

**LUCIANA DOS SANTOS HENRIQUES**

**Avaliação da farmacocinética da  
ciclosporina em crianças com  
síndrome nefrótica idiopática**

**Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade de São Paulo para  
obtenção do título de Mestre em Ciências**

**Área de Concentração: Pediatria  
Orientadora: Dra. Maria Helena Vaisbich**

**SÃO PAULO  
2010**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Henriques, Luciana dos Santos

Avaliação da farmacocinética da ciclosporina em crianças com síndrome nefrótica idiopática / Luciana dos Santos Henriques. -- São Paulo, 2010.

Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.  
Programa de Pediatria.

Orientadora: Maria Helena Vaisbich.

Descritores: 1.Ciclosporina 2.Farmacocinética 3.Área sob a curva 4.Síndrome nefrótica 5.Criança 6.Adolescente

USP/FM/DBD-258/10

*Dedico esta dissertação a todas as crianças  
com síndrome nefrótica idiopática  
e suas famílias.*

*Agradeço, primeiramente, a Deus pela oportunidade de viver.*

*Agradeço aos meus queridos Pais, responsáveis por todas as minhas conquistas, pelo amor e dedicação incondicionais.*

*Agradeço ao meu eterno companheiro e ponto de equilíbrio da minha vida, Marcio, por todo apoio, compreensão, paciência, amizade e amor, fortalecendo-me diariamente.*

*Agradeço a todos os meus familiares e amigos que me dedicaram palavras de carinho nos momentos de desânimo e comemoraram comigo cada conquista.*

*Agradeço ao meu grupo de estudo pelo aprendizado constante e por me ajudar a prosseguir sempre no caminho do Bem.*

*Agradeço a todas as pessoas do grupo da Nefrologia do Instituto da Criança: Dra Vera Koch, todos os assistentes e residentes, às pessoas que se afastaram e que jamais esquecerei (Dra Maria Fujimura, Vivian Lanzaolini e tantas outras pessoas especiais), e a todos os demais profissionais (enfermeiros, técnicos, nutricionistas). Enfim, a todos, responsáveis pela realização e conclusão deste trabalho, minha sincera gratidão.*

*Finalmente, serei eternamente grata à minha orientadora, Dra. Maria Helena Vaisbich, pelo reconhecimento, confiança, apoio, respeito, amizade e por todos os seus ensinamentos na minha vida pessoal e profissional. Que esse trabalho tenha sido apenas o início de uma grande e sincera amizade entre nós.*

## **NORMALIZAÇÃO ADOTADA**

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas em vigor no momento desta publicação.

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A L Freddi, Maria F Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª Ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

# SUMÁRIO

**Lista de figuras**

**Lista de tabelas**

**Lista de símbolos**

**Resumo**

**Summary**

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
1.1 Síndrome nefrótica idiopática - Histologia.....	2
1.2 Síndrome nefrótica idiopática - Patogênese.....	4
1.3 Síndrome nefrótica idiopática - Complicações.....	5
1.4 Síndrome nefrótica idiopática - Tratamento.....	7
1.4.1 Corticosteróide.....	8
1.4.2 Agentes citotóxicos.....	11
1.4.3 Inibidores da calcineurina.....	13
1.4.4 Outras drogas imunossupressoras.....	15
1.4.5 Drogas anti-proteinúricas.....	16
1.5 Ciclosporina.....	17
1.5.1 Absorção e metabolização.....	17
1.5.2 Mecanismo de ação.....	18
1.5.3 Via de administração.....	21
1.5.4 Nefrotoxicidade.....	22
1.5.5 Outros efeitos colaterais.....	27
1.6 Farmacocinética da ciclosporina.....	29
1.7 Monitorização da dose da CSA.....	34
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>37</b>
2.1 Objetivo geral.....	37
2.2 Objetivos específicos.....	37

<b>3. MÉTODOS.....</b>	<b>38</b>
3.1 Pacientes.....	38
3.2 Métodos.....	39
3.2.1 Farmacocinética da ciclosporina.....	40
3.3 Análise estatística.....	42
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>43</b>
4.1 Parâmetros Farmacocinéticos.....	47
4.2 Correlação entre os parâmetros farmacocinéticos estudados e a AUC <sub>0-12</sub> .....	53
<b>5. DISCUSSÃO.....</b>	<b>56</b>
5.1 Estudos em transplante de órgãos.....	58
5.2 Estudos em Síndrome nefrótica.....	62
<b>6. CONCLUSÕES.....</b>	<b>67</b>
<b>7. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>68</b>

## **Apêndices**



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Esquema representativo da ação da CSA.....	19
Figura 2 - Média da $AUC_{0-12}$ durante remissão e recidiva.....	51
Figura 3 – Gráfico de Bland-Altman comparando a $AUC_{0-12}$ durante remissão e recidiva.....	52
Figura 4 – Gráfico de Bland-Altman comparando a $AUC_{0-4}$ durante remissão e recidiva.....	53

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Principais características dos 10 pacientes com SNI incluídos no estudo.....	44
Tabela 2 - Variáveis bioquímicas avaliadas nos 10 pacientes incluídos no estudo tanto na remissão como na descompensação da SNI.....	46
Tabela 3 - Parâmetros farmacocinéticos dos 10 pacientes em remissão e descompensação da SNI incluídos no estudo.....	47
Tabela 4 – Principais parâmetros farmacocinéticos analisados no estudo.....	48
Tabela 5 - Comparação dos parâmetros farmacocinéticos em número absoluto e normalizado pela dose da CSA em 10 pacientes com SNI durante remissão e descompensação da doença.....	49
Tabela 6 - Correlação entre todos os parâmetros farmacocinéticos e $AUC_{0-4}$ com $AUC_{0-12}$ durante remissão e recidiva da SNI, expressa em valores absolutos e normalizados pela dose (mg/kg).....	54
Tabela 7 - Correlação entre os parâmetros farmacocinéticos e a $AUC_{0-4}$ na remissão e recidiva da SNI.....	55

## LISTA DE SÍMBOLOS

dl	decilitro
g	grama
h	hora
kg	quilograma
L	litro
m <sup>2</sup>	metro cuadrado
mg	miligrama
min	minuto
ml	mililitro
ng	nanogramo

## RESUMO

Henriques LS. *Avaliação da farmacocinética da ciclosporina em crianças com síndrome nefrótica idiopática* (Dissertação). São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010. 90p.

Foi realizado um estudo prospectivo em dez crianças (média de idade de apresentação da doença,  $3.0 \pm 1.6$  anos) usando ciclosporina (CSA) – uma microemulsão utilizada no tratamento da síndrome nefrótica idiopática (SNI) - com função renal normal avaliada pelo *clearance* de creatinina estimado pela estatura, que apresentavam o C0 (nível do vale) entre 50 e 150 ng/ml e que encontraram remissão completa da doença com a CSA. O objetivo foi comparar os parâmetros farmacocinéticos da CSA entre crianças com SNI em remissão ou descompensadas da doença. O perfil farmacocinético da CSA foi avaliado através da área sob a curva de 12 horas ( $AUC_{0-12}$ ) utilizando sete pontos. Esse procedimento foi realizado no mesmo paciente durante a remissão e a descompensação da doença com a mesma dose de CSA em mg/kg. A  $AUC_{0-12}$  foi calculada através de régua trapezoidal. Todos os pontos da curva e a  $AUC_{0-4}$  simplificada foram comparados com a  $AUC_{0-12}$ . Não foi encontrada diferença significativa em quaisquer pontos da curva nos dois estados da doença, nem mesmo quando normalizados pela dose em mg/kg. Nosso estudo mostrou que a  $AUC_{0-4}$  foi o principal parâmetro em ambos os estados da doença (remissão e recidiva) quando comparado com a  $AUC_{0-12}$  ( $r=0.95$  na remissão e  $r=0.93$  na recidiva), e o segundo melhor parâmetro foi o C2 ( $r=0.86$  na remissão e  $r=0.80$  na recidiva). Mais estudos

controlados são necessários para reproduzir melhor estes achados e confirmar nossa proposta. Além disso, o C2 necessita ser determinado em crianças com SNI para evitar efeitos adversos enquanto promove eficiência.

**Descritores:** Ciclosporina, farmacocinética, área sob a curva, síndrome nefrótica, criança, adolescente

## SUMMARY

Henriques LS. *Pharmacokinetics os cyclosporine in children with idiopathic nephrotic syndrome* (Dissertation). São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010. 91p.

We report a prospective study in ten children (mean age at presentation,  $3.0 \pm 1.6$  years) using Cyclosporin(CSA) - a microemulsion to treat Idiopathic Nephrotic Syndrome (INS), with normal renal function evaluated by creatinine clearance estimated by stature, who presented C0 (trough level) between 50 and 150 ng/ml and achieved complete remission with CSA. The objective is to compare the pharmacokinetic parameters of CSA between nephrotic children on remission and relapse of the nephrotic state. The pharmacokinetic profile of CSA was evaluated with the 12-hour area under the time-concentration curve ( $AUC_{0-12}$ ) using seven time sample points. This procedure was done in the same patient during remission and relapse with the same dose of CSA (mg/kg). The  $AUC_{0-12}$  was calculated by trapezoidal rule. All points of the curve and the resumed  $AUC_{0-4}$  were compared with  $AUC_{0-12}$ . We detected no significant differences at any points of the curve during remission and relapse, even when data were normalized by dose (mg/kg). Our study has shown that  $AUC_{0-4}$  was the main point on both states of the disease, remission and relapse, when compared to  $AUC_{0-12}$  ( $r=0.95$  on remission and  $r=0.93$  on relapse), and the second parameter found was C2 ( $r=0.86$  on remission and  $r=0.80$  on relapse). More controlled studies are

needed to reproduce the findings and confirm this proposition. The target C<sub>2</sub> concentration needs to be determined for INS in children to avoid adverse effects while promoting efficacy.

**Descriptors:** Cyclosporine, pharmacokinetics, area under curve, nephrotic syndrome, child, adolescent.

## 1. INTRODUÇÃO

A síndrome nefrótica (SN) na infância é caracterizada por proteinúria superior a 50 mg/kg/dia ou 40 mg/m<sup>2</sup> de superfície corpórea/dia, hipoalbuminemia (concentração de albumina sérica abaixo de 2,5 g/dl) e edema. Pode ser primária ou idiopática e secundária. Apesar da maioria dos casos pediátricos corresponder a SN idiopática (SNI), cerca de 72 a 85%<sup>9</sup>, recomenda-se a exclusão de doença de base através de investigação das causas mais freqüentes, como infecções virais, doenças auto-imunes, afecções oncológicas, doenças genéticas raras e doenças secundárias associadas a drogas, antes da introdução do tratamento imunossupressor<sup>1</sup>.

Assim, na investigação inicial, é importante a realização de alguns exames quais sejam: sorologias para hepatite B, hepatite C, vírus da imunodeficiência humana (HIV), citomegalovírus (CMV) e vírus Epstein Barr (EBV), pesquisa de anticorpos antinucleares, inclusive anti-DNA, complemento total e frações e parasitológico de fezes<sup>1</sup>.

