PF, Kästner B, Kemper MJ, Konrad M, Luntz S, Querfeld U, Sander A, Toenshoff B, Weber LT; Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN). Initial treatment of steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome in children with mycophenolate mofetil versus prednisone: protocol for a randomised, controlled, multicentre trial (INTENT study). *BMJ Open.* 2018 Oct 10;8(10):e024882.
25. Baris HE, Baris S, Karakoc-Aydiner E, Gokce I, Yildiz N, Cicekkoku D, Ogulur I, Ozen A, Alpay H, Barlan I. The effect of systemic corticosteroids on the innate and adaptive immune system in children with steroid responsive nephrotic syndrome. *Eur J Pediatr.* 2016 May;175(5):685-93.

26. Larkins NG, Liu ID, Willis NS, Craig JC, Hodson EM. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Apr 16;4(4):CD002290.
27. Bajeer IA, Khatri S, Tresa V, Hashmi S, Mubarak M, Lanewala AA. Histopathological Spectrum and Short-Term Outcome of Treatment with Cyclophosphamide in Relapsing Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2018 Jun;28(6):436-439.
28. Kari JA, Alhasan KA, Albanna AS, Safdar OY, Shalaby MA, Böckenhauer D, El-Desoky SM. Rituximab versus cyclophosphamide as first steroid-sparing agent in childhood frequently relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2020 Aug;35(8):1445-1453.
29. Webb H, Jaureguiberry G, Dufek S, Tullus K, Bockenbauer D. Cyclophosphamide and rituximab in frequently relapsing/steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2016 Apr;31(4):589-94.
30. Gruppen MP, Bouts AH, Jansen-van der Weide MC, Merkus MP, Zurowska A, Maternik M, Massella L, Emma F, Niaudet P, Cornelissen EAM, Schurmans T, Raes A, van de Walle J, van Dyck M, Gulati A, Bagga A, Davin JC; all members of the Levamisole Study Group. A randomized clinical trial indicates that levamisole increases the time to relapse in children with steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2018 Feb;93(2):510-518.
31. Abeyagunawardena AS, Karunadasa U, Jayaweera H, Thalgahagoda S, Tennakoon S, Abeyagunawardena S. Efficacy of higher-dose levamisole in maintaining remission in steroid-dependant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2017 Aug;32(8):1363-1367.
32. Sinha A, Puraswani M, Kalaivani M, Goyal P, Hari P, Bagga A. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil versus levamisole in frequently relapsing nephrotic syndrome: an open-label randomized controlled trial. *Kidney Int.* 2019 Jan;95(1):210-218.
33. Franke I, Aydin M, Kurylowicz L, Lopez CEL, Ganschow R, Lentze MJ, Born M. Clinical course & management of childhood nephrotic syndrome in Germany: a large epidemiological ESPED study. *BMC Nephrol.* 2019 Feb 7;20(1):45.
34. Wang J, Mao J, Chen J, Fu H, Shen H, Zhu X, Liu A, Shu Q, Du L. Evaluation of mycophenolate mofetil or tacrolimus in children with steroid sensitive but frequently relapsing or steroid-dependent nephrotic syndrome. *Nephrology (Carlton).* 2016 Jan;21(1):21-7.
35. Basu B, Sander A, Roy B, Preussler S, Barua S, Mahapatra TKS, Schaefer F. Efficacy of Rituximab vs Tacrolimus in Pediatric Corticosteroid-Dependent Nephrotic Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2018 Aug 1;172(8):757-764. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.1323. Erratum in: *JAMA Pediatr.* 2018 Dec 1;172(12):1205.
36. Karunamoorthy S, Thanigachalam D, Jeyachandran D, Ramanathan S, Natarajan G, Thoppalan B. The safety and efficacy of mycophenolate mofetil in children and adolescents with steroid-dependent nephrotic syndrome: a single-centre study. *Clin Kidney J.* 2019 Jun 6;13(2):179-183.
37. Ravani P, Bonanni A, Rossi R, Caridi G, Ghiggeri GM. Anti-CD20 Antibodies for Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016 Apr 7;11(4):710-20.

38. Dossier C, Prim B, Moreau C, Kwon T, Maisin A, Nathanson S, De Gennes C, Barsotti K, Bourrassi A, Hogan J, Deschênes G. A global antiB cell strategy combining obinutuzumab and daratumumab in severe pediatric nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2021 May;36(5):1175-1182.
39. Kallash M, Smoyer WE, Mahan JD. Rituximab Use in the Management of Childhood Nephrotic Syndrome. *Front Pediatr*. 2019 May 10;7:178.
40. Maxted AP, Dalrymple RA, Chisholm D, McColl J, Tse Y, Christian MT, Reynolds BC. Low-dose rituximab is no less effective for nephrotic syndrome measured by 12-month outcome. *Pediatr Nephrol*. 2019 May;34(5):855-863.
41. Basu B, Babu BG, Mahapatra TK. Long-term efficacy and safety of common steroid-sparing agents in idiopathic nephrotic children. *Clin Exp Nephrol*. 2017 Feb;21(1):143-151.
42. Wang CS, Liverman RS, Garro R, George RP, Glumova A, Karp A, Jernigan S, Warshaw B. Ofatumumab for the treatment of childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2017 May;32(5):835-841.
43. Lemley KV, Faul C, Schramm K, Meyers K, Kaskel F, Dell KM, Gipson DS, Gibson K, Trachtman H. The Effect of a Gluten-Free Diet in Children With Difficult-to-Manage Nephrotic Syndrome. *Pediatrics*. 2016 Jul;138(1):10.1542.
44. Banerjee S, Basu S, Sen A, Sengupta J. The effect of vitamin D and calcium supplementation in pediatric steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2017 Nov;32(11):2063-2070.
45. Bhatt GC, Jain S, Das RR. Zinc supplementation as an adjunct to standard therapy in childhood nephrotic syndrome - a systematic review. *World J Clin Pediatr*. 2016 Nov 8;5(4):383-390.

3. OBJETIVOS

3.1 GERAL

Avaliar o perfil dos pacientes pediátricos com síndrome nefrótica córtico-dependente ou recidivas frequentes em uso de levamisole, e os resultados obtidos com o uso da medicação, nos últimos 10 anos na Unidade de Nefrologia Pediátrica do Centro de Nefrologia da Santa Casa de Belo Horizonte.

3.2 ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos foram:

- Avaliar as características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais dos pacientes pediátricos com síndrome nefrótica córtico-dependente ou recidivas frequentes em uso de levamisole na Unidade de Nefrologia Pediátrica do Centro de Nefrologia da Santa Casa de Belo Horizonte;
- Avaliar a resposta terapêutica do levamisole como monoterapia na sustentação remissão de síndrome nefrótica nos pacientes pediátricos com diagnóstico de síndrome nefrótica córtico-dependente ou recidivas frequentes em uso dessa medicação na Unidade de Nefrologia Pediátrica do Centro de Nefrologia da Santa Casa de Belo Horizonte;
- Relacionar o tempo de tratamento com levamisole e o número de recidivas nos pacientes pediátricos com síndrome nefrótica córtico-dependente ou recidivas frequentes em uso dessa medicação na Unidade de Nefrologia Pediátrica do Centro de Nefrologia da Santa Casa de Belo Horizonte;
- Avaliar eventos adversos relacionados ou uso de levamisole nos pacientes pediátricos com síndrome nefrótica córtico-dependente ou recidivantes frequentes em uso de levamisole na Unidade de Nefrologia Pediátrica do Centro de Nefrologia da Santa Casa de Belo Horizonte.

