

Corticoterapia na Síndrome Nefrótica em Crianças

Corticosteroid Therapy for Nephrotic Syndrome in Children



Liane Correia-Costa^{1,2,3}, Ricardo M. Fernandes^{4,5,6}, Ana Teixeira^{1,3}, Helena Pinto^{1,3}, Alberto Caldas Afonso^{1,2,3}

1. Unidade de Nefrologia Pediátrica, Hospital Pediátrico Integrado, Centro Hospitalar S. João, Porto, Portugal

2. EPIUnit, Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto, Porto, Portugal

3. Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

4. Departamento de Pediatria, Hospital Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Centro Académico de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal

5. Unidade de Farmacologia Clínica, Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

6. Centro Colaborador Português da Rede Cochrane Iberoamericana, Cochrane Portugal, Lisboa, Portugal

Acta Pediatr Port 2016;47:103-6

Introdução

A síndrome nefrótica é caracterizada pela presença de edemas, proteinúria e hipoalbuminemia, que resultam de alterações na permeabilidade seletiva da barreira capilar glomerular.¹ A patogénese da síndrome nefrótica corticossensível (SNCS) não é totalmente conhecida, mas pensa-se que esteja relacionada com alterações na regulação de células T e B. A prevalência estimada desta patologia na idade pediátrica é de cerca de 16/100000.¹ As principais complicações derivam da doença ou dos efeitos adversos da terapêutica, incluindo hipertensão arterial, complicações tromboembólicas, infeção e dislipidemia.

A introdução da corticoterapia, após a década de 1950, permitiu uma diminuição dramática da mortalidade, tendo-se estabelecido como primeira linha terapêutica na síndrome nefrótica idiopática em crianças, sem que tenham sido realizados ensaios clínicos controlados com placebo. Cerca de 80% das crianças respondem ao tratamento com corticoesteroides no primeiro episódio de síndrome nefrótica, mas destas perto de 80% evoluem com episódios recorrentes.^{2,3} Por outro lado, o uso prolongado de corticoesteroides pode associar-se a várias complicações, nomeadamente alterações de crescimento, desenvolvimento de cataratas e ganho excessivo de peso, particularmente relevantes em crianças com recaídas frequentes e múltiplos tratamentos prolongados. Em 1966, foi estabelecido pela primeira vez, por consenso, um regime terapêutico protocolado para a administração de corticoesteroides nesta patologia⁴ e, desde então, vários ensaios clínicos aleatorizados têm procurado identificar qual o tipo, a dose, a duração e o esquema de corticoesteroides que maximize os seus benefícios terapêuticos e minimize a ocorrência de efeitos adversos.

Objetivos

Neste “Cochrane Corner” apresentam-se e comentam-se os resultados da revisão sistemática da Cochrane Database of Systematic Reviews publicada em 2015 que

teve como objetivo sumariar e atualizar a evidência existente sobre os benefícios e efeitos adversos de diferentes esquemas de corticoterapia em crianças com SNCS, com episódio inaugural e com recaídas frequentes.⁵

Métodos

Foi realizada uma atualização da revisão publicada em 2007,⁶ através de uma pesquisa bibliográfica padronizada no The Cochrane Renal Group’s Specialized Register até fevereiro de 2015. Identificaram-se estudos publicados, não publicados e em curso, de diversas fontes, incluindo as bases CENTRAL, MEDLINE, EMBASE e o International Clinical Trials Register, assim como livros de texto, artigos de revisão e resumos de encontros científicos relevantes.

Foram incluídos todos os ensaios clínicos aleatorizados e controlados ou estudos quasi-experimentais que tivessem recrutado crianças com idades entre os 3 meses e os 18 anos e que tivessem comparado diferentes fármacos corticoesteroides sistémicos, em distintas doses, esquemas, vias de administração e durações, no tratamento de SNCS (ou seja, síndrome nefrótica em que ocorre resolução de edemas com resolução de proteinúria - tira-teste ≤ 1 , rácio proteínas / creatinina ≤ 20 mg/mmol ou ≤ 4 mg/m²/hora, durante três dias consecutivos sob terapêutica com corticosteroide). Incluíram-se ensaios com comparador ativo ou placebo. Foram excluídos estudos que incluíssem crianças com síndrome nefrótica corticorresistente (ou seja, ausência de remissão após quatro semanas ou mais de prednisona na dose de 60 mg/m²/dia ou equivalente⁷), síndrome nefrótica congénita ou formas de síndrome nefrótica secundárias.