A incidência anual da SNI na população pediátrica é de 2 a 7 casos/100 000 e a prevalência de 16 casos/100 000<sup>1</sup>. A etnia parece influenciar na resposta ao tratamento; hispânicos e negros são menos responsivos ao corticosteróide<sup>1</sup>.

A idade pré-escolar é a mais afetada, mais frequentemente entre 2 e 8 anos com pico de incidência entre 3 e 5 anos. Já durante o primeiro ano de vida (SN congênita até três meses e SN infantil de três meses a 1 ano de idade), predominam as causas genéticas e infecções congênitas<sup>1</sup>.



### 1.1 Síndrome Nefrótica Idiopática – Histologia

Histologicamente pode ser classificada em vários subtipos. Os tipos histológicos mais comuns em crianças, em ordem decrescente de incidência, são: lesão histológica mínima (LHM) e glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF)<sup>1,2</sup>. Na sequência observa-se a nefropatia membranosa e a glomerulonefrite membrano-proliferativa (GNMP), porém, tais entidades são raras em crianças<sup>1</sup>.

A LHM é o diagnóstico mais frequente em 70 a 90 % dos casos pediátricos. À microscopia óptica, os glomérulos têm estruturas aparentemente normais, na imunofluorescência não são detectados depósitos, sendo que raros casos podem apresentar positividade para Imunoglobulina M (IgM). A única alteração observada consiste em fusão dos processos podais identificada à microscopia eletrônica. Geralmente, a LHM responde bem ao tratamento com corticosteróides; entretanto, exacerbações ocorrem em 60 a 75% dos pacientes com aproximadamente metade destes tornando-se córtico-dependentes<sup>3</sup>.

A GESF contribui para 10 a 15% da SN na infância, embora alguns estudos demonstrem que sua incidência está aumentando<sup>4</sup>. Trata-se de uma lesão histológica inespecífica, podendo ser primária ou secundária, neste caso associada à doença de base. A GESF secundária representa o estágio evolutivo final do acometimento renal em situações que cursam com hiperfiltração glomerular, hipertensão intraglomerular, perda progressiva de néfrons funcionantes, ou relacionadas à toxicidade por medicamentos,

doenças metabólicas, ocorrência de glomérulos atubulares, entre outras. Como doença primária, tem grande relevância pela alta taxa de evolução para doença renal terminal tanto em adultos como em crianças, e pela possibilidade de recidiva após o transplante renal. A GESF primária é a principal causa de transplante renal nos EUA (*North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study - NAPRTCS*), e corresponde a 11,6% dos 3673 casos, sendo a terceira causa de insuficiência renal terminal<sup>5</sup>.

Seu aspecto histológico inicial pode ser semelhante à LHM, pois sendo lesão focal a biópsia pode não ser representativa da doença. Sua característica histológica é a presença de esclerose em alguns glomérulos (focal), inicialmente na região justamedular. A esclerose compreende colapso do capilar glomerular com aumento da matriz mesangial, determinando adesão do tufo glomerular à cápsula de Bowman, afetando porções do glomérulo (segmentar). Os glomérulos não acometidos podem ser normais ou apresentarem discreta proliferação de células mesangiais. O comprometimento túbulo-intersticial pode ser variável e, quando está presente e sem acometimento característico dos glomérulos, eventualmente pode ser sinal indireto de GESF. O acometimento do túbulo-interstício é observado como graus variados de fibrose intersticial e de atrofia tubular<sup>6</sup>.

Nesta entidade histopatológica observa-se aumento da córtico-resistência, especialmente correlacionada a fatores como acometimento túbulo-intersticial mais proeminente<sup>6</sup>.

## 1.2 Síndrome Nefrótica Idiopática – Patogênese

Até o presente momento, os mecanismos fisiopatológicos da doença ainda não foram elucidados, mas sabe-se que é desencadeada pelo aumento da permeabilidade glomerular causada por uma alteração na estrutura do capilar glomerular ou por uma resposta imunológica anormal, resultando em alteração na integridade da barreira de filtração glomerular<sup>1</sup>.

Evidências sugerem que um distúrbio primário de linfócitos T seja o responsável pela disfunção do podócito<sup>1</sup>. Apesar de numerosos estudos, a identidade de um provável “fator de permeabilidade glomerular” permanece obscura, porém, alguns estudos experimentais sugerem a presença de um fator circulante guiado por células T que vai interferir na permeabilidade seletiva à albumina<sup>7</sup>.

Recentemente, estudos em crianças com SN familiar identificaram mutações em genes que codificam proteínas dos podócitos responsáveis pela integridade da barreira de filtração glomerular<sup>1</sup>. Mutações semelhantes também foram encontradas em crianças com SN córtico-resistente (SNCR)<sup>1</sup>. Os recentes avanços na genética da GESF mostram um grupo de doenças cujo quadro histológico é o denominador comum, mas o fator etiológico não é específico<sup>7</sup>. Mutações nos genes que codificam proteínas estruturais dos podócitos são responsáveis por alguns casos de GESF, tais como WT1, NPHS2, CD2AP, ACTN4 e TRPC6<sup>8-12</sup>. A incidência específica de mutações genéticas ainda é desconhecida bem como a variação do fenótipo clínico e da necessidade de terapia imunossupressora<sup>7</sup>.

Em alguns casos observa-se infecção viral, reação alérgica ou imunização recente precedendo o aparecimento da doença<sup>2</sup>.

A hipoalbuminemia é consequência do aumento da permeabilidade da membrana glomerular com perda de albumina na urina e diminuição da pressão oncótica do sangue com extravasamento de água do plasma para o espaço intersticial e, conseqüentemente, hipovolemia, sendo a principal responsável pelo aparecimento do edema<sup>1</sup>. Entretanto, estudos demonstraram que alguns pacientes não apresentam hipovolemia. Observou-se aumento da reabsorção de sódio nas porções mais distais do néfron quando a proteinúria era incipiente, ainda sem hipoalbuminemia, revelando a contribuição primária da reabsorção distal de sódio no mecanismo do edema<sup>1</sup>.

Outra característica da SN é a hipercolesterolemia decorrente de alterações no metabolismo lipídico secundário à hipoalbuminemia e diminuição da pressão oncótica<sup>13</sup>.

### **1.3 Síndrome Nefrótica Idiopática – Complicações**

A SN está associada a complicações renais e extra-renais. A proteinúria nefrótica prolongada pode levar a insuficiência renal, embora o mecanismo preciso ainda não seja conhecido<sup>7,14</sup>. Sendo assim, a duração e a gravidade da proteinúria são excelentes marcadores de progressão da doença glomerular<sup>7</sup>.

Há risco aumentado de tromboembolismo e de doença coronariana devido à maior incidência de hipercolesterolemia, hipertensão arterial sistêmica (HAS), hipercoagulabilidade com trombocitose e anormalidades hemostáticas, exposição a drogas aterogênicas, como o corticosteróide, além da imobilização<sup>7,14</sup>. O risco de trombose varia com a severidade e a duração da SN<sup>14</sup>.

Pacientes com SN apresentam particularidades que os predispõem a processos infecciosos, virais e bacterianos, dentre os quais se destacam níveis mais baixos de imunoglobulinas, particularmente Imunoglobulina G (IgG), defeito de opsonização que predispõe a infecções bacterianas, especialmente por bactérias encapsuladas como o pneumococo, comprometimento da produção de anticorpos específicos, diminuição dos fatores B e D da via alternada do complemento e o uso de imunossupressores. Assim, a incidência de infecções graves, principalmente celulite e peritonite bacteriana espontânea é maior em pacientes nefróticos<sup>7,14</sup>.

Além destas complicações, também pode ocorrer anemia por redução na síntese ou perda urinária de eritropoietina, sendo sua reposição recomendada para pacientes com SN persistente e anemia significativa, mesmo com função renal preservada. Anormalidades do metabolismo do cálcio e vitamina D são também frequentemente observadas nesta doença, principalmente no grupo com longos períodos de descompensação<sup>14</sup>.

#### 1.4 Síndrome Nefrótica Idiopática – Tratamento

O manejo terapêutico da SNI na infância ainda é considerado um desafio devido ao grande número de alternativas farmacológicas e a insuficiente evidência científica disponível<sup>7,14</sup>.

O tratamento da SNI tem como objetivo induzir rápida remissão, diminuir a frequência das recidivas da doença e limitar os efeitos adversos das drogas, protegendo o rim da evolução à insuficiência renal<sup>2,7,14</sup>.

Inicialmente, o tratamento é estruturado no uso de corticosteróides, e a resposta terapêutica a esta droga é considerada o melhor marcador prognóstico da doença<sup>1,14</sup>. Um curso de corticosteróide sem realização de biópsia renal pode ser iniciado em crianças com SNI típica, o que inclui os seguintes casos: crianças entre 1 e 10 anos, com complemento sérico normal, ausência de sinais e sintomas extra-renais, ausência de hematúria, HAS e alteração de função renal e investigação negativa para doenças de base. Tal situação é sugestiva de LHM e, provavelmente, de bom prognóstico<sup>1</sup>.

Embora existam controvérsias, pacientes com SN córtico-dependente (SNCD) e SN córtico-resistente (SNCR) devem realizar biópsia renal devido à alta correlação entre prognóstico reservado e achados histológicos desfavoráveis, tais como comprometimento túbulo-intersticial sugestivo de GESF<sup>1</sup>. A biópsia renal também está indicada nas crianças menores de 1 ano quando a SN congênita de origem genética é mais freqüente e em

pacientes maiores de 10 anos quando lesões glomerulares mais complexas podem ocorrer como a GESF, a nefropatia membranosa e a GNMP<sup>1</sup>.

Mais de 50% dos pacientes com SNI persistente sem tratamento desenvolvem doença renal crônica após 5 a 10 anos de evolução da doença<sup>7</sup>. Pacientes com SNI refratária ao tratamento também podem evoluir com perda progressiva da função renal até falência renal completa<sup>1</sup>. Semelhante a qualquer tratamento, as medicações utilizadas na SNI são avaliadas de acordo com a sua qualidade de evidência científica (níveis de evidência I a IV) associada ao grau de recomendação (grau A a E)<sup>15</sup>.

#### **1.4.1 Corticosteróides**

O corticosteróide de escolha na SN é a prednisona que constitui a primeira linha de tratamento da doença com nível de evidência 1<sup>a</sup><sup>14</sup>. O *International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC)* recomenda dose de 60 mg/m<sup>2</sup> de superfície corpórea/dia (dose plena), no máximo 60 mg/dia, de prednisona durante 4 semanas para induzir a remissão da doença<sup>16</sup>. Estudos mostram que o aumento na duração da corticoterapia para até 8 semanas pode aumentar o índice de resposta em 10 a 20%<sup>7</sup> e também melhorar a taxa de remissão sustentada<sup>7,17-19</sup>. Mais recentemente, tem sido proposto o uso da metilprednisolona endovenosa, na dose de 30 mg/Kg/dose, em forma de pulsoterapia por 3 dias, se não houver resposta após 4 semanas de dose plena de prednisona, para a caracterização de córtico-resistência<sup>20-22</sup>.