4. PACIENTES E MÉTODOS

4.1 DELINIAMENTO E LOCAL

O estudo é do tipo retrospectivo observacional e descritivo e foi desenvolvido no período de abril de 2019 a janeiro de 2021, com avaliação do banco de dados de pacientes pediátricos com SN idiopática em acompanhamento na Unidade de Nefrologia Pediátrica do Centro de Nefrologia da Santa Casa de Belo Horizonte, nos últimos 10 anos.

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

4.2.1 Critério de Inclusão

Foram incluídos os dados de pacientes pediátricos de um a 18 anos de idade com diagnóstico de síndrome nefrótica (SN) sensível a corticosteroides que estejam em uso ou que tenham feito uso de levamisole, e que apresentaram dependência ao uso de corticosteroides e/ou recidivas frequentes doença.

4.2.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos do estudo pacientes pediátricos cujos prontuários não estivessem adequadamente preenchidos e pacientes com causas secundárias de SN.

4.3 DEFINIÇÃO DE SÍNDROME NEFRÓTICA E RESPOSTA AO CORTICOIDE

Para esse estudo, a SN foi definida baseando-se nos critérios do KDIGO (1), tanto clínicos (síndrome clínica com edema e oligúria) quanto laboratoriais (relação proteína/creatinina urinária > 2mg/mg ou mais de 3+ no dipstik urinário e hipoalbuminemia < 3g/dL).

A córtico-dependência foi definida como duas recidivas consecutivas durante o período de terapia com corticoide ou após 14 dias do cessar dessa terapia. Os pacientes com recidivas frequentes foram definidos como aqueles com mais de duas recidivas em seis meses de tratamento inicial ou mais de quatro recidivas no período de 12 meses (1). Remissão foi definida como três dias consecutivos

sem proteinúria no exame sumário de urina ou em urina de 24h. Pacientes que não entraram em remissão após oito semanas de uso de corticoides foram classificados como córtico-resistentes (10).

4.4 TRATAMENTO DA SÍNDROME NEFRÓTICA

O primeiro episódio de SN foi tratado com prednisona na dose de 60 mg/m²/dia ou 2 mg/kg/dia (não excedendo 60 mg/dia) durante 4-6 semanas, seguido de 40mg/m²/dia em dias alternados por quatro semanas, com redução gradual da dose em 50% cada 15 dias. Recaídas da SN foram tratadas com o mesmo protocolo (1).

O tratamento com levamisole foi utilizado, em caso de dependência ao corticoide ou efeitos colaterais intensificados dessa medicação e, apenas após remissão completa da recidiva. O levamisole foi administrado na dose de 2,5 mg/kg em dias alternados por pelo menos 12 meses. Durante o tratamento com levamisole hemograma e transaminases foram avaliados uma semana após o início da terapia e a cada quatro semanas (1).

4.5 COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi realizada do seguinte modo: consultas à base de dados do Centro de Nefrologia da Santa Casa de Belo Horizonte e aos prontuários.

A coleta de dados incluiu as seguintes variáveis coletadas no início e após o uso de levamisole: creatinina (método cinético/colorimétrico) , taxa de filtração glomerular segundo a fórmula de Schwartz modificado ($0,413 \times \text{altura(cm)}/\text{creatinina sérica}$) para maiores de 1 ano , proteinúria, índices hematimétricos (hemoglobina, hematócrito, volume corpuscular médio, hemoglobina corpuscular média), número global de leucócitos, neutrófilos, linfócitos, monócitos, eosinófilos e plaquetas, colesterol total.

Foram descritos também eventos adversos relatados durante um ano de uso de levamisole, realização ou não de biópsia renal e seu resultado, medicamentos utilizados antes do uso de levamisole, dose de corticoide utilizada no início do tratamento com levamisole, número de recidivas antes e após o uso de levamisole.

4.6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O estudo foi realizado seguindo as normas que regem pesquisas com seres humanos. O protocolo de pesquisa não interferiu com qualquer recomendação ou prescrição médica. O seguimento clínico-laboratorial e a abordagem terapêutica dos pacientes foram assegurados. Os pacientes ou seus responsáveis assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) autorizando o uso das informações coletadas, para o estudo. As informações individuais obtidas foram mantidas em caráter confidencial e a identidade dos participantes não foi conhecida, mantendo-se o anonimato deles. As informações utilizadas pelo estudo estavam contidas em uma base de dados e não houve exposição dos participantes a situações desgastantes, coletas de material biológico, constrangimento ou a novas terapêuticas. Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) Santa Casa de Belo Horizonte, sob o número: 3.257.098.

4.7 ANÁLISE DOS DADOS

Todas as análises estatísticas foram realizadas usando o software SPSS v. 25 (IBM SPSS Statistics, IBM Corporation, Chicago, IL). A distribuição gaussiana foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas como média \pm desvio padrão e aquelas que não apresentam distribuição gaussiana, como mediana e intervalo interquartilico. Para comparar as variáveis no tempo inicial e após um ano de tratamento com levamisole, foi utilizado o teste t de Student pareado (distribuição normal) ou o teste de Wilcoxon (não paramétrico). As variáveis categóricas foram descritas como porcentagens e analisadas pelo teste exato de Fisher.

A realização de correlações teve o objetivo de verificar a relação entre duas variáveis. Essa correlação será um valor entre -1 e +1. Quando a correlação é negativa, o aumento de uma das variáveis está acompanhado da redução da outra variável (não se trata de causa-consequência). Quando a correlação é positiva, o aumento de uma das variáveis está acompanhado do aumento da outra variável. Para que esse valor encontrado seja significativo, foi considerado

o valor $p < 0,05$. As análises foram realizadas pelos testes de correlação de Pearson ou Spearman, quando adequado.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 ARTIGO ORIGINAL:

Eficácia do Levamisole em Pacientes Pediátricos com Síndrome Nefrótica Idiopática Córticossensível e com Recidivas Frequentes ou Dependentes de corticoide na Unidade de Nefrologia Pediátrica do Centro de Nefrologia da Santa Casa de Belo Horizonte

English title:

Efficacy of the Levamisole in Pediatric Patients with Idiopathic Sensitive Nephrotic Syndrome Frequent Relapse or Steroids Dependent at the Pediatric Nephrology Unit of the Nephrology Center of Santa Casa de Belo Horizonte

Autores:

Antunes, Mariana Marta de Oliveira 1; Penido, Maria Goretti Moreira Guimarães 2,3; Pinheiro, Sérgio Veloso Brant 3,4.