Os *outcomes* principais considerados foram o número de crianças com recaída de síndrome nefrótica aos seis, 12 e 24 meses após o término da corticoterapia e o número de crianças que desenvolveram síndrome nefrótica com recaídas frequentes (ou seja, duas ou mais recaídas nos seis meses após resposta inicial, ou quatro ou mais recaídas em qualquer período de 12 meses). Os *outcomes*

secundários considerados foram o número de crianças com necessidade de outra terapêutica imunossupressora por toxicidade da terapêutica corticosteroide; a taxa média de recaída / doente / ano; a ocorrência de eventos adversos graves, como diminuição da velocidade de crescimento, hipertensão, cataratas / glaucoma, distúrbios psicológicos, infeção, trombose ou osteoporose; e a dose cumulativa de corticoesteroides.

Avaliou-se o risco de viés dos estudos incluídos usando o instrumento Cochrane Risk of Bias Assessment Tool e a qualidade da evidência através do sistema GRADE, e quantificou-se a heterogeneidade dos resultados pela medida estatística I^2 .

Como medidas de efeito, de acordo com o tipo de *outcomes*, foram utilizadas a diferença média (DM) para variáveis contínuas e o risco relativo (RR) para variáveis dicotómicas, utilizando modelos de efeitos fixos. Os resultados foram apresentados com intervalos de confiança a 95% (IC95%).

Foi realizada uma análise de subgrupos de acordo com:

- 1) Risco de viés;
- 2) Diferentes definições de síndrome nefrótica com recaídas frequentes;
- 3) Diferentes durações de tratamento (dois meses *versus* três ou seis meses).

Resultados

Foram incluídos 34 estudos, que no total incluíam 3033 crianças com idades entre 3 meses e 18 anos. Em 21 estudos incluíam-se participantes com síndrome nefrótica inaugural e nos restantes 13 estudos recrutaram-se participantes com recaídas frequentes. Os resultados foram analisados separadamente nestes dois grupos. A maioria dos estudos comparou diferentes esquemas terapêuticos de corticoesteroides, habitualmente prednisona ou prednisolona, sem grupo placebo. Dos 34 estudos incluídos, os importantes aspetos metodológicos de aleatorização, ocultação da alocação e ocultação foram adequados em apenas 18 (53%), 16 (47%) e sete (21%), respetivamente. Focam-se aqui as comparações consideradas mais relevantes, por apresentarem maior número de estudos incluídos: três ou mais meses *versus* dois meses (oito estudos, nenhum dos quais controlados com placebo) e cinco / seis meses *versus* três meses (sete estudos, nenhum dos quais controlados com placebo). Quando considerado o conjunto de estudos nestas comparações, a qualidade da evidência foi considerada baixa para os *outcomes* de eficácia e baixa a moderada para os *outcomes* relativos a efeitos adversos. Na Tabela 1 estão sumariados os principais resultados desta revisão.

Episódio inaugural de síndrome nefrótica corticossensível Corticoesteroides administrados durante três ou mais meses *versus* dois meses (oito estudos, 741 crianças)

O número de crianças com recaída 12 a 24 meses após o término da corticoterapia (RR 0,80; IC95% 0,64 a 1,00), o risco de síndrome nefrótica com recaídas frequentes (RR 0,68; IC95% 0,47 a 1,00) e a taxa média de recaída / doente / ano (DM -0,65; IC95% -1,29 a -0,00) foram significativamente inferiores em crianças submetidas a corticoterapia durante três ou mais meses (*versus* dois meses). A dose cumulativa de prednisona / prednisolona e a ocorrência de eventos adversos não foram significativamente diferentes nos dois esquemas de tratamento.

Corticoesteroides administrados durante cinco / seis meses *versus* três meses (sete estudos, 763 crianças)

Verificou-se que a administração de corticoterapia durante cinco ou seis meses reduziu significativamente o risco de recaída aos 12 e 24 meses (RR 0,62; IC95% 0,45 a 0,85) e a taxa média de recaída / doente / ano (DM -0,39; IC95% -0,64 a -0,14), em comparação com corticoterapia durante apenas três meses. Não foram encontradas diferenças relativamente ao risco de síndrome nefrótica com recaídas frequentes nem relativamente à ocorrência de eventos adversos na comparação dos dois esquemas de tratamento.