A maioria das crianças atinge remissão em 10 a 14 dias, caracterizada pela ausência de proteinúria por três dias consecutivos<sup>16</sup>. Terapêutica de manutenção na dose recomendada de 40 mg/m<sup>2</sup> (máximo de 60 mg/dia) de prednisona é, então, instituída em dias alternados por mais 4 a 8 semanas, minimizando os efeitos colaterais. Posteriormente, procede-se à redução gradual da dose até a retirada da droga<sup>19</sup>. Se ocorrerem recidivas durante o tratamento, ou seja, presença de proteinúria após ter atingido remissão, recomenda-se aumentar a dose do corticosteróide para dose plena até resolução da proteinúria em três amostras isoladas de urina, quando a dose pode ser novamente reduzida de forma gradual<sup>13</sup>.

Baseando-se na resposta ao corticosteróide, a SNI pode ser:<sup>2,16,18</sup>

- SN córtico-sensível (SNCS): remissão completa em 4 a 8 semanas de prednisona, persistindo por pelo menos 2 meses após término do tratamento.

- SN córtico-sensível recidivante freqüente (SNCSRF): presença de 2 episódios de proteinúria nefrótica dentro de 6 meses da resposta inicial ou 4 ou mais recidivas em 12 meses.

- SN córtico-resistente (SNCR): ausência de remissão após 4 a 8 semanas de prednisona.

- SN córtico-dependente (SNCD): redução ou remissão da proteinúria dentro de 8 semanas do início da prednisona, com proteinúria recorrendo após a diminuição do corticosteróide abaixo de um nível crítico ou após 2 semanas da descontinuação da droga.



A SNI na infância é, em geral, córtico-sensível. Cerca de 95% das crianças com LHM e 20% dos pacientes com GESF encontram remissão com o curso de corticosteróide<sup>1</sup>. Entretanto, cerca de 40 a 50% dos casos podem se tornar córtico-dependentes e cerca de 7% córtico-resistentes<sup>23</sup>. Além disso, aproximadamente 80% das crianças apresentam recidivas e também podem se tornar córtico-dependentes<sup>14,24</sup>.

Estudos recentes mostram um aumento na incidência de lesões glomerulares mais graves e resistência à corticoterapia<sup>4</sup>.

Não há evidência suficiente para estabelecer o melhor tratamento para SNI<sup>13</sup>. O tratamento usual ainda é o corticosteróide a longo prazo<sup>14</sup>. Porém, devido à presença de efeitos colaterais da droga, novas alternativas terapêuticas estão sendo propostas<sup>18</sup>.

Não há consenso sobre a segunda linha de tratamento em crianças com SNCD e SNCR, sendo necessários estudos que forneçam mais informação em relação à eficácia e à segurança dessas medicações. Tais opções terapêuticas incluem: ciclofosfamida (CF), clorambucil, ciclosporina (CSA), ácido micofenólico, micofenolato mofetil (MMF) ou micofenolato sódico, levamisole, metilprednisolona, tacrolimus e rituximab. A sequência delas no esquema terapêutico da SN é classificada como nível de evidência IV e grau D de recomendação<sup>1,14</sup>. Em resumo, há pouca evidência científica para tratar a SN quando há falência com o tratamento com corticosteróide<sup>1,25-27</sup>.

Mendoza et al. elaboraram um estudo com pacientes com SNCR tratados com pulsos intravenosos de metilprednisolona na dose de 30 mg/kg/pulso associados a prednisona na dose de 2 mg/kg em dias

alternados e ciclofosfamida na dose de 2 mg/kg/dia, ambos por via oral. Esse estudo ficou conhecido como “Protocolo Mendoza”. Apesar do impacto, não obteve conclusões sólidas devido ao pequeno número de pacientes<sup>28</sup>. Este protocolo tem duração de 2 anos e alguns estudos demonstraram incidência aumentada de complicações infecciosas<sup>1</sup>.

As principais classes de medicações mais utilizadas em SNI em crianças, quando a corticoterapia não é suficiente, serão resumidas a seguir.

#### **1.4.2 Agentes citotóxicos**

Os agentes citotóxicos, principalmente a ciclofosfamida (CF), usados desde 1950<sup>1</sup>, mostraram-se eficazes em pacientes com SNCSRF e SNCD e podem ser empregados como primeira opção nestes casos<sup>2,29</sup>. Crianças com SNCSRF parecem entrar em remissões mais prolongadas do que aquelas que apresentam dependência de corticosteróides<sup>7</sup>. Também foi observada uma melhor resposta nos pacientes com LHM do que naqueles com GESF (nível IV de evidência neste último)<sup>7</sup>.

Nestes casos, a CF é usada na dose de 2,0 a 2,5 mg/kg/dia por 8 a 12 semanas por via oral e parece reduzir a incidência de recidivas quando comparada ao uso isolado de prednisona<sup>18</sup>. O mesmo é observado com o uso do clorambucil oral na dose de 0,1 a 0,2 mg/kg/dia por 8 a 12 semanas<sup>18</sup>.

Entretanto, clorambucil é associado a um maior risco de toxicidade gonadal e oncogenicidade<sup>7,29</sup>. Levando-se em consideração que a sua

toxicidade é cumulativa, os regimes terapêuticos repetitivos aumentam o risco desses eventos<sup>7</sup>.

O único estudo comparativo entre CF e clorambucil não mostrou diferenças na redução do risco de recidivas em 12 a 24 meses, porém, pela maior gonadotoxicidade e o risco aumentado de convulsões com o clorambucil, a CF tornou-se o agente citotóxico de escolha<sup>29</sup>.

A maioria dos estudos defende a idéia que os agentes citotóxicos não aumentam as chances de remissão em GESF córtico-resistentes, porém, podem prolongar sua duração<sup>30</sup>.

Uma meta-análise recente de estudos controlados randomizados em SN em crianças não revelou diferença significativa na remissão completa em crianças com GESF tratadas exclusivamente com prednisona em comparação com a associação de prednisona e CF oral<sup>31</sup>.

Entretanto, um estudo retrospectivo realizado com 37 crianças com SNCD e SNCR observou que, tanto a CF quanto a CSA são drogas eficientes na segunda linha de tratamento da SNI e mostrou ainda que a frequência de recidivas foi significativamente menor com a CF, além de um período maior em remissão da doença ( $p < 0,05$ )<sup>25</sup>.

Estudos mais recentes mostram que o uso endovenoso da CF em pulsos mensais possui a mesma eficácia do que a dose diária por via oral com menos efeitos colaterais e redução da dose cumulativa<sup>18,32</sup>.

### 1.4.3 Inibidores da calcineurina

O uso de inibidores da calcineurina, principalmente a ciclosporina (CSA), tem mostrado bons resultados em pacientes com SNCR (grau D de recomendação)<sup>1,2,7,25-27</sup> e naqueles com SNCD com sinais de toxicidade ao corticosteróide (grau B)<sup>1,2,7,25,33</sup>.

No entanto, com o uso da CSA em curto prazo, a remissão da SNI é frequentemente transitória e a maioria dos pacientes apresenta recidiva após a descontinuação do tratamento, sendo necessária terapia de manutenção para obter um efeito mais duradouro. Por outro lado, o tratamento prolongado pode resultar em nefrotoxicidade crônica, mesmo em baixas doses, indetectável sem biópsia renal já que, na maioria das vezes, a função glomerular através do *clearance* de creatinina é normal<sup>14,33</sup>.

Estudos retrospectivos em crianças com SN observaram que a resposta à CSA foi significativamente maior nos casos de SNCD em comparação com os casos de SNCR<sup>34,35</sup> e que a facilidade em diminuir e/ou suspender o corticosteróide também era maior nos pacientes com SNCD<sup>34</sup>. Em adição, estes estudos detectaram que, em geral, os pacientes que não respondem à CSA (CSA resistentes) são pacientes com SNCR, com histologia renal mostrando outras alterações além de LHM e que apresentavam um período longo da doença até a introdução da CSA<sup>36</sup>. Tais pacientes apresentam maior risco de infecções e de piora da função renal<sup>36</sup>. Já entre os pacientes que respondem à CSA, observa-se alta incidência de dependência à droga<sup>35,36</sup>.

Embora não exista um protocolo bem definido, o tratamento inicial com CSA na SNI dura em média de 1 a 2 anos<sup>25</sup>. Existem poucos dados na literatura sobre a duração do tratamento, no entanto, a função renal e o curso clínico anterior ajudam a dar um direcionamento<sup>7</sup>. Nos casos de SNCD e SNCR, após a remissão completa, a administração da CSA deve prosseguir por 1 a 2 anos consecutivos e então ser reduzida gradualmente até atingir a dose efetiva mínima<sup>7</sup>. Crianças com SNCR devem receber CSA por pelo menos 6 meses antes de se considerar como falha de tratamento<sup>7</sup>.

Estudo retrospectivo com 18 crianças com SNCD (n=15) e SNCSRF (n=3), com uso prévio de levamisole e/ou agentes citotóxicos e que receberam CSA, mostrou que a droga é efetiva nesses casos com diminuição significativa do número de recidivas e da dose média da prednisona<sup>33</sup>.

Alguns estudos também demonstraram nível 1 de evidência para o uso da CSA na SNCR. Cattran et al. compararam dois grupos de adultos nefróticos, um grupo que recebeu CSA (dose de 3,5 mg/kg/dia em duas tomadas) com outro grupo que recebeu placebo, sendo que ambos receberam prednisona em baixa dose. No grupo com CSA, 70% dos pacientes entraram em remissão após as 26 semanas de estudo, enquanto que apenas 4% no grupo placebo atingiram a remissão ( $p < 0,001$ )<sup>37</sup>.

O tacrolimus, à semelhança da CSA, é um inibidor da calcineurina, ainda não autorizado oficialmente para tratar SNI. Na dose de 0,05 a 0,2 mg/kg/dia por via oral durante 12 a 24 meses é considerado uma opção terapêutica à CSA por apresentar menos efeitos colaterais, principalmente

hirsutismo e hiperplasia gengival<sup>38</sup>. Porém, os dados ainda são escassos sobre o seu uso na SNI em crianças, existindo apenas séries de casos na literatura<sup>38</sup>.

#### **1.4.4 Outras drogas imunossupressoras**

Alguns estudos indicam que outros agentes, tais como levamisole, MMF, e rituximab também podem ser efetivos no tratamento de pacientes com SNCD e SNCR refratária. Há poucos estudos randomizados e controlados a respeito do levamisole e MMF. Além disso, existem apenas estudos descritivos de casos com o rituximab, principalmente, em pacientes córtico-resistentes com GESF<sup>1,14</sup>.

O levamisole é uma droga anti-helmíntica com propriedades imunomoduladoras. Na dose oral de 2,5 mg/kg em dias alternados pode reduzir a incidência de recidivas, principalmente nos casos de SNCD<sup>39</sup> e SNCSRF<sup>1</sup>, com baixa incidência de efeitos colaterais<sup>18</sup>.