Instituições:

1 Hospital Metropolitano Odilon Behrens, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

2 Unidade de Nefrologia Pediátrica do Centro de Nefrologia da Santa Casa de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

3 Unidade de Nefrologia Pediátrica, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

4 Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

***Correspondência:** Sérgio Veloso Brant Pinheiro

Rua Antilhas, 80/600, Bairro Sion, Belo Horizonte, MG, Brasil. CEP: 30315480

E-mail: svbpinheiro@gmail.com

RESUMO

Introdução: O levamisole têm sido utilizados na SNI como estratégia redutora da exposição a corticoterapia e até mesmo em substituição desta. Apresenta baixo custo e baixas taxas de eventos adversos. **Métodos:** Dados de 30 pacientes com diagnóstico de SNI, recidivante frequente ou cortico dependente, com idade entre 1 a 18 anos, em uso de levamisole ou que tenham feito uso da medicação foram selecionados para o estudo. Foram avaliadas as taxas de eventos adversos, necessidade de realização de biopsia e achados de biopsia, uso de medicações previamente ao levamisole e taxa de redução do número de recidivas no primeiro ano. A análise estatística foi realizada através software SPSS v.25. **Resultados:** A amostra foi composta de 67% de indivíduos do sexo masculino com média de idade, no início do tratamento, de 4,0 anos. O poupador de corticoide mais comumente utilizado antes do levamisole foi a ciclofosfamida (26,7%). Não houve relato de eventos adversos em 86,7% da amostra e quando relatados cefaleia (3,3%); neutropenia (3,3%) e reação urticariforme (3,3%) foram os mais importantes. Quando realizada (30%), o achado mais comum de biopsia renal foi, a nefropatia por lesões mínimas. Após 1 ano de tratamento com o levamisole, não houve alterações significativas em relação aos parâmetros hematológicos, a bioquímica sérica, o perfil lipídico e a proteinúria. Foi verificada uma redução significativa no número de recidivas após o uso de levamisole na população estudada (antes do LMS: 4 recidivas, interquartil 3 - 5 recidivas; após um ano de uso do LMS: 0 recidiva, interquartil 0 - 2 anos; $p = 0,001$). **Conclusão:** O levamisole foi capaz de reduzir o número de recidivas no primeiro ano de uso, com estabilização da proteinúria e baixas taxas de eventos adversos, reafirmando seu uso como uma importante alternativa terapêutica poupadora de corticoide.

Palavras-chave: levamisole, síndrome nefrótica sensível a corticosteroides, pediatria, criança, adolescente

ABSTRACT

Introduction: Levamisole has been used in NIS as a strategy to reduce exposure to corticosteroid therapy and even as a replacement for it. It has low cost and low rates of adverse events. **Methods:** Data from 30 patients diagnosed with SNI, frequent relapsing or corticosteroid dependent, aged between 1 and 18 years, using levamisole or who have used the medication were selected for the study. Rates of adverse events, need for biopsy and biopsy findings, steroid-free time, use of medications prior to levamisole and rate of reduction in the number of relapses in the first year were evaluated. Statistical analysis was performed using SPSS v.25 software. **Results:** The sample consisted of 67% of males with a mean age of 4.0 years at the beginning of treatment. The most commonly used corticosteroid-sparing agent before levamisole was cyclophosphamide (26.7%). There were no reports of adverse events in 86.7% of the sample and when reported headache (3.3%); neutropenia (3.3%) and urticarial reaction (3.3%) were the most important. When performed (30%), the most common finding of renal biopsy minimal change disease. After 1 year of treatment with levamisole, there were no significant changes in hematological parameters, serum biochemistry, lipid profile and proteinuria. There was a significant reduction in the number of relapses after the use of levamisole in the population studied (before LMS: 4 relapses, interquartile 3 - 5 relapses; after one year of LMS use: 0 relapse, interquartile 0 - 2 years; $p = 0.001$). **Conclusion:** Levamisole was able to reduce the number of relapses in the first year of use, with stabilization of proteinuria and low rates of adverse events, reaffirming its use as an important steroid-sparing therapeutic alternative.

Keywords: levamisole, corticosteroid-sensitive nephrotic syndrome, pediatrics, child, adolescent

INTRODUÇÃO

A síndrome nefrótica idiopática (SNI) é uma doença caracterizada por edema oligúria e proteinúria e possui incidência muito variável na população pediátrica, com predominância no sexo masculino e na faixa de idade pré-escolar (1–9). Muitas crianças podem evoluir com recidivas frequentes, as quais necessitam de tratamentos reiterados com corticosteroides, ou desenvolver córtico-dependência (6,7,10). Para esses pacientes, o uso das medicações poupadoras de corticosteroide reduz os eventos adversos relacionados à corticoterapia em longo prazo, em especial, a obesidade, os distúrbios do crescimento, as complicações oculares, metabólicas e cardiovasculares (11–15).

Entre as medicações poupadoras de corticoide, o levamisole (LMS) tem se mostrado eficaz em relação a redução de recidivas e, conseqüentemente, a necessidade do uso de corticosteroides. É uma medicação com baixo risco de eventos adversos e com custo reduzido se comparado aos demais poupadores de corticoterapia como ciclofosfamida, ciclosporina, tacrolimus, micofenolato e rituximab (10,14,16–21).

Apesar de ter indicação bem descrita na literatura, o levamisole não é utilizado em muitos países devido a indisponibilidade ou aos seus eventos adversos (17,20,22). O levamisole é um anti-helmíntico derivado imidazólico com características imunomoduladoras, atua como agonista do receptor de nicotina acetilcolina e foi inicialmente utilizado no carcinoma colônico (17,23,24). Recentemente, sugeriu-se que, em parte, o modo de ação do Levamisole é atribuível aos seus efeitos diretos em podócitos, como indução da expressão dos receptores de glicocorticoides e a ativação de vias de sinalização desse receptor. Além disso, o Levamisole foi capaz de proteger podócitos de cultura celular contra lesão por aminonucleosídeo. A dose habitualmente recomendada para tratamento de crianças com síndrome nefrótica é 2-2,5mg/kg em dias alternados (1,17,23–25).

Em relação aos eventos adversos, o levamisole teve seu uso proibido nos Estados Unidos e Europa devido ao risco de agranulocitose e vasculite ANCA mediada (24). A neutropenia também se mostrou um evento adverso importante,

com resposta favorável a suspensão da medicação (24). Reações adversas como leucoencefalopatia, necrose epidérmica, hiponatremia, síndrome coronariana aguda e hipertensão pulmonar foram relatados em séries de casos (24).

Múltiplos estudos demonstraram o benefício do levamisole (14,19,20,22,24–26) como medicação poupadora de corticoide. O seu uso, quando comparado à corticoterapia prolongada ou placebo, tende a reduzir o número de recidivas. Quando comparado à ciclofosfamida, não parece haver diferença no risco de recidivas após seis a nove meses (14,19,20). Em relação ao micofenolato, o levamisole apresenta efeito semelhante na redução de recidivas após 12 meses (19).

Pelo fato de levamisole representar uma alternativa proposta para tratamento da SN córtico dependente ou com recidivas frequentes em diversos consensos terapêuticos, este estudo teve como objetivo avaliar o perfil dos pacientes pediátricos com síndrome nefrótica córtico dependente ou recidivas frequentes em uso de levamisole, e os resultados obtidos com o uso da medicação, nos últimos 10 anos na Unidade de Nefrologia Pediátrica do Centro de Nefrologia da Santa Casa de Belo Horizonte.