Em ambas as comparações acima referidas, foi detetada heterogeneidade estatística importante nestes resultados. Na análise de subgrupos, não foram detetadas diferenças estatisticamente significativas no risco de síndrome nefrótica com recaídas frequentes entre durações de tratamento nos estudos com baixo risco de viés de ocultação de alocação, ao contrário dos estudos com risco elevado ou incerto de viés, cujos resultados favoreceram os regimes de tratamento com duração superior. Não foram encontradas diferenças significativas na análise de subgrupos relativamente a outros *outcomes*.

Síndrome nefrótica corticossensível com recaídas frequentes

Três estudos reportaram que, em crianças com síndrome nefrótica com recaídas frequentes, a administração diária de prednisona / prednisolona aquando de infeções víricas, comparativamente à administração em dias alternados, reduziu significativamente o número total de recaídas (DM -0,90; IC95% -1,08 a -0,72), o número total de recaídas por doente por ano (DM -0,70; IC95% -0,87 a -0,53) e o número total de recaídas por doentes durante dois anos (DM -3,30; IC95% -4,03 a -2,57). Um outro estudo recente de tipo *cross-over* reportou que crianças com síndrome nefrótica corticossensível que já tinham suspenso prednisona pelo menos durante três meses apresentaram menor número de recaídas quando foi administrada prednisona cinco

dias durante intercorrências víricas do trato respiratório superior (11 recaídas em 113 episódios de doença *versus* 25 recaídas em 101 episódios de doença, $p = 0,014$), em comparação com placebo.

Conclusões

Em crianças com episódio inaugural de síndrome nefrótica, o uso de corticoterapia em esquemas longos (superiores a três meses) associou-se a uma redução no risco de desenvolvimento de síndrome nefrótica com recaídas frequentes e a um menor número de recaídas, quando comparado com esquemas mais curtos. No entanto, a diferença de risco para as recaídas frequentes não foi significativa quando analisado apenas o subgrupo de estudos de maior qualidade metodológica. Não foram encontradas diferenças na ocorrência de efeitos adversos quando comparados regimes de tratamento com diferente duração. Os autores concluíram que não parece existir benefício em prolongar a corticoterapia no episódio inaugural de síndrome nefrótica além dos dois a três meses. Foi também demonstrado que o uso de corticoterapia diária durante intercorrências infeccio-

sas víricas permitiu diminuir o risco de recaída em crianças com síndrome nefrótica com recaídas frequentes.

Comentários

As recomendações vigentes relativas ao tratamento de síndrome nefrótica em crianças, publicadas em 2012 pela Kidney Disease – Improving Global Outcomes (KDIGO),⁷ defendem a manutenção de corticoterapia pelo menos durante 12 semanas após o início de tratamento do episódio inaugural. A inclusão nesta revisão de 2015⁵ de três novos estudos de elevada qualidade metodológica levou à alteração das conclusões relativamente à versão de 2007.⁶ Verificou-se que os resultados da comparação entre diferentes durações de corticoterapia apresentavam considerável heterogeneidade de efeito e tornou-se evidente que os estudos mais antigos sobrestimaram o benefício de regimes de tratamento mais longos. Assim, apesar do efeito global parecer favorecer o uso de regimes mais longos, verificou-se que em estudos com baixo risco de viés não parece existir benefício em prolongar a duração do regime inicial de corticoterapia além de dois ou três meses.

Tabela 1. Terapêutica com corticoesteroides no episódio inaugural da síndrome nefrótica: Seleção de *outcomes* e subgrupos relativos a risco de viés⁵ (adaptado)