O MMF, uma droga que inibe a proliferação de linfócitos, na dose oral de 800 a 1200 mg/m<sup>2</sup>/dia por 6 a 12 meses administrado concomitante com a prednisona em regime de desmame, mostrou-se efetivo em pacientes com SNCD e SNCR<sup>40</sup>. Esta droga pode ser considerada uma alternativa aos casos refratários à CSA, ou que recidivaram após a sua suspensão e naqueles que utilizaram CSA por longo período e apresentam efeitos colaterais importantes<sup>40</sup>.

Um estudo mostrou que a combinação de ambos (CSA e MMF) pode ser efetiva em pacientes com SNCD que apresentam recidivas freqüentes apesar do uso da CSA<sup>41</sup>.

Rituximab, uma droga anti-CD20, também não é autorizada oficialmente para tratar SNI. Na literatura, encontramos apenas casos descritivos da sua utilização em pacientes com prognóstico reservado, córtico-dependentes de doses elevadas ou córtico-resistentes, ou para aqueles que não encontraram remissão da doença com a CSA ou com o MMF<sup>14</sup>.

Não há evidência científica sobre a melhor dose e a duração do tratamento com rituximab na SNI refratária de difícil manejo, embora alguns protocolos utilizam de 1 a 4 ciclos de 375 mg/m<sup>2</sup><sup>42</sup>.

#### **1.4.5 Drogas anti-proteinúricas**

Pacientes com SNCR têm, em geral, um prognóstico reservado e não respondem a nenhuma alternativa terapêutica imunossupressora. Portanto, freqüentemente estes pacientes recebem terapia adjuvante com inibidores da enzima conversora da angiotensina II (iECA) e/ou bloqueadores dos receptores da angiotensina II (ARB) que diminuem a proteinúria por reduzir a pressão hidrostática transcápsular no glomérulo renal bem como por diminuir a síntese de citocinas pró-fibróticas que alteram a permeabilidade glomerular. Muitos estudos demonstram esses benefícios com evidência 1 e recomendação grau A<sup>43</sup>.

Como o presente estudo pretende estudar a CSA em crianças com SNI, é de suma importância o conhecimento de algumas características desta droga.

## **1.5 Ciclosporina**

A CSA é um polipeptídeo cíclico lipofílico, composto de 11 aminoácidos, isolado nos anos 70 do fungo *Tolypocladium inflatum gams* por Borel et al.<sup>44,45</sup>. Em 1979, foi publicado o primeiro estudo com CSA, a qual foi introduzida na imunossupressão de transplante de órgãos em 1982 e na SNI em 1986<sup>33,45-47</sup>.

### **1.5.1 Absorção e Metabolização**

Após a ingestão oral, a CSA tem baixa absorção no intestino delgado, com biodisponibilidade de aproximadamente 30%. A absorção gastrointestinal é modulada pela glicoproteína P, localizada no ápice do enterócito<sup>48</sup>. É rapidamente distribuída entre as células do sangue e o plasma, ligando-se a lipoproteínas. Tem um grande volume de distribuição variando de 4 a 8 L/kg, o qual depende da temperatura, concentração da droga, hematócrito e lipoproteínas plasmáticas<sup>44,49</sup>. Além disso, não atravessa a barreira hematoencefálica e não é removida por hemodiálise<sup>44</sup>.

É metabolizada pelo citocromo P-4503A, no fígado, porém, algum metabolismo pré-sistêmico pode ocorrer no intestino delgado<sup>44</sup>. A CSA tem



uma eliminação linear com meia-vida em torno de 19 horas e ampla variação interindividual no seu *clearance* (0,38 a 3 L/h/kg). Após administração oral, 90% da droga são excretados na bile e cerca de 6% na urina<sup>44</sup>.

Portanto, é uma droga altamente lipofílica cuja farmacocinética é caracterizada por baixa, incompleta e variável absorção, grande volume de distribuição, metabolização hepática via citocromo P-4503A e *clearance* variável<sup>50</sup>.

### 1.5.2 Mecanismo de ação

Na SNI, a CSA pode diminuir a proteinúria por mecanismos imunológicos e não-imunológicos<sup>44,49,51,52</sup>.

Seu mecanismo imunossupressor consiste na inibição da atividade da calcineurina, uma enzima fosfatase cálcio e calmodulina dependente. A CSA se liga a uma proteína citoplasmática chamada ciclofilina, encontrada em grande quantidade em todos os tecidos do organismo, e este complexo se liga a calcineurina, inibindo sua ação. Com o bloqueio da calcineurina, não ocorre ativação de 4 dos 5 fatores nucleares de linfócitos T ativados (NFAT) conhecidos, de proteínas ativadoras (AP3) e, em menor extensão, do fator nuclear kappa $\beta$  (NF-kappa $\beta$ ), envolvidos na regulação de genes que codificam a interleucina 2 (IL-2) e outras citocinas (Figura 1). Assim, tais fatores são impedidos de se translocar para o núcleo celular e de se ligar à seqüência de DNA de genes promotores de citocinas, especialmente da IL-2

e de seu receptor (IL-2R), bloqueando a transcrição desses genes. Seu principal alvo são as células T, especialmente células T *helper*<sup>44,45,49,51,53,54</sup>.

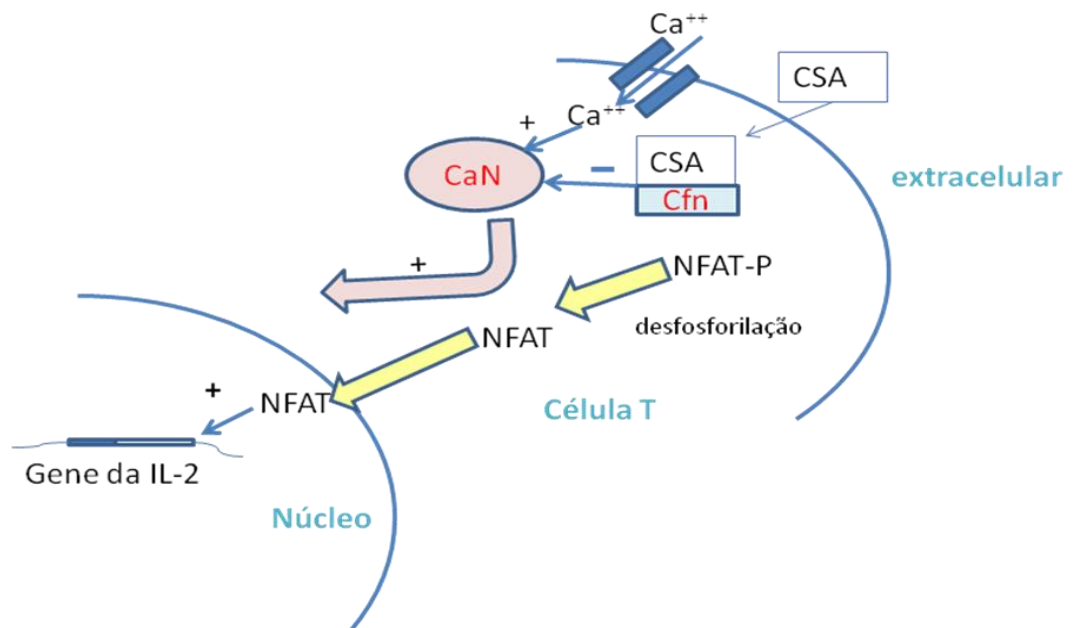


Figura 1- Esquema representativo da ação da CSA: a inibição do complexo CSA-Cfn (CSA-ciclofilina) sobre a CaN (calcineurina) impede sua participação na desfosforilação do NFAT e, consequentemente, evita a entrada do mesmo no núcleo celular, o que inibe sua ação estimuladora sobre o gene da IL-2.

A CSA também diminui a produção de linfocinas no timo impedindo a maturação de células T locais.

A IL-2 é produzida precocemente na ativação da célula T e estimula a expressão dos seus receptores, além da produção de outras linfocinas como interferon-gama (INF- $\gamma$ ), facilitando a expansão clonal de células CD4+ e CD8+ e estimulando células B e monócitos<sup>44</sup>. Assim, um efeito extra da inibição da IL-2 é a redução na ativação das células B, com subsequente

redução na produção de anticorpos<sup>7</sup>. A inibição da produção de IL-2 pelas células T *helper* também inibe indiretamente as células T supressoras e doses altas de CSA inibem diretamente células T citotóxicas<sup>44</sup>. Em adição, a CSA age sobre os linfócitos T bloqueando também a produção de outras citocinas como IL-1, IL-3, IL-4, IL-6 e INF- $\gamma$ <sup>45</sup>.

A CSA também tem efeito inibidor sobre as células apresentadoras de antígenos (células de Langerhans e dendríticas) que são os principais agentes de estimulação de células T<sup>7</sup>.

Em resumo, a inibição da calcineurina impede a entrada de fatores ativadores no núcleo das células T, bloqueando a expressão do gene e, conseqüentemente, inibindo a produção da IL-2 e de outras citocinas<sup>44</sup>.

Por este efeito imunossupressor, a CSA é utilizada em várias situações imunomediadas, entre elas, a SNI, transplante de órgãos e psoríase<sup>55</sup>.

Os mecanismos não-imunológicos consistem na diminuição do ritmo de filtração glomerular por vasoconstrição da arteríola aferente, com diminuição da taxa de filtração glomerular e da permeabilidade da parede do capilar glomerular à albumina, no aumento de sítios aniônicos da membrana basal glomerular e na estimulação de enzimas antioxidantes, além do desbalanço entre fatores vasoconstritores e vasodilatadores<sup>44,49,51-53</sup>.

A calcineurina também controla a fosforilação da sinaptopodina, proteína do citoesqueleto do podócito, a qual contribui para a manutenção da barreira de filtração glomerular. A inibição da calcineurina pela CSA evita a degradação da sinaptopodina, sugerindo que o efeito anti-proteinúrico da

CSA é também resultado do seu efeito direto sobre o aumento da expressão da sinaptopodina nos podócitos<sup>56</sup>.

Outro efeito descrito da CSA é sobre o gene do TRPC6, um receptor transitório que aumenta o influxo de cálcio nos podócitos. Mutações com ganho de função do gene do TRPC6 foram encontradas em GESF familiar e a super expressão do TRPC6 correlacionou-se com proteinúria adquirida<sup>52</sup>. A angiotensina II estimula a expressão do TRPC6 em cultura de podócitos via calcineurina. Portanto, a inibição da calcineurina pela CSA promove *downregulation* na expressão do gene do TRPC6 *in vitro*, diminuindo a proteinúria<sup>57</sup>.

### **1.5.3 Via de administração**

Pode ser administrada por via oral ou endovenosa, sendo a dose oral três vezes maior<sup>45</sup>. Recomenda-se que a administração da dose diária seja dividida em duas vezes para reduzir o pico sangüíneo e risco de nefrotoxicidade<sup>44,45</sup>.

Estudo retrospectivo com 19 crianças com SNCD mostrou que a CSA em dose única monitorizada pelo nível sangüíneo coletado 2 horas após a administração da droga (C2) mantido entre 600 e 800 ng/ml é tão eficaz quanto o tratamento convencional em duas doses diárias utilizando o nível do vale (C0) mantido entre 50 e 100 ng/ml. Neste estudo não houve diferença na dose do corticosteróide de manutenção, no número de recidivas

e na taxa de filtração glomerular, embora a dose de CSA no grupo com dose única foi significativamente menor<sup>58</sup>.