PACIENTES E MÉTODOS

Critérios de inclusão

Foram incluídos os dados de pacientes pediátricos de um a 18 anos de idade com diagnóstico de síndrome nefrótica (SN) sensível a corticosteroides que estejam em uso ou que tenham feito uso de levamisole, e que apresentaram dependência ao uso de corticosteroides e/ou recidivas frequentes doença.

Critérios de exclusão

Foram excluídos aqueles pacientes cujos prontuários não estivessem adequadamente preenchidos e aqueles com causas secundárias de SN.

Definição de síndrome nefrótica e protocolo de tratamento com corticoide

SN foi definida de acordo com critérios do KDIGO (1). O primeiro episódio de SN foi tratado com prednisona/prednisolona na dose de 60 mg/m²/24h ou 2 mg/kg/24h (não excedendo 60 mg/24h), durante 4-6 semanas, depois na mesma dose em dias alternados quatro semanas, com redução gradual da dose em 50% cada 15 dias. A remissão foi definida como ausência de proteinúria no exame sumário de urina ou em urina de 24h durante três dias consecutivos (1). As recidivas de SN foram tratadas com o mesmo protocolo (1). A SN córtico-dependente foi definida como duas recidivas consecutivas durante o período de terapia com corticoide ou após 14 dias do cessar dessa medicação. Os pacientes com recidivas frequentes foram definidos como aqueles com mais de duas recidivas em 6 meses de tratamento ou mais de quatro recidivas no período de 12 meses (1). Os pacientes que não entraram em remissão após 8 semanas de uso de corticosteroides foram classificados como córticorresistentes (1).

Protocolo de tratamento com levamisole

O tratamento com levamisole foi iniciado em caso de dependência ao corticosteroide ou eventos adversos a esta medicação. O levamisole foi utilizado na dose de 2,5 mg/kg em dias alternados (1). Durante o tratamento com levamisole foram avaliados hemograma e transaminases uma semana após o início da terapia e a cada quatro semanas.

Considerações éticas

O estudo foi realizado seguindo as normas que regem pesquisas com seres humanos. O protocolo de pesquisa não interferiu nas recomendações ou prescrição médica. O seguimento clínico-laboratorial e a abordagem terapêutica foram assegurados. Os pacientes ou seus responsáveis assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e/ou um Termo Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) e foram mantidos o anonimato e o caráter confidencial dos dados informados. Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) Santa Casa de Belo Horizonte, sob o número: 3.257.098.

Variáveis analisadas

Foram feitas consultas à base de dados e prontuários do Centro de Nefrologia da Santa Casa de Belo Horizonte e aos prontuários dos pacientes selecionados. Os dados de interesse foram coletados no início e após o uso de levamisole. As variáveis clínicas incluíram a idade, o tempo de doença, a presença de hipertensão arterial (Pressão arterial sistólica ou diastólica acima do percentil 95 para o sexo, idade e estatura, em pelo menos 3 ocasiões ou pacientes em uso de anti-hipertensivos). As variáveis laboratoriais incluídas foram: creatinina sérica, taxa de filtração glomerular estimada (eTFG), índices hematimétricos (hemoglobina, hematócrito, volume corpuscular médio, hemoglobina corpuscular média), número global de leucócitos, neutrófilos, linfócitos, monócitos, eosinófilos e plaquetas, colesterol total. A proteinúria foi expressa em mg de proteína/mg de creatinina em amostra única de urina. A hematúria foi definida como mais de 5 hemácias por campo em urina analisada por microscopia de luz com alta resolução em pelo menos duas amostras. A Neutropenia foi considerada leve se neutrófilos entre 1000 a 1500/ mm³, moderada entre 500 a 1000/mm³ e grave abaixo de 500/mm³.

Foram incluídas também as seguintes variáveis relacionadas ao seguimento e tratamento: realização ou não de biópsia renal e seu resultado, medicamentos utilizados antes do início do levamisole, dose de corticoide utilizada no início do tratamento com levamisole após um ano, número de recidivas antes e após o uso de levamisole e eventos adversos relatados durante um ano de uso de levamisole.

Análise estatística

Todas as análises estatísticas foram realizadas usando o software SPSS v. 25 (IBM SPSS Statistics, IBM Corporation, Chicago, IL). A distribuição gaussiana foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas como média ± desvio padrão e aquelas que não apresentam distribuição gaussiana, como mediana e intervalo interquartil. Para comparar as variáveis no tempo inicial e após um ano de tratamento com levamisole, foi utilizado o teste t de Student pareado (distribuição normal) ou o

teste de Wilcoxon (não paramétrico). As variáveis categóricas foram descritas como porcentagens e analisadas pelo teste exato de Fisher.

A realização de correlações teve o objetivo de verificar a relação entre duas variáveis. Essa correlação será um valor entre -1 e +1. Quando a correlação é negativa, o aumento de uma das variáveis está acompanhado da redução da outra variável (não se trata de causa-consequência). Quando a correlação é positiva, o aumento de uma das variáveis está acompanhado do aumento da outra variável. Para que esse valor encontrado seja significativo, foi considerado o valor $p < 0,05$. As análises foram realizadas pelos testes de correlação de Pearson ou Spearman, quando adequado.

RESULTADOS

Análise descritiva da amostra

Um total de 30 pacientes pediátricos preencheram os critérios de inclusão no estudo. A amostra foi composta por 67% de pacientes do sexo masculino e 33% do sexo feminino (Tabela 1). A idade média de início da doença foi de 4 anos e a duração média da doença descrita em anos foi de 6,8 anos (Tabela 1). A hipertensão arterial sistêmica foi observada em 60% dos pacientes. Somente 1 paciente (3,3%) apresentou hematúria antes do início da terapia com levamisole.

Em relação às medicações poupadoras de corticoide utilizadas antes do levamisole, a droga mais frequente foi a ciclofosfamida (26,7%), seguida da ciclosporina (16,7%) (Tabela 2). Todos os pacientes fizeram uso de corticoide como medicação inicial na dose adequada de 2mg/kg/dia.

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas dos pacientes com síndrome nefrótica córtico-sensível com recidivas frequentes ou córtico dependente (n=30)

Variáveis	n (%)
Sexo	
Masculino	20 (66,7)
Feminino	10 (33,3)
Hipertensão arterial	
Presente	18 (60,0)
Ausente	12 (40,0)
Hematúria	
Presente	1 (3,3)
Ausente	29 (96,7)
Idade média de início da doença (anos, média ± DP)	4,0 ± 3,1
Duração da doença (anos, média ± DP)	6,8 ± 3,5

DP: desvio padrão; LMS – Levamisole.

Tabela 2 – Descrição das medicações poupadoras de corticoide utilizadas antes do início de levamisole nos pacientes com síndrome nefrótica córticossensível o com recidivas frequentes ou córtico dependente (n=30).

Variáveis	n (%)
Prednisona/Prednisolona	30 (100,0)
Ciclofosfamida	8 (26,7)
Ciclosporina	5 (16,7)

* Os percentuais foram criados em relação aos 30 participantes uma vez que um mesmo participante pode estar em mais de uma opção.