Comparação e <i>outcomes</i>	Participantes (nº estudos)	Risco relativo (IC95%)	Qualidade da evidência (GRADE)
Episódio inaugural – duração de tratamento três ou mais meses <i>versus</i> dois meses			
Nº crianças com recaída aos 12 a 24 meses	741 (8)	0,80 (0,64 a 1,00) *	Baixa qualidade
Nº crianças com recaídas frequentes aos 12 a 24 meses	582 (6)	0,68 (0,47 a 1,00) *	Baixa qualidade
Subgrupo: Risco de viés baixo	362 (3)	0,92 (0,69 a 1,23)	
Subgrupo: Risco de viés elevado ou incerto	220 (3)	0,45 (0,26 a 0,77) *	
Efeitos adversos – hipertensão	456 (6)	1,79 (0,47 a 6,86)	Qualidade moderada
Efeitos adversos – complicações oculares	400 (5)	0,32 (0,07 a 1,42)	Qualidade moderada
Efeitos adversos – distúrbios psicológicos	233 (3)	2,18 (0,43 a 11,13)	Baixa qualidade
Episódio inaugural – duração de tratamento cinco / seis meses <i>versus</i> três meses			
Nº crianças com recaída aos 12 a 24 meses	763 (7)	0,62 (0,45 a 0,85) *	Baixa qualidade
Nº crianças com recaídas frequentes aos 12 a 24 meses	591 (5)	0,78 (0,50 a 1,22)	Baixa qualidade
Subgrupo: Risco de viés baixo	377 (3)	1,00 (0,74 a 1,34)	
Subgrupo: Risco de viés elevado ou incerto	214 (2)	0,36 (0,18 a 0,72) *	
Efeitos adversos – hipertensão	636 (5)	1,37 (0,91 a 2,05)	Qualidade moderada
Efeitos adversos – complicações oculares	614 (5)	0,46 (0,18 a 1,17)	Qualidade moderada
Efeitos adversos – distúrbios psicológicos	389 (3)	0,38 (0,03 a 4,39)	Baixa qualidade

IC95% - intervalo de confiança a 95%; Nº - número.

* Favorece regime terapêutico mais prolongado.

Outra conclusão importante desta revisão consistiu em evidenciar que o risco de recaída em crianças com síndrome nefrótica com recaídas frequentes parece ser reduzido pela administração diária de prednisona / prednisolona no início de uma infecção respiratória do trato respiratório superior ou infecção vírica, em crianças já sob terapêutica em dias alternados. Esta conclusão foi reforçada pelos novos estudos incluídos nesta revisão e vai de encontro ao que já era recomendado pela KDIGO.⁷ No entanto, é ainda controversa a existência de benefício do início de terapêutica diária na redução do risco de recaída em crianças que já não estejam sob terapêutica corticoesteróide, que apenas foi avaliada num estudo.

Apesar das novas conclusões retiradas desta revisão, parece importante reforçar que a evidência que suporta a escolha racional dos regimes de tratamento a aplicar em recaídas de síndrome nefrótica é ainda escassa, e a qualidade da evidência globalmente baixa. Existem também poucos estudos que comparem a utilização de outros fármacos corticosteróides com a prednisona / prednisolona. Por outro lado, os dados relativos ao impacto dos diferentes regimes terapêuticos na ocorrência de efeitos adversos são escassos e geralmente não reportados, mesmos nos estudos incluídos na presente revisão. Assim, é particularmente importante que sejam conduzidos estudos que avaliem a eficácia e a segurança do tratamento com corticoesteróides, especialmente tratamentos mais longos, como é muitas vezes efetuado em crianças com síndrome nefrótica com recaídas frequentes e síndrome nefrótica cortico-dependente.⁷

Em Portugal, apesar da ausência de um protocolo de tratamento nacional, a prática clínica atual está, no geral, de acordo com a evidência veiculada nesta revisão. No entanto, dada a dimensão da população pediátrica portuguesa com esta patologia, seria impor-

tante a revisão multicêntrica da abordagem efetuada e da evolução destes doentes, de forma a validar estes resultados na população portuguesa e a assegurar a efetiva uniformização da prática clínica de acordo com a evidência disponível.

Palavras-chave: Corticosteróides; Pediatria; Revisão Sistemática; Síndrome Nefrótica/terapia

Keywords: Adrenal Cortex Hormones; Nephrotic Syndrome/therapy; Pediatrics; Systematic Review

Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proteção de Pessoas e Animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos Dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Correspondência

Liane Correia-Costa
liane@med.up.pt

Recebido: 10/12/2015

Aceite: 23/12/2015

Referências

1. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003;362:629-39.
2. Koskimies O, Vilska J, Rapola J, Hallman N. Long-term outcome of primary nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 1982;57:544-8.
3. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM Jr. Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome: Report of the international study of kidney disease in children. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:769-76.
4. Arneil GC. The nephrotic syndrome. *Pediatr Clin North Am* 1971;18:547-59.
5. Hahn D, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;3:CD001533.
6. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 1996;4:CD001533.
7. Group KW. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1-274.