Estudo retrospectivo em 10 crianças nefróticas em uso de CSA na dose única de 2,0 mg/kg/dia monitorizada pelo C1-C2 (entre 1 e 2 horas após a administração da droga) mantido entre 600 e 800 ng/ml não evidenciou nefrotoxicidade ou aumento na taxa de recidiva da doença. Porém, devido ao período curto de observação e ao pequeno número de pacientes, não se pode afirmar que a CSA em dose única seja tão efetiva quanto a dose dividida duas vezes ao dia sem maior toxicidade<sup>59</sup>.

#### **1.5.4 Nefrotoxicidade**

A nefrotoxicidade é o efeito colateral mais comum e pode ser aguda ou crônica<sup>45,46,53,60</sup>. O mecanismo pelo qual a CSA produz nefrotoxicidade permanece incerto<sup>44</sup>.

A nefrotoxicidade aguda decorre de alterações hemodinâmicas por seu efeito vasoconstritor, mediado principalmente pela endotelina, e é reversível<sup>45</sup>. A nefrotoxicidade crônica é resultado de glomeruloesclerose e lesão túbulo-intersticial progressivas e, em geral, é irreversível<sup>45,46,41,60</sup>.

O quadro histológico mostra arteriopatias e lesões tubulares. A primeira é a lesão mais freqüente e mais típica, caracterizada por depósitos hialinos nodulares na parede das arteríolas. As lesões tubulares incluem vacuolização e microcalcificação, progredindo para atrofia tubular. Na nefrotoxicidade crônica, além das lesões arteriolares e tubulares, ocorre

fibrose intersticial, sendo típica a fibrose em faixa. Neste caso, a diminuição da dose pode estabilizar as lesões e proteger a função renal.<sup>45,53</sup>

Na nefrotoxicidade aguda, a CSA leva à vasoconstrição da arteríola aferente, ocorrendo um desbalanço entre fatores vasoconstritores como endotelina, tromboxane A2 e ativação do sistema renina-angiotensina, e fatores vasodilatadores, como prostaciclina, prostaglandina E2 e óxido nítrico. É desconhecido o mecanismo pelo qual a CSA aumenta a produção de endotelina e, também, são desconhecidos os mecanismos moleculares pelos quais a CSA estimula a síntese de renina pelas células justaglomerulares<sup>53</sup>.

Microangiopatia trombótica devido à injúria endotelial secundária à vasoconstrição associada à isquemia é um substrato histológico presente na nefrotoxicidade pela CSA<sup>53</sup>.

Além disso, a formação de radicais livres, por provável isquemia, bem como a ativação do sistema simpático com aumento na resistência vascular renal têm papel importante na nefrotoxicidade aguda<sup>53</sup>.

Alterações tubulares também podem ocorrer como a vacuolização isométrica do citoplasma das células tubulares, porém o mecanismo também é desconhecido. Uma das maneiras de identificar lesão tubular pela CSA é a dosagem da proteína transportadora do retinol a qual é normalmente reabsorvida no túbulo proximal<sup>53</sup>.

A nefrotoxicidade crônica se traduz por hialinose arteriolar, atrofia tubular e fibrose intersticial além de glomeruloesclerose segmentar e focal<sup>53</sup>.

Levando-se em consideração a ausência de correlação entre a taxa de filtração glomerular e a gravidade das alterações histológicas, deve-se considerar a possibilidade de biópsia renal a cada 1 a 2 anos em crianças com SNI em uso de CSA por período prolongado<sup>7,44,61</sup>.

Porém, muitas vezes é difícil diferenciar a toxicidade da CSA com o curso natural da GESF em termos histológicos. Assim, a decisão entre reduzir ou suspender a CSA e/ou acrescentar terapia adjunta, dependerá do curso clínico do paciente e das alterações histológicas observadas<sup>7</sup>. Fibrose em faixa com histomorfometria é mais característica, porém, é uma metodologia muito trabalhosa<sup>7</sup>.

Um estudo com crianças com SNCD em uso de CSA mostrou que a histologia é o melhor marcador de nefrotoxicidade crônica<sup>33</sup>. Inoue et al. mostraram sinais de nefrotoxicidade crônica em 7 de 13 crianças com SNCD que usaram CSA por 2 anos, cuja dose foi ajustada pelo C0 em torno de 100 ng/ml; entretanto, neste estudo não houve diferença significativa na dose da CSA, no C0 e nem na função renal entre os pacientes com e sem alteração à biópsia renal.<sup>61</sup> O mesmo foi encontrado por Noyan et al. em 5 de 13 pacientes com SN, nos quais a monitorização da CSA foi realizada pelo C0 mantido entre 100 e 200 ng/ml<sup>62</sup>.

Um estudo mostrou lesões sugestivas ou consistentes de nefrotoxicidade na biópsia renal de 5 em 18 pacientes com SNCD, sem diferença significativa na dose média da CSA e na duração do tratamento entre os pacientes. Todos mantiveram função renal, medida através do *clearance* de creatinina estimado pela estatura, dentro dos limites da

normalidade, mostrando que o *clearance* de creatinina não é um bom preditor de nefrotoxicidade crônica<sup>33</sup>.

Iijima et al. relataram como fatores de risco para lesões túbulo-intersticiais induzidas pela CSA, em crianças com LHM e SNCD, o tratamento por mais do que 24 meses e a presença de proteinúria nefrótica por mais de 30 dias durante o tratamento<sup>63</sup>. Um estudo retrospectivo, realizado por Fujinaga et al., encontrou sinais de nefrotoxicidade na biópsia renal em 43% das crianças nefróticas em uso de CSA ajustada pelo C<sub>0</sub> entre 50 e 100 ng/ml para os pacientes com SNCD e entre 100 e 150 ng/ml para os com SNCR. Também observou que o uso de CSA por um período acima de 36 meses e idade abaixo de 5 anos são fatores de risco independentes para o desenvolvimento de nefrotoxicidade<sup>64</sup>. A razão pela qual as crianças mais jovens são propensas a desenvolver maior taxa de nefrotoxicidade ainda é desconhecida<sup>64</sup>. Um estudo recente mostrou nefrotoxicidade pela CSA em um terço dos pacientes com SNCD e que receberam a droga por mais de 3 anos<sup>65</sup>. Doses maiores que 5,5 mg/kg/dia também se correlacionaram com nefrotoxicidade em adultos nefróticos<sup>49</sup>.

Estudos mostram que C<sub>0</sub>>400 ng/ml e a presença de dano renal pré-existente ou HAS são fatores de risco para nefrotoxicidade<sup>44</sup>.

Uma alternativa para reduzir a incidência de nefrotoxicidade pela CSA é diminuir a dose sem comprometer seu efeito terapêutico. Neste sentido, um estudo multicêntrico randomizado em adultos com mais de 2 anos de transplante renal comparou um grupo de pacientes (n=104) com dose de CSA para manter a média da AUC<sub>0-12</sub> encontrada no primeiro ano de



transplante com outro grupo grupo (n=108) com dose para manter metade desta  $AUC_{0-12}$ . Os autores observaram que diminuir a exposição do paciente à CSA em 50% é seguro em termos de eficácia e reduz a toxicidade da droga<sup>66</sup>.

Outro estudo retrospectivo em crianças com SNI concluiu que o uso da CSA em doses baixas (em torno de 1,5 mg/kg/dia) em longo prazo pode ser benéfico em pacientes com SNCD e SNCR. Este estudo detectou apenas 2 de 45 biópsias renais com lesões histológicas compatíveis com nefrotoxicidade<sup>67</sup>.

No entanto, a maioria dos estudos investiga a nefrotoxicidade da CSA na SNI em diferentes tipos histológicos, e não considera o risco que cada tipo histológico tem em desenvolver piora da função renal e acometimento histológico progressivo com fibrose intersticial e atrofia tubular. Além disso, o tempo de observação na maior parte dos estudos não ultrapassa mais do que 3 anos e, portanto, existe a possibilidade de não terem sido detectados sinais de nefrotoxicidade mais tardia.

Mais recentemente, análise retrospectiva de 20 crianças com SNI com LHM, em uso de CSA com dose ajustada para manter C0 entre 80 e 120 ng/ml por mais de 5 anos, mostrou diminuição de recidivas com remissão prolongada em 19 pacientes; 5 destas crianças foram submetidas à biópsia renal que não evidenciou alterações<sup>68</sup>.

Pesquisas recentes sugerem que biomarcadores urinários, como os *proteomics* urinários, serão os principais indicadores de nefrotoxicidade pela

CSA cuja alteração é bem mais precoce do que alteração na creatinina sérica<sup>7</sup>.

Estudos sugerem, ainda, que a presença de auto-anticorpos anti-citocromo P450 em pacientes com rejeição e/ou toxicidade à CSA, exibiu forte correlação com a idade de início do tratamento e, em menor extensão, com a sua duração<sup>69</sup>.

### **1.5.5 Outros efeitos colaterais**

Também são observados outros efeitos como hirsutismo, hipertrofia gengival, efeitos gastrintestinais, neurotoxicidade (principalmente tremores finos de extremidades), HAS, indução de diabetes melito, hiperuricemia, hipomagnesemia, disfunção hepática, hiperlipidemia e aumento dos níveis séricos de triglicérides<sup>44-46</sup>. A síndrome hemolítico-urêmica é uma complicação rara, mas grave<sup>45</sup>.

Estudo retrospectivo com 106 crianças nefróticas (45 com SNCR e 61 com SNCD) que utilizaram CSA na dose de 6 mg/kg/dia ajustada pelo C0 entre 80 e 150 ng/ml, observou HAS, piora da função renal, hiperplasia gengival e hipertricose em 12,3%, 6,6%, 22,6% e 51,9% dos pacientes, respectivamente. A HAS e piora da função renal foram mais observados nos casos de SNCR e resistentes a CSA<sup>34</sup>.

Outro estudo retrospectivo com 117 crianças com SNI (74 com SNCD e 43 com SNCR) que receberam CSA na dose inicial de 5 mg/kg/dia ajustada para manter C0 entre 100 e 150 ng/ml nos primeiros 2 meses e,

posteriormente, entre 50 e 100 ng/ml por 2 anos consecutivos detectou remissão completa em 82,1% dos pacientes, porém, HAS, insuficiência renal (> 30% de aumento na creatinina sérica), hiperplasia gengival e hipertricose ocorreram em 10,3%, 6,0%, 32,5% e 70,1%, respectivamente<sup>67</sup>.

Devido à alta incidência de HAS associada a CSA, a pressão arterial e o nível sérico de creatinina devem ser monitorizados a cada 2 semanas durante os três primeiros meses de tratamento e pelo menos a cada 2 meses após esse período<sup>44</sup>. Em pacientes em uso de CSA em longo prazo e/ou com risco de dano renal (por exemplo, a síndrome nefrótica), a monitorização mensal é recomendada<sup>44</sup>.