A grande maioria dos pacientes (70%) não realizou biópsia renal, mas, quando realizada, o principal achado foi de doença por lesões mínimas (16,7%) seguida de glomeruloesclerose focal e segmentar (13,3%) (Tabela 3).

Tabela 3 – Descrição dos principais achados de biópsia renal nos pacientes com síndrome nefrótica córtico-sensível e recidivas frequentes ou córtico dependente (n=30).

Variáveis	n (%)
Não realizada	21 (70,0)
GESF	4 (13,3)
Lesões mínimas	5 (16,7)

Em relação aos eventos adversos 86,8% dos pacientes não apresentaram eventos adversos relacionados ao uso de levamisole. Cefaleia, dor abdominal, neutropenia (leve) e reação urticariforme ocorreram em 3,3% dos casos (Tabela 4). Nenhum evento adverso grave foi relatado.

Tabela 4 – Descrição dos eventos adversos relatados durante o uso de levamisole nos pacientes com síndrome nefrótica córticossensível e recidivas frequentes ou córtico dependente (n=30).

Variáveis	n (%)
Sem relato/nenhum	26 (86,8)
Cefaleia	1 (3,3)
Dor abdominal	1 (3,3)
Neutropenia	1 (3,3)
Reação urticariforme	1 (3,3)

Análise comparativa dos resultados ao longo de um ano

Em relação as variáveis laboratoriais não houve diferença estatística entre o início do uso do levamisole e um ano após o uso da medicação, conforme demonstrado na Tabela 5. Dentre as variáveis com distribuição normal, não houve diferença estatística em relação a hemoglobina, leucócito global, monócitos, eosinófilos, plaquetas e creatinina sérica entre as dosagens no início e um ano após o uso de levamisole ($p > 0,05$) (Tabela 5). Dentre as variáveis com distribuição não gaussiana, não houve diferença estatística em relação a

proteinúria, colesterol, ureia, albumina, hematócrito, leucócitos segmentados, linfócitos e basófilos entre as dosagens no início e um ano após o uso de levamisole ($p > 0,05$) (Tabela 6).

Tabela 5 – Comparação entre dados laboratoriais hemoglobina, leucócitos globais, plaquetas e creatinina no início do uso de levamisole e após um ano do uso da medicação dos pacientes com síndrome nefrótica córticossensível e recidivas frequentes ou córtico dependente.

Variáveis	n	Média ± DP	p*
Hemoglobina (g/dl)			
Início	23	13,8 ± 1,0	0,279
Um ano depois	23	13,6 ± 1,2	
Global de leucócitos (/mm³)			
Início	24	8.813 ± 3.684	0,851
Um ano depois	24	8.698 ± 3.657	
Plaquetas (/mm³)			
Início	22	322.363 ± 87.585	0,609
Um ano depois	22	335.318 ± 110.324	
Creatinina (mg/dl)			
Início	18	0,6 ± 0,2	0,395
Um ano depois	18	0,6 ± 0,2	

*T: teste t pareado

Tabela 6 – Comparação entre os achados laboratoriais de proteinúria (relação proteína/creatinina em amostra única urinária), neutrófilo segmentado e linfócitos no início do uso de levamisole e após um ano do uso da medicação dos pacientes com síndrome nefrótica córticossensível e recidivas frequentes ou córtico dependente.

Variáveis	n	Mediana	Q1-Q3	p
Proteinúria (mg/mg)				
Início	30	0,1	(0,1 - 0,3)	0,589
Um ano depois	30	0,1	(0,1 - 0,3)	
Neutrófilos seg. (/mm³)				
Início	20	3883,5	(3615,0 – 5443,0)	0,936
Um ano depois	20	3888,0	(2954,0 – 5968,0)	
Linfócitos (/mm³)				
Início	20	3902,0	(2207,0 – 4635,0)	0,184
Um ano depois	20	2849,0	(2177,0 – 3733,0)	

*Teste de Wilcoxon. Creat: creatinina; Seg: segmentados

Houve redução significativa no número de recidivas após o uso de levamisole na população estudada (antes do LMS: 4 recidivas, interquartil 3 - 5 recidivas; após um ano de uso do LMS: 0 recidiva, interquartil 0 - 2 anos; $p = 0,001$), sem mudança significativa na taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) (antes do LMS: 90 ml/min/1,73m², interquartil 78 - 102 ml/min/1,73m²; após um ano de uso do LMS: 89 ml/min/1,73m², interquartil 76 - 97 ml/min/1,73m²; $p > 0,05$) (Tabela 7). Não foi verificada alteração significativa na proteinúria baseada na relação proteína/creatinina em amostra única isolada (antes do LMS: 0,11 mg de proteína/mg de creatinina, interquartil 0,09- 0,34 mg de proteína/mg de creatinina; após um ano de uso do LMS: 0,10 mg de proteína/mg de creatinina, interquartil 0,07 - 0,28 mg de proteína/mg de creatinina; $p > 0,05$) (Tabela 7).

Tabela 7 – Avaliação do número de recidivas e da taxa de filtração glomerular estimada durante o uso de levamisole nos pacientes com síndrome nefrótica córticossensível e recidivas frequentes ou córtico dependente.

Variáveis	n	Mediana	Q1-Q3	p
Número de recidivas				
Início	30	4	(3 - 5)	0,001
Um ano depois	30	0	(0 - 2)	
TFG estimada (ml/min/1,73m²)				
Início	30	90,2	(78,0 – 102,3)	0,198
Um ano depois	30	89,0	(76,3 – 97,0)	

*Teste de Wilcoxon. TFG: taxa de filtração glomerular (0,413 X estatura(cm)/ creatinina sérica)

Não se encontrou correlação entre o tempo de tratamento com levamisole e o número de recidivas: $r = -0,158$ e valor $p = 0,422$. Do mesmo modo, não houve correlação entre “tempo de sustentação de remissão” e “biópsia renal” ($r = 0,151$; $p = 0,460$).

Quando avaliada a presença hipertensão arterial houve relação estaticamente significativa com uso de ciclosporina ($p=0,047$), mas não com o uso de ciclofosfamida ($p=0,138$). A duração da doença também se relacionou significativamente ao uso de ciclosporina ($p=0,047$) e a ciclofosfamida ($p=0,006$) (Tabela 8).

Em relação ao tempo livre de corticoterapia, 46% dos pacientes avaliados não necessitaram uso de corticosteroides durante o uso de levamisole, 3,3% permaneceram sem necessidade de uso de corticoide por 11 meses, 20% dos pacientes permaneceram sem uso de corticoterapia por 10 meses, 6,7% sem necessidade por 9 meses, 10% mantiveram sem uso de corticoterapia por 6 meses, 3,3% mantiveram sem uso de corticoterapia por 4 meses e 5 meses e 2 pacientes mantiveram uso de corticoterapia durante todo o tempo de uso do levamisole contudo em dose reduzida.