Um estudo realizado com 46 crianças transplantadas renais mostrou correlação positiva de hipertricose e tremores com o pico da concentração sérica máxima da CSA (C<sub>max</sub>) e a área sob a curva simplificada de 4 horas (AUC<sub>0-4</sub>). Mostrou ainda que C<sub>max</sub> ≥ 878 ng/ml é bom preditor de tremores. Neste estudo, a hiperplasia gengival não teve correlação com os parâmetros farmacocinéticos da CSA<sup>70</sup>.

A CSA pode ser usada na gravidez por não apresentar efeitos teratogênicos, porém, está associada a altas taxas de prematuridade. A dose deve ser aumentada no último trimestre da gestação devido à metabolização hepática pelo feto<sup>45</sup>. Lactentes de mães que usam CSA não devem ser amamentados, pois a droga passa para o leite materno<sup>44</sup>.

## 1.6 Farmacocinética da CSA

A absorção da CSA é variável, sendo dependente da ação do suco biliar, o que resulta em propriedades farmacocinéticas variáveis<sup>45</sup>. Seu pico máximo de concentração sanguínea após ingestão oral ocorre de 1 a 8 horas. Um segundo pico pode ser observado 5 a 6 horas após o primeiro, podendo ser decorrente da ingestão de alimento durante a absorção da droga, uma vez que a presença da bile aumenta a absorção da CSA. Ou então, pode representar a CSA excretada na bile na forma de sulfato conjugado, que vai ser degradado por bactérias intestinais e reabsorvido<sup>44</sup>.

Estudos observaram que a administração pré-prandial da CSA em pacientes nefróticos resulta em um perfil de absorção mais estável quando comparado com a administração pós-prandial, com pico sanguíneo entre C1 (1 hora após a dose) e C2 (2 horas após a dose)<sup>71,72</sup>.

Um estudo retrospectivo em pacientes adultos com SNI refratária mostrou uma área sob a curva de 4 horas ( $AUC_{0-4}$ ) significativamente maior quando a administração é pré-prandial ( $p=0,024$ ), com pico em C1. Este estudo utilizou uma dose de CSA suficiente para atingir um C2 entre 600 a 1200 ng/ml<sup>54</sup>.

Quando administrada pré-prandial, os ácidos biliares e a CSA misturam-se antes do alimento entrar no trato gastrointestinal, com melhor absorção<sup>73,74</sup>. Assim, sua administração pós-prandial, muitas vezes, retarda o pico sanguíneo da droga<sup>54,75</sup>.

Outros fatores também podem alterar a concentração sangüínea da CSA<sup>74</sup>. A sua absorção gastrointestinal é influenciada pela motilidade e tamanho do intestino delgado, tempo de esvaziamento gástrico, fluxo biliar, presença do citocromo P-4503A na mucosa gastrointestinal, além de fatores que interferem na sua metabolização, como alterações na função hepática<sup>44,74,75</sup>.

Para melhorar a biodisponibilidade da CSA, surgiu uma nova formulação da CSA, Neoral, que é uma microemulsão de solvente lipofílico e surfactante que melhorou a absorção da droga e diminuiu a variação inter e intraindividual<sup>45,47,54,76</sup>, permitindo redução de até 15% na dose e maior estabilidade farmacocinética<sup>77</sup>. Seu uso foi iniciado em crianças a partir de 1995<sup>77</sup>.

Um estudo em crianças nefróticas mostrou que a média da AUC<sub>0-12</sub> normalizada pela dose em mg/m<sup>2</sup> da microemulsão era 35% mais alta quando comparada com o mesmo parâmetro da ciclosporina clássica<sup>78</sup>.

Outro estudo em 7 crianças com SNCD em remissão seguidas por 4 meses após a substituição da ciclosporina “clássica” pela microemulsão sem modificação da dose da droga observou que, com a microemulsão, o tempo para se atingir o C<sub>max</sub> (T<sub>max</sub>) foi menor, o C<sub>max</sub> foi maior e houve aumento na AUC<sub>0-12</sub>, mostrando a maior biodisponibilidade dessa formulação<sup>76</sup>.

A idade também parece influenciar a farmacocinética da CSA<sup>44,45,49,50,74,75,79-81</sup>. As crianças apresentam menor absorção, maiores volume de distribuição e *clearance* da droga, requerendo doses maiores

para atingir o mesmo  $C_0$ <sup>44,45,49,50,74,75,79-81</sup>. São desconhecidas as razões para essas diferenças, podendo estar associadas a alterações nos níveis de lipoproteínas dependentes da idade<sup>44</sup>, na capacidade hepática em metabolizar a droga<sup>50</sup> e no comprimento do intestino delgado, com uma menor superfície de absorção<sup>44,49,75</sup>. Ainda existem poucos estudos que comprovem essas observações<sup>50</sup>. Portanto, as crianças requerem doses maiores de CSA do que os adultos para atingir a mesma concentração sanguínea da droga.

Estudo em crianças jovens (2 a 5 anos) transplantadas renais observou um volume de distribuição aparentemente maior e *clearance* mais rápido da CSA<sup>80</sup>.

Devido à necessidade de doses maiores, o que pode aumentar o risco de nefrotoxicidade, um estudo com 74 crianças transplantadas renais comparou o uso de CSA três vezes ao dia em 40 pacientes e duas vezes ao dia nos demais. O grupo que utilizou a CSA três vezes ao dia mostrou boa correlação de  $C_0$  com  $AUC_{0-12}$  ( $r^2$  0,79) diferente do outro grupo ( $r^2$  0,23), sendo que a correlação de  $C_2$  com a  $AUC_{0-12}$  foi semelhante nos dois grupos, porém, o nível de  $C_2$  foi 30% menor no grupo que utilizou um maior número de doses diárias. Não houve diferença significativa no  $T_{max}$  nos dois grupos<sup>82</sup>.

Também parece existir interferência do sexo na concentração da CSA. No sexo masculino, a droga se concentra em maior quantidade no fígado, seguido pelo rim, baço, tecido adiposo, pele e músculo. No sexo feminino, os níveis mais altos de CSA estão no tecido adiposo, seguido do fígado, rim,

baço, pele, músculo e sangue<sup>77</sup>. Em adição, a atividade das enzimas do citocromo P4503A é 24% maior no sexo feminino<sup>77</sup>.

É importante lembrar que se a dose da ciclosporina é modificada, novo nível sanguíneo deve ser obtido somente 48 horas após a mudança para que o equilíbrio seja atingido<sup>74</sup>.

Além disso, a concentração tecidual da CSA também está relacionada aos níveis teciduais de ciclofilina<sup>44</sup>.

Fatores externos também podem influenciar a farmacocinética da CSA. Algumas medicações aumentam o nível sanguíneo da droga devido à competição enzimática no seu metabolismo (eritromicina, fluconazol, metronidazol, verapamil, diltiazem, nicardipina, metilprednisolona, ranitidina, anticoagulantes orais e hormônios sexuais) e outras diminuem (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina)<sup>44,45</sup>. Drogas nefrotóxicas podem potencializar seu efeito tóxico<sup>44,45,48,49</sup>. Neste sentido, um estudo em crianças transplantadas renais mostrou aumento da AUC<sub>0-8</sub> em 69% dos pacientes que estavam em uso de bloqueadores de canal de cálcio (verapamil)<sup>77</sup>.

A concentração da CSA também depende do elemento sanguíneo analisado (plasma, soro ou sangue total) e do tipo de ensaio utilizado<sup>74</sup> e seu pico de concentração depende da dose, absorção e volume de distribuição<sup>81</sup>. Sua distribuição nos eritrócitos é temperatura dependente, ligando-se à membrana dos mesmos em temperaturas mais baixas<sup>74</sup>.

A CSA é medida no sangue total<sup>45</sup>, pois desta forma a temperatura perde importância<sup>68</sup> e o método mais específico é a cromatografia líquida de

alta *performance* (HPLC)<sup>45</sup>, porém, a técnica é difícil e de alto custo<sup>44</sup>. Outros métodos, em ordem decrescente de precisão de resultados, são: imunoensaio de polarização fluorescente (FPIA), técnica de imunoensaio enzima-multiplicado (EMIT), radioimunoensaio monoclonal e radioimunoensaio policlonal<sup>44,45,74</sup>. Alguns métodos apresentam concentrações maiores de CSA por incluírem os seus metabólitos<sup>44</sup>. Ensaio específicos permitem que esses metabólitos sejam eliminados<sup>74,75</sup>, como é o caso do imunoensaio de fluorescência polarizada (FPIA) pelo sistema TDx<sup>83</sup>, método utilizado em nosso estudo. Assim é necessário conhecer o tipo de amostra e o tipo de ensaio para interpretar melhor o nível sanguíneo da CSA<sup>74</sup>.

Também é importante relatar que a eficácia da CSA parece ser reduzida quando a droga é interrompida e, posteriormente, reintroduzida<sup>7</sup>.

No estudo de Ponticelli et al., a remissão da proteinúria em pacientes com LHM ocorreu dentro de 3 meses de tratamento e foi mantida com a CSA, porém, ocorreu recidiva da doença após a suspensão da droga ou redução da dose da mesma<sup>30</sup>. A rápida recorrência da SN após interrupção da terapia com CSA levou ao conceito de “dependência da ciclosporina” e à perspectiva de uma exposição indefinida do paciente a uma droga potencialmente nefrotóxica<sup>7</sup>. A diminuição gradual da dose da CSA parece ser um fator adicional na remissão duradoura, sugerindo que a interrupção abrupta induz à recidiva na forma de “efeito rebote”<sup>7</sup>.



### 1.7 Monitorização da dose da CSA

Embora a CSA seja um imunossupressor importante em transplante de órgãos há mais de 20 anos, não existe um consenso sobre a sua monitorização<sup>47</sup>. Na prática, é difícil escolher uma dose terapêutica e não tóxica devido à variabilidade inter e intraindividual na farmacocinética da CSA<sup>47</sup>. Inicialmente a proposta foi utilizá-la em doses fixas<sup>47</sup>.

Atualmente, a individualização da dose tem sido baseada na farmacocinética da droga. Entretanto, é uma estratégia limitada para medir a real eficácia imunossupressora no seu sítio de ação<sup>84</sup>. Isto quer dizer que a concentração sanguínea da droga não se correlaciona necessariamente com a resposta farmacológica<sup>84</sup>. Neste sentido, a farmacodinâmica enfoca o efeito biológico da droga, sendo útil como um adjuvante na monitorização da CSA<sup>85</sup>.

Recentemente, com o objetivo de melhorar a monitorização desta droga, principalmente em casos de ausência de resposta apesar de parâmetros farmacocinéticos adequados, estudos com farmacogenética e farmacodinâmica envolvendo a CSA vêm sendo desenvolvidos<sup>84</sup>.

A concentração de CSA em linfócitos ou em órgãos transplantados parece ser melhor preditor de eficácia da droga do que concentrações sanguíneas, porém, a determinação de rotina da concentração tecidual da CSA é impraticável<sup>85</sup>. Estudos recentes estão analisando a farmacodinâmica da CSA através de 2 métodos: mensuração da atividade da enzima alvo da droga e monitorização imunológica através de respostas imunológicas

simuladas<sup>84</sup>. A ausência ou diminuição da produção de IL-2 no sangue total ou nos linfócitos CD8+ estão associadas à alta incidência de rejeição aguda em receptores de transplantes renal e hepático<sup>85</sup>. A inibição da atividade da calcineurina também pode ser mensurada, porém, tal procedimento é caro e demorado, incompatível com a prática clínica<sup>85</sup>. Portanto, na literatura têm sido investigadas opções para inferir indiretamente esta inibição. Neste sentido, muitos estudos mostram a correlação da concentração de CSA, principalmente C2, com a atividade da calcineurina<sup>84,86</sup>. Outro método para avaliar os efeitos da CSA é a avaliação da ativação de linfócitos T e sua proliferação através de citometria de fluxo; entretanto, este método é melhor para avaliar imunossupressão celular do que o efeito propriamente dito da CSA<sup>84,85</sup>. Outro método descrito seria a detecção e quantificação de RNAm de citocinas inflamatórias através de técnica de PCR (*polymerase chain reaction*), mas ainda não é conclusivo<sup>84,85</sup>. Assim, a relação entre inibição enzimática da calcineurina com efeito biológico e, eficácia da CSA, ainda necessita ser melhor estabelecida<sup>85</sup>.

Concluindo, a avaliação farmacodinâmica da CSA para monitorizar sua eficácia terapêutica ainda é restrita a estudos experimentais não sendo utilizada na prática clínica<sup>85</sup>.

Embora a eficácia e a toxicidade da CSA correlacionam-se com a sua concentração sanguínea, o que torna mandatória a sua monitorização, a exposição sistêmica à CSA é pouco refletida pelo seu nível sanguíneo, porém, na prática clínica, a monitorização da CSA ainda é feita pela sua farmacocinética<sup>50</sup>. Sabendo-se que inúmeros fatores podem interferir na

farmacocinética da CSA, inclusive a idade, é importante conhecer seu comportamento em cada doença e em cada paciente com a mesma doença. A maioria dos estudos tem sido realizada em adultos transplantados<sup>49</sup>. Dados sobre a farmacocinética da CSA em adultos não devem ser extrapolados para crianças com SNI.

A maioria dos trabalhos em crianças são em transplante renal<sup>79,87-89</sup>; raros estudos têm sido realizados em crianças com SNI, principalmente avaliando a farmacocinética da droga na sua descompensação<sup>49,51</sup>. Alguns trabalhos sugerem que certas características da SNI, envolvendo o volume extracelular e a hipercolesterolemia, podem influenciar a farmacocinética da CSA no estado descompensado da doença<sup>49</sup>.

Assim, é necessário um estudo completo da farmacocinética da CSA na SNI em crianças, inclusive comparando a sua farmacocinética durante a descompensação e a remissão da doença, a fim de tentar encontrar uma exposição à droga que proporcione eficácia com segurança. Este estudo pretende contribuir para o conhecimento da farmacocinética da CSA em crianças com SNI, comparando seu perfil durante a descompensação da doença e a remissão e comparando os pontos da curva com o padrão-ouro que é a área sob a curva de 12h ( $AUC_{0-12}$ ).

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. OBJETIVO GERAL**

Estudar o perfil farmacocinético da CSA em crianças com SNCD e SNCR.

### **2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Avaliar se existe variabilidade na farmacocinética da CSA em um mesmo paciente com SNI no estado compensado e descompensado da doença.

Correlacionar os diferentes pontos da curva com a área sob a curva de 12 horas no estado compensado e descompensado da SNI, com o objetivo de determinar qual o melhor ponto de correlação.

### 3. MÉTODOS

#### 3.1 Pacientes

Este é um estudo prospectivo realizado em crianças portadoras de SNI acompanhadas no Ambulatório de Nefrologia Pediátrica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Foram incluídos crianças e adolescentes portadores de SNCR e SNCD em uso de CSA (Neoral). Todos com função renal normal medida pelo *clearance* de creatinina estimado pela estatura<sup>90</sup>, C0 entre 50 a 150 ng/ml e que atingiram a remissão completa após o uso da CSA de acordo com as definições da *International Society of Kidney Diseases in Children (ISKDC)*<sup>16</sup>.

Os pacientes com SNCD receberam previamente CF sem resposta satisfatória e naqueles com SNCR, CSA foi empregada como primeira opção terapêutica após o uso de corticosteróide.

Foram excluídos os pacientes com *clearance* de creatinina estimado pela estatura<sup>90</sup> abaixo de 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, com alteração na função hepática, com comprometimento túbulo-intersticial significativo prévio à introdução da CSA e/ou aqueles considerados não aderentes à medicação, exames de rotina e consultas ambulatoriais.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Instituição e os responsáveis legais pelos pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes do paciente ser admitido no estudo (Apêndices).

As definições e critérios para SN, remissão e recidiva foram àquelas definidas pelo ISKDC<sup>16</sup>.

### **3.2 Métodos**

Antes da introdução da CSA, todos os pacientes foram submetidos aos seguintes exames de sangue: uréia, creatinina, gasometria venosa, sódio, potássio, cloro, cálcio iônico, fósforo, magnésio, ácido úrico, perfil lipídico, hemograma e sorologias (CMV, EBV, hepatites B e C, HIV e outras adequadas para o caso), além do exame bioquímico e microscópico da urina e proteinúria de 24 horas. Todos esses exames fazem parte do acompanhamento ambulatorial rotineiro do paciente. Biópsia renal com análise do fragmento por microscopia óptica e imunofluorescência foi realizada antes da introdução da CSA.

Todos os pacientes receberam CSA microemulsão genérica por via oral na dose inicial de 4 mg/Kg/dia dividida em duas tomadas a cada 12 horas, sendo o ajuste feito para manter C<sub>0</sub> entre 50 e 150 ng/ml.

Os pacientes foram monitorizados semanalmente no primeiro mês de tratamento e mensalmente após esse período. Em cada consulta ambulatorial eram medidos peso, estatura e pressão arterial. Em adição, testes laboratoriais de rotina foram realizados como análise bioquímica e microscópica da urina, proteinúria de 24 horas, hemograma completo, creatinina, colesterol, triglicerídeos e, proteínas totais e frações no sangue.

Biópsia renal com análise do fragmento por microscopia óptica e imunofluorescência foi realizada anualmente durante o tratamento.

Inicialmente, em todos os casos, prednisona foi administrada conjuntamente com a CSA para alcançar a remissão nas doses recomendadas pelo ISKDC<sup>16</sup>. A dose da prednisona é retirada gradualmente até sua suspensão. Após 6 meses sem prednisona e com remissão sustentada, inicia-se a redução gradual da CSA.

### **3.2.1 Farmacocinética da Ciclosporina**

A farmacocinética da CSA foi avaliada através da área sob a curva de 12 horas ( $AUC_{0-12}$ ), considerada como padrão-ouro pela literatura<sup>45</sup>. Para obtenção da curva, os pacientes foram hospitalizados para a coleta de 7 amostras de sangue através de um acesso venoso periférico: pré-dose matinal ou C0 e 1h, 2h, 4h, 6h, 8h e 12h após a medicação (C1, C2, C4, C6, C8 e C12, respectivamente). No mesmo dia, também foram realizados os seguintes exames: hematócrito, colesterol total, albumina e creatinina séricas e a dosagem de proteína e creatinina em amostra de urina de 24 horas.

Os pacientes receberam a dose no dia anterior exatamente 12 horas antes da dose matinal e ficaram em jejum por pelo menos 8 horas para a realização da curva.

Esse método foi realizado no mesmo paciente no estado compensado e descompensado da doença, considerando recidiva a presença de proteinúria

maior que 50 mg/kg/dia. O estudo farmacocinético foi realizado, pelo menos, após 4 dias da caracterização da remissão ou recidiva da doença.

As coletas foram realizadas com pelo menos 72 horas de intervalo da introdução ou modificação da dose da CSA.

A concentração sanguínea da CSA foi mensurada através do ensaio TDx/TDxFLx Ciclosporina Monoclonal em Sangue Total utilizando a tecnologia de imunoensaio de Fluorescência Polarizada (FPIA) pelo sistema TDx (Abbott Co, Illinois, USA)<sup>83</sup>.

Com as medidas de C0 a C12, foram construídas duas curvas para cada paciente, uma no estado descompensado e outra na remissão da doença, e, a partir delas foram calculadas as áreas sob a curva ( $AUC_{0-12}$ ) por método trapezoidal linear. O mesmo procedimento foi realizado com as medidas de C0 a C4, estabelecendo-se uma área sob a curva simplificada de 4 horas ( $AUC_{0-4}$ ).

O Cmax foi definido como o ponto de concentração máxima da CSA na curva e Tmax como o tempo para atingir o Cmax.

Todos os parâmetros farmacocinéticos absolutos bem como os parâmetros normalizados pela dose de CSA (mg/kg) foram comparados entre os dois estados da doença. Em adição, também foram avaliadas, tanto na remissão como na descompensação da doença, as seguintes variáveis: níveis séricos de colesterol, albumina, creatinina e hematócrito, *clearance* de creatinina estimado pela estatura<sup>90</sup> e proteinúria de 24 horas.



Por fim, todos os pontos da curva, em valores absolutos ou corrigidos pela dose (mg/kg) foram correlacionados com o perfil simplificado de 4 horas ( $AUC_{0-4}$ ) e com a área sob a curva de 12 horas ( $AUC_{0-12}$ ).

### 3.3 Análise estatística

Todos os dados foram expressos em médias $\pm$ desvio padrão ou mediana e intervalo. Testes paramétricos foram empregados, pois os dados obedeceram à distribuição normal (coeficiente de Skewness e Kurtosis). Diferenças nos parâmetros farmacocinéticos entre os grupos compensado e descompensado foram determinadas pelo teste T pareado (significância  $p < 0,05$ ). Correlações entre a  $AUC_{0-12}$  e os pontos da curva e o perfil simplificado ( $AUC_{0-4}$ ) foram determinados pelo coeficiente de correlação de Pearson ( $r$ ) e pelo coeficiente de determinação ( $r^2$ ). Todos os parâmetros farmacocinéticos normalizados pela dose da CSA em mg/kg também foram comparados. A mesma correlação foi feita com os níveis séricos de colesterol e de albumina. Para comparar a  $AUC_{0-12}$  e a  $AUC_{0-4}$  na remissão e na descompensação empregamos o método gráfico estatístico de Bland-Altman<sup>91</sup>.

Para a análise estatística foi utilizado o programa *MedCalc statistical software*.