Tabela 8 - Relação entre o tempo de doença e o uso de poupadores de corticoide e sua relação com hipertensão arterial à admissão dos pacientes com síndrome nefrótica córticossensível e recidivas frequentes ou córtico dependente. (n=30)

		Uso prévio de CFM	Uso prévio de CSA
Duração da doença	Coeficiente	0,488	0,365
	p	0,006*	0,047*
Hipertensão à admissão	Coeficiente	0,277	0,365
	p	0,138	0,047*

CFM: ciclofosfamida; CSA: ciclosporina

DISCUSSÃO

A síndrome nefrótica idiopática é uma das doenças glomerulares mais comuns na população pediátrica. Frequentemente apresenta recidivas e a maioria dos pacientes respondem inicialmente aos corticosteroides (1,10,28–30). Entretanto, cursos repetidos dessa medicação para pacientes com recidivas frequentes provocam eventos adversos significativos (10,11,31–33). Nesse sentido, alguns medicamentos têm sido usados como poupadores de corticosteroides em crianças e adolescentes com SN córticossensível e recidivas frequentes ou córtico dependentes, incluindo o levamisole, foco do presente estudo.

O levamisole é descrito como uma importante medicação poupadora de corticosteroide em pacientes pediátricos, sendo efetiva, com custo baixo e reduzidos índices de eventos adversos (22). Quando comparada a outras medicações poupadoras de corticoide, mostrou benefício ou se equiparou em relação a manutenção e redução de recidivas (17,22,34). Segundo Larkins et al (12), em uma revisão sistemática, o levamisole reduziu o número de recidivas durante o tratamento (n=467 RR: 0,52 95% CI 0,33-0,82). Quando comparado com a ciclofosfamida, não teve nenhuma ou apresentou pouca diferença em relação ao risco de recidiva após 6-9 meses de uso (12). Vale lembrar que ciclofosfamida não é recomendada em adolescentes pelo risco de afetar a gametogênese, especialmente no sexo masculino.

Em nosso estudo os dados epidemiológicos foram comparáveis aos já descritos na literatura. Elmas et al (30) descreveram em uma análise de um grupo de 29 pacientes com SN córtico-sensíveis ou córtico-dependentes, a predominância do sexo masculino em 65% dos casos estudados. A idade média descrita foi nove anos (4 - 16 anos) com uma idade média de diagnóstico de quatro anos (2 - 12 anos). A duração média da doença foi 5 anos (1,5 - 14 anos) (30). No presente estudo, houve predominância do sexo masculino em 67% dos pacientes, uma idade média de início de doença de quatro anos (1 - 11 anos) e uma duração média de doença de 6,8 anos (3 - 17 anos), que se mostrou equiparável ao descrito na literatura (Tabela 1). Gruppen et al. (22) conduziram um estudo multicêntrico, controlado, duplo-cego, randomizado e internacional para reavaliar a utilidade do levamisole na prevenção de recaídas em crianças com SN idiopática córtico-sensíveis e com recidivas frequentes. A coorte continha 99 pacientes de 6 países. Os autores informaram que a maioria dos pacientes era do sexo masculino (72%) e com idade mediana de apresentação da doença de 4 anos (2 - 5 anos), dados muito próximos aos encontrados no nosso estudo. Entretanto, foi encontrada uma duração mediana da doença de um ano (0 - 2). (22). Ekambaram et al (35) também encontraram predominância do sexo masculino assim como Kalra et al (36) em seus estudos.

O uso de outros poupadores de corticoide antes do uso de levamisole é comum na prática clínica, uma vez que ainda não está bem estabelecida qual a melhor medicação poupadora de corticoide para cada paciente. Desta forma, a indicação da medicação poupadora de corticosteroide depende muito da experiência de cada centro e da disponibilidade dos medicamentos. Em relação ao uso de outras medicações antes do uso de levamisole, Kuzma et al (20) demonstraram que 100% usaram corticosteroides previamente, seguido de pulsoterapia com metilprednisolona (24,5%), ciclofosfamida (18,8%), ciclosporina (1,9%) e azatioprina (1,9%) (20). Em nosso estudo, todos os pacientes fizeram uso de corticosteroide por via oral (prednisona/prednisolona na dose de 2mg/kg/dia) antes do levamisole, 26,7% fizeram uso de ciclofosfamida e 16,7%, de ciclosporina (Tabela 2). Nenhum paciente realizou pulsoterapia com metilprednisolona. Não foi possível verificar, no presente estudo, a presença de correlação entre o uso prévio de outros poupadores de

corticoide e a resposta ao levamisole contudo, houve correlação do uso de outros poupadores de corticoide e a duração de doença $p < 0,06$ ciclofosfamida e $p < 0,047$ ciclosporina.

Diferentemente do relatado por Kuzma et al (20), na amostra avaliada no presente estudo, 70% dos pacientes não realizou biópsia renal. Quando realizado, o achado mais comum foi de lesões mínimas (16,7%), seguido por GESF (13,3%). Já no estudo de Kuzma et al (20), dos 53 pacientes pediátricos avaliados 24 realizaram biópsia renal e o achado mais comumente encontrado foi de proliferação mesangial (37,7%), seguida por lesões mínimas (7,5%). Infelizmente, nosso estudo não foi capaz de correlacionar o achado anatomopatológico nas biópsias renais com o tempo sem recidivas após o uso de levamisole ($r = 0,151$ e $p = 0,460$).

Os eventos adversos relacionados ao uso de levamisole na SN e relatados na literatura são uma das principais causas da proibição do uso dessa medicação em alguns países (24,37,38). Gruppen et al (22) demonstraram, em estudo multicêntrico com uma população de 100 pacientes, uma taxa de eventos adversos de 14,5% no grupo que fez uso de levamisole. A febre foi o evento adverso mais relatado (5%) pelos autores seguida de nasofaringite (16%), tosse (12%) e neutropenia leve (6%). Kuzma et al (20) encontraram uma taxa de 22,2% de eventos adversos (16/72) em seus pacientes pediátricos. No nosso estudo, das 30 crianças e adolescentes avaliados, 26 não apresentaram nenhum evento adverso e todos os eventos relatados apresentaram melhora com a suspensão da medicação. Nenhum evento adverso grave foi encontrado (Tabela 3). Apesar do risco de neutropenia estar bem definido com o uso de levamisole, no presente estudo foi demonstrada a presença de neutropenia leve em apenas um de nossos pacientes (3,3%). Do mesmo modo, Gruppen et al(22), encontraram três eventos de neutropenia leve (1.000-1.500 neutrófilos/mm³), quatro casos de neutropenia moderada (500-1.000 neutrófilos/mm³) e um caso de neutropenia grave (<500 neutrófilos/mm³) numa amostra de 50 pacientes(22). De acordo com Ekambaram et al(35), estudos mais antigos relataram efeitos colaterais leves e moderados durante o uso de levamisole em dias alternados, embora reversíveis com a descontinuação da medicação (35). Entretanto, esses autores não observaram nenhum evento adverso em seus pacientes, mesmo

naqueles que completaram dois anos de tratamento com levamisole diário (35). Kalra et al(36) encontraram 9,5% (2/21) de eventos adversos em seus pacientes em uso de levamisole. Conforme descrito em estudos anteriores, os autores observaram que os eventos adversos melhoraram completamente com a retirada da medicação. Uma criança apresentou manifestação neurológica na forma de cefaleia e outra desenvolveu artralgia. A incidência de eventos adversos não foi maior com dosagem diária de levamisole em comparação com o uso em dias alternados (36).

No presente estudo, quando foram comparados os parâmetros hematológicos, antes e após 12 meses do uso de levamisole, não houve diferenças estatisticamente significativas ($p > 0,05$) para todas as variáveis analisadas (hemoglobina, hematócrito, neutrófilos segmentados, basófilos, eosinófilos, monócitos, leucócitos globais e plaquetas), demonstrando que não houve relação entre o uso de levamisole e eventos hematológicos em um ano de uso da medicação (Tabela 4). Em exames de seguimento periódicos neste intervalo de 1 ano, também não verificamos repercussão hematológica. Elmas et al (30) acompanharam pacientes ao longo de um ano de uso de levamisole e também não encontraram diferenças significativas entre os índices hematimétricos (hemoglobina, hematócrito, leucócitos globais, albumina, função hepática) antes e após o uso da medicação ($n = 29$; $p > 0,05$ para todos os parâmetros)(30).

O levamisole tem se mostrado, ao longo dos anos, efetivo tanto na redução da frequência das recidivas em pacientes com SN córtico-sensível e recidivas frequentes ou com SN córtico-dependente, quando na diminuição e suspensão da dose de corticosteroide necessária para manutenção de remissão(22,30,34,36). Elmas et al(30) avaliaram a resposta ao uso de levamisole por 12 meses em pacientes pediátricos com SN córtico-sensível e recidivas frequentes ou com SN córtico-dependente e descreveram que não houve alteração significativa entre a proteinúria no início do uso de levamisole e no final de 12 meses de uso ($p > 0,05$)(30). Notadamente, os pacientes avaliados apresentaram redução na dose de corticoide necessária para a sustentação de remissão ($p=0.0001$) e no número de recidivas após um ano do uso da medicação ($p=0.0001$), com uma redução média de 4 recidivas por ano por

paciente para a não ocorrência de recidivas no final do tratamento (30). Gruppen et al (22), realizou estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, placebo controlado e observou que o uso de corticosteroides para controle de recidiva foi menor naqueles que usaram levamisole em comparação com o grupo controle (66% versus 86%, respectivamente). Além disso, foi verificado que, ao final do período analisado, 26% dos pacientes em uso de levamisole mantinha remissão, contra 6% do grupo placebo (22). Do mesmo modo Ekambaram et al (35) demonstraram a capacidade do levamisole na redução no número de recidivas da SN em crianças, com redução média de 2.4 recidiva/ano antes do uso de levamisole para 0,48 recidivas/ano um ano, após o uso da medicação(35). Uma redução significativa do número de recidivas na população pediátrica com SN em uso de levamisole ($2,7 \pm 2$ vs $1,8 \pm 2,1$ $p=0,02$) também foi demonstrado por Kuzma et al(20). Neste estudo, não houve nenhuma recidiva após o início do uso da medicação em 35,8% dos pacientes avaliados (20). Outro estudo relevante, realizado por Samuel et al(16), demonstrou a efetividade do levamisole em 88,4% da amostra analisada, com redução na dose cumulativa de corticoterapia e no número de recidivas de forma estatisticamente significativa ($p<0,01$) com uma redução média de recidivas de 4,21 recidivas/ano para 2,55 recidivas/ano(16).

De modo semelhante ao que já foi descrito na literatura, o presente estudo também foi capaz de demonstrar a efetividade do uso de levamisole na população pediátrica com síndrome nefrótica córtico-sensível e recidivas frequentes ou córtico dependente. Foi verificado que o levamisole levou a uma redução significativa do número de recidivas em um ano ($P<0.001$) com uma redução média de quatro recidivas por ano, antes do início do levamisole, para nenhuma recidiva durante o período de uso do levamisole (antes do LMS: 4 recidivas, interquartil 3 - 5 recidivas; após um ano de uso do LMS: 0 recidiva, interquartil 0 - 2 anos; $p = 0,001$) e 46% dos pacientes avaliados não necessitaram uso de corticoterapia durante os 12 meses de uso de levamisole. Vale ressaltar que os valores de proteinúria, calculados através da relação proteína/creatinina em amostra urinária única, se mantiveram estáveis quando comparados em dois momentos: no início do uso de levamisole e após um ano do uso da medicação ($P0,589$, mediana 0,11mg/dl início do uso da medicação e

0,10mg/dl após um ano do uso da medicação). Todos os pacientes avaliados iniciaram uso de levamisole após a remissão completa da doença com o uso de corticoterapia. Dessa forma, podemos afirmar que o levamisole foi efetivo em manter a proteinúria em níveis não nefróticos mesmo após um ano de tratamento com esta medicação. Associado a tal achado, houve também a manutenção da função renal, representada através da preservação da taxa de filtração glomerular, estimada pela fórmula de Schwartz (27), após um ano de uso da medicação ($p = 0,198$ Média 90 ml/min/1,73m² antes do uso e 89 ml/min/1,73m² após um ano de uso da medicação).

O presente estudo apresenta limitações que devem ser destacadas. Entre os pontos fracos, salientamos o design do estudo, que se tratou de uma análise retrospectiva com dados coletados por meio de uma revisão de prontuários médicos e banco de dados do referido centro. A possibilidade de subnotificação dos dados dos pacientes deve ser considerada. Outra limitação seria o tamanho da amostra avaliada. Como ponto forte do estudo podemos citar sua representatividade, uma vez que foi realizado de forma integral em hospital público, que só atende pacientes da rede pública de saúde, e o uso de um protocolo único de tratamento além de se tratar de um estudo apenas com a população brasileira.

CONCLUSÃO

A eficácia do uso de levamisole, como medicação poupadora de corticoide, no tratamento de crianças e adolescentes com síndrome nefrótica córtico-sensível e recidivas frequentes ou córtico dependente, tem sido descrita ao longo dos anos, com evidências de qualidade variável, mas em populações diferentes daquelas encontradas em nosso país. No presente estudo, o levamisole mostrou-se eficaz neste grupo de pacientes, considerando que: (1) reduziu o número de recidivas; (2) não afetou a função renal; (3) manteve níveis baixos de proteinúria; e (4) apresentou baixíssimas taxas de eventos adversos, sem nenhum evento adverso grave. Por se tratar de uma medicação de baixo custo, quando comparada aos outros poupadores de corticoide, o levamisole se torna uma opção para as mais diversas populações.

Não foi possível estabelecer quais pacientes mais se beneficiariam do uso de levamisole como primeira droga poupadora de corticóide. Contudo, com o avanço da medicina molecular muito brevemente poderemos definir este perfil.

REFERÊNCIAS

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4S):S1-S276.
2. Pasini A, Benetti E, Conti G, Ghio L, Lepore M, Massella L, et al. The Italian Society for Pediatric Nephrology (SINePe) consensus document on the management of nephrotic syndrome in children: Part i - Diagnosis and treatment of the first episode and the first relapse. *Ital J Pediatr.* 2017;43(1):1–15.
3. Franke I, Aydin M, Kurylowicz L, Lopez CEL, Ganschow R, Lentze MJ, et al. Clinical course & management of childhood nephrotic syndrome in Germany: A large epidemiological ESPED study. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):1–10.
4. Cadnapaphornchai MA, Tkachenko O, Shchekochikhin D, Schrier RW. The nephrotic syndrome: Pathogenesis and treatment of edema formation and secondary complications. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(7):1159–67.
5. Downie ML, Gallibois C, Parekh RS, Noone DG. Nephrotic syndrome in infants and children: Pathophysiology and management. *Paediatr Int Child Health.* 2017;37(4):248–58.
6. Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B, Emma F. Minimal change disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(2):332–45.
7. Noone DG, Iijima K, Parekh R. Idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet.* 2018;392(10141):61–74.
8. Banh THM, Hussain-Shamsy N, Patel V, Vasilevska-Ristovska J, Borges K, Sibbald C, et al. Ethnic differences in incidence and outcomes of childhood nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(10):1760–8.
9. Ariceta G. Optimal duration of treatment with eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS)-a question to be addressed in a scientific way. *Pediatr Nephrol.* 2019 May;34(5):943-949
10. Moorani KN, Hotchandani HM, Zubair AM, Lohana NC, Veerwani NR. Immunosuppressive therapy in children with primary nephrotic syndrome: Single center experience, Karachi, Pakistan. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):1–8.
11. Dibas A, Yorio T. Glucocorticoid therapy and ocular hypertension. *Eur J Pharmacol.* 2016 Sep 15;787:57-71.
12. Larkins N, Kim S, Craig J, Hodson E. Steroid-sensitive nephrotic syndrome: An evidence-based update of immunosuppressive treatment in children. *Arch Dis Child.* 2016;101(4):404–8.
13. Webb NJA, Woolley RL, Lambe T, Frew E, Brettell EA, Barsoum EN, Trompeter RS, Cummins C, Deeks JJ, Wheatley K, Ives NJ; PREDNOS Collaborative Group. Long term tapering versus standard prednisolone treatment for first episode of childhood nephrotic syndrome: phase III randomised controlled trial and economic evaluation. *BMJ.* 2019 May 23;365:l1800
14. Basu B, Babu BG, Mahapatra TKS. Long-term efficacy and safety of common steroid-sparing agents in idiopathic nephrotic children. *Clin Exp Nephrol.* 2017;21(1):143–51.
15. Malluche HH, Goldstein DA, Massry SG. Osteomalacia and hyperparathyroid bone disease in patients with nephrotic syndrome. *J Clin Invest.* 1979;63(3):494–500.

16. Samuel EMK, Krishnamurthy S, Bhanudeep S, Muske S. Levamisole in frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome. *Indian Pediatr.* 2017;54(10):831–4.
17. Madani A, Isfahani ST, Rahimzadeh N, Fereshtehnejad SM, Hoseini R, Moghtaderi M, et al. Effect of levamisole in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Iran J Kidney Dis.* 2010;4(4):292–6.
18. Souza MT De, Dias M, Carvalho R De. Revisão integrativa : o que é e como fazer. 2010;8:102–6.
19. Larkins NG, Liu ID, Willis NS, Craig JC, Hodson EM. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Apr 16;4(4):CD002290
20. Kuźma-Mroczkowska E, Skrzypczyk P, Pańczyk-Tomaszewska M. Levamisole therapy in children with frequently relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome: A single-center experience. *Cent Eur J Immunol.* 2016;41(3):243–7.
21. Sinha A, Puraswani M, Kalaivani M, Goyal P, Hari P, Bagga A. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil versus levamisole in frequently relapsing nephrotic syndrome: an open-label randomized controlled trial. *Kidney Int.* 2019;95(1):210–8.
22. Gruppen MP, Bouts AH, Jansen-van der Weide MC, Merkus MP, Zurowska A, Maternik M, et al. A randomized clinical trial indicates that levamisole increases the time to relapse in children with steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2018;93(2):510–8.
23. Abeyagunawardena AS, Karunadasa U, Jayaweera H, Thalgahagoda S, Tennakoon S, Abeyagunawardena S. Efficacy of higher-dose levamisole in maintaining remission in steroid-dependant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(8):1363–7.
24. Mühlig AK, Lee JY, Kemper MJ, Kronbichler A, Yang JW, Lee JM, Shin JI, Oh J. Levamisole in Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome: Clinical Efficacy and Pathophysiological Aspects. *J Clin Med.* 2019 Jun 16;8(6):860.
25. Ekambaram S, Mahalingam V, Nageswaran P, Udani A, Geminiganesan S, Priyadarshini S. Efficacy of levamisole in children with frequently relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome. *Indian Pediatr.* 2014;51(5):371–3.
26. Kemper MJ, Neuhaus TJ. Levamisole in relapsing steroid-sensitive nephrotic syndrome: where do we stand? *Kidney Int.* 2018 Feb;93(2):310-313
27. Gao A, Cachat F, Faouzi M, Bardy D, Mosig D, Meyrat BJ, Girardin E, Chehade H. Comparison of the glomerular filtration rate in children by the new revised Schwartz formula and a new generalized formula. *Kidney Int.* 2013 Mar;83(3):524-30.
28. Hodson EM, Knight JF, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jan 25;(1):CD001533
29. Alsaran K, Mirza K, Al-Talhi A, Al-Kanani E. Experience with second line drugs in frequently relapsing and steroid dependent childhood nephrotic syndrome in a large Saudi center. *Int J Pediatr Adolesc Med.* 2017 Jun;4(2):66-70.
30. Elmas AT, Tabel Y, Elmas ÖN. Short- and long-term efficacy of levamisole in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Int Urol Nephrol.* 2013;45(4):1047–55.

31. Ehren R, Benz MR, Doetsch J, Fichtner A, Gellermann J, Haffner D, et al. Initial treatment of steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome in children with mycophenolate mofetil versus prednisone: Protocol for a randomised, controlled, multicentre trial (INTENT study). *BMJ Open*. 2018;8(10):1–10.
32. Schijvens AM, ter Heine R, de Wildt SN, Schreuder MF. Pharmacology and pharmacogenetics of prednisone and prednisolone in patients with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(3):389–403.
33. Lee JM, Kronbichler A, Shin J II, Oh J. Review on long-term non-renal complications of childhood nephrotic syndrome. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2020;109(3):460–70.
34. Larkins N, Kim S, Craig J, Hodson E. Steroid-sensitive nephrotic syndrome: An evidence-based update of immunosuppressive treatment in children. *Arch Dis Child*. 2016;101(4):404–8.
35. Ekambaram S, Mahalingam V, Nageswaran P, Udani A, Geminiganesan S, Priyadarshini S. Efficacy of levamisole in children with frequently relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome. *Indian Pediatr*. 2014;51(5):371–3.
36. Kalra S, Kanitkar M, Tiewsoh K. Use of levamisole in children with nephrotic syndrome: A retrospective study to examine its adverse effects in children with nephrotic syndrome. *J Mar Med Soc*. 2017;19(2):87.
37. Boyer O, Moulder JK, Grandin L, Somers MJG. Short- and long-term efficacy of levamisole as adjunctive therapy in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(4):575–80.