#### 4. RESULTADOS

Foram estudados 10 pacientes com SNI, 5 do sexo masculino e 5 do feminino, com idade média de  $10,3 \pm 4,5$  anos (variando de 5 a 18), sendo a média de idade de início da SNI de  $3,0 \pm 1,6$  anos (variando de 2,7 a 6,7). Nenhum paciente tinha história familiar de SN. Seis pacientes apresentavam SNCR e 4 SNCD. A biópsia renal prévia à introdução da CSA revelou 7 casos de LHM e 3 de GESF. Entre os pacientes com SNCR, a CSA foi introduzida  $8,2 \pm 5,6$  meses após o início da doença, enquanto que nos pacientes com SNCD, sua introdução ocorreu após  $8,1 \pm 3,4$  anos. Essa diferença se deve ao fato da ciclofosfamida endovenosa ser a opção inicial para tratar os pacientes com SNCD em nosso serviço. A dose média da CSA utilizada pelos pacientes deste estudo foi de  $4,5 \pm 1,1$  mg/kg/dia.

Durante a remissão, todos os pacientes estavam em uso de prednisona, 5 pacientes com amlodipina e 4 pacientes com bloqueador anti-H2 (ranitidina). No momento da descompensação, 8 estavam com prednisona, 6 com amlodipina e 4 com ranitidina.

As principais características dos pacientes deste estudo estão resumidas na Tabela 1.

**Tabela 1** - Principais características dos 10 pacientes com SNI incluídos no estudo

CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES (n=10)						
PACIENTE	Sexo	Idade (anos)	Resposta ao corticóide	Histologia	Duração da SNI (meses)	Dose da CSA (mg/Kg/dia)
1	F	6,8	CR	LHM	5,0	4,5
2	M	10,8	CR	LHM	19,0	6,5
3	M	18,9	CD	GESF	119,0	4,5
4	F	15,8	CD	LHM	120,0	3,0
5	M	8,0	CR	LHM	5,0	4,0
6	M	10,6	CR	GESF	12,0	4,0
7	F	6,8	CR	LHM	3,0	3,5
8	F	5,2	CR	LHM	5,0	4,0
9	M	6,8	CD	LHM	35,0	4,8
10	F	13,4	CD	GESF	116,0	3,8
<b>Média±DP</b>		<b>10.3±4.5</b>			<b>43.9±52.2</b>	<b>4.5±1.1</b>

CD-córtico-dependência; CR-córtico-resistência; CSA-ciclosporina; F- feminino; GESF-glomeruloesclerose segmentar e focal; LHM-lesão histológica mínima; M-masculino; SNI-síndrome nefrótica idiopática

A Tabela 2 mostra as principais variáveis analisadas na remissão e descompensação da SNI nos 10 pacientes estudados. Não houve diferença significativa no *clearance* de creatinina estimado pela estatura<sup>90</sup> na descompensação ( $256,9 \pm 163,9$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) e na remissão ( $191,4 \pm 52,1$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) ( $p=0,2445$ ) e o mesmo foi encontrado para a creatinina sérica ( $p=0,6334$ ) e o hematócrito ( $p=0,9607$ ). No entanto, no estado

## RESULTADOS

---

descompensado da doença, a albumina sérica apresentava-se significativamente menor ( $2,1\pm 0,9$  g/dl) em relação à remissão ( $3,9\pm 0,5$  g/dl) ( $p < 0,0001$ ). O mesmo ocorreu com o colesterol ( $344,2\pm 107,7$  mg/dl na descompensação e  $209,7\pm 64,3$  mg/dl na remissão) ( $p = 0,0032$ ) e com a proteinúria de 24 horas que variou de 0 a 6 mg/Kg/dia (mediana de 1,4 mg/kg/dia) na remissão e de 54 a 220 mg/Kg/dia (mediana de 114 mg/kg/dia) na descompensação ( $p < 0,0001$ ). Como esperado, estes dados caracterizam a remissão e a descompensação da SN.

Na remissão e na descompensação, não foram observadas correlações significativas com a  $AUC_{0-12}$  dos seguintes parâmetros: colesterol ( $r = -0,13$  na remissão e  $r = -0,53$  na descompensação), albumina ( $r = -0,12$  na remissão e  $r = 0,2$  na descompensação) e proteinúria de 24 horas ( $r = -0,06$  na remissão e  $r = 0,03$  na descompensação).

## RESULTADOS

**Tabela 2** - Variáveis bioquímicas avaliadas nos 10 pacientes incluídos no estudo tanto na remissão como na descompensação da SNI

CASO	HEMATOCRITO (%)		ALBUMINA (g/dl)		COLESTEROL (mg/dl)		CREATININA (mg/dl)		PROTEINÚRIA (mg/kg/dia)	
	C	D	C	D	C	D	C	D	C	D
1	35,2	38,6	3,6	2,7	192	313	0,35	0,30	6,0	107,5
2	30,9	32,9	3,8	2,1	159	239	0,60	0,53	0,0	88,0
3	36,0	33,5	4,3	3,5	176	267	0,48	0,40	1,5	77,0
4	38,1	43,6	4,4	2,7	136	306	0,64	0,61	3,5	160,0
5	36,6	36,7	3,4	1,4	277	439	0,26	0,10	0,0	62,0
6	39,2	39,0	4,8	2,7	172	435	0,49	0,34	0,0	182,0
7	37,0	38,4	3,9	0,8	355	493	0,23	0,18	0,0	220,0
8	38,8	38,2	3,7	1,1	193	432	0,25	0,13	3,0	54,4
9	48,9	44,3	3,2	2,7	207	151	0,26	0,42	3,0	120,0
10	45,0	41,5	4,2	1,0	230	367	0,36	0,55	1,3	190,0
<b>Média</b>	38,6 <sup>NS</sup>	38,7 <sup>NS</sup>	3,9*	2,1*	209,7*	344,2*	0,39 <sup>NS</sup>	0,36 <sup>NS</sup>	1,8*	126,1*
<b>DP</b>	5,1	3,8	0,5	0,9	64,3	107,7	0,15	0,18	2,0	58,4
<b>VMN</b>	30,6	32,9	3,2	0,8	136,0	151,0	0,23	0,10	0,0	54,4
<b>VMX</b>	48,9	44,3	4,8	3,5	355,0	493,0	0,64	0,61	6,0	220,0
<b>p</b>	<b>0,92</b>		<b>&lt;0,05</b>		<b>&lt;0,05</b>		<b>0,24</b>		<b>&lt;0,05</b>	

C-compensado; D-descompensado; NS-não significativo; \*p<0,05 por teste t pareado; VMN= valor mínimo; VMX= valor máximo

#### 4.1 Parâmetros Farmacocinéticos

As Tabelas 3 e 4 mostram os principais parâmetros farmacocinéticos estudados neste grupo de pacientes durante remissão e recidiva da doença.

**Tabela 3** - Parâmetros farmacocinéticos dos 10 pacientes em remissão e descompensação da SNI incluídos no estudo

CASO	C0		C1		C2		C4		C6		C8		C12	
	(ng/ml)		(ng/ml)		(ng/ml)		(ng/ml)		(ng/ml)		(ng/ml)		(ng/ml)	
	C	D	C	D	C	D	C	D	C	D	C	D	C	D
1	116	69	574	358	646	250	412	121	237	93	174	122	98	85
2	114	87	1038	1018	976	708	389	427	314	224	292	179	173	89
3	64	137	613	405	767	730	324	495	181	314	90	209	65	109
4	75	110	621	1204	435	1089	278	247	169	200	101	142	99	93
5	96	57	373	437	490	644	350	239	164	111	121	71	74	42
6	98	76	483	475	453	408	237	253	128	220	83	126	51	72
7	45	59	623	464	728	562	268	248	124	224	51	165	25	110
8	51	63	221	923	234	516	413	378	153	189	91	83	49	52
9	74	111	838	869	808	777	252	406	188	232	135	152	77	93
10	154	112	781	123	908	1131	261	376	348	226	231	163	128	113

C-compensado;D-descompensado;

**Tabela 4 – Principais parâmetros farmacocinéticos analisados no estudo**

Paciente	AUC <sub>0-12</sub> (ng.h/ml)		AUC <sub>0-4</sub> (ng.h/ml)		C0 (ng/ml)		C2 (ng/ml)	
	C	D	C	D	C	D	C	D
1	3618	1733	2013	888	116	69	646	250
2	5186	4143	2948	2251	114	87	976	708
3	3207	4018	2120	2064	64	137	767	730
4	2708	4397	1590	3139	75	110	435	1089
5	2697	2429	1507	1671	96	57	490	644
6	2291	2595	1449	1378	98	76	453	408
7	2725	2995	2006	1585	45	59	728	562
8	2101	3284	1011	2107	51	63	234	516
9	3526	4008	2339	2496	74	111	808	777
10	5187	3795	2881	2252	154	112	908	1131
<b>Média</b>	3325 <sup>NS</sup>	3340 <sup>NS</sup>	1986 <sup>NS</sup>	2013 <sup>NS</sup>	89 <sup>NS</sup>	88 <sup>NS</sup>	645 <sup>NS</sup>	681 <sup>NS</sup>
<b>DP</b>	1094	880	623	652	33	28	236	276
<b>VMN</b>	2101	1733	1011	888	45	57	234	250
<b>VMX</b>	5187	4397	2948	3139	154	137	976	1131

C-compensado; D-descompensado; \*p<0,05 (teste T pareado); NS=não significativo;VMN= valor mínimo; VMX= valor máximo

A Tabela 5 mostra todos os parâmetros farmacocinéticos em valores absolutos e normalizados pela dose de CSA em mg/kg e sua significância estatística comparando os resultados entre remissão e descompensação da SN.

## RESULTADOS

**Tabela 5** - Comparação dos parâmetros farmacocinéticos em número absoluto e normalizado pela dose da CSA em 10 pacientes com SNI durante remissão e descompensação da doença

PARÂMETRO	ABSOLUTO			NORMALIZADO PELA DOSE (mg/kg)		
	Remissão	Recidiva	<i>p</i>	Remissão	Recidiva	<i>p</i>
<b>C0 (ng/ml)</b>						
<b>X±DP</b>	89±33	88±27	<b>0.95</b>	42±18	42±17	<b>1.00</b>
<b>Med (variação)</b>	86(45-154)	81(57-137)		42(17-116)	36(21-73)	
<b>C1(ng/ml)</b>						
<b>X±DP</b>	616±233	627±348	<b>0.93</b>	288±105	291±199	<b>0.96</b>
<b>Med (variação)</b>	617(221-1038)	469(123-1204)		288(74-686)	251(65-802)	
<b>C2(ng/ml)</b>						
<b>X±DP</b>	644±236	681±275	<b>0.70</b>	300±108	331±191	<b>0.56</b>
<b>Med (variação)</b>	687(234-976)	676(250-1131)		300(78-768)	322(111-726)	
<b>C4(ng/ml)</b>						
<b>X±DP</b>	358±337	319±114	<b>0.44</b>	167±69	145±46	<b>0.37</b>
<b>Med (variação)</b>	125(237-661)	314 (121-495)		153(105-492)	137(54-220)	
<b>C6(ng/ml)</b>						
<b>X±DP</b>	200±76	203±62,9	<b>0.93</b>	92±37	95±35	<b>0.83</b>
<b>Med (variação)</b>	175 (124-348)	222 (93-314)		82(51-264)	103(41-140)	
<b>C8(ng/ml)</b>						
<b>X±DP</b>	137±74,79	141±42,29	<b>0.86</b>	61±29	66±24	<b>0.66</b>
<b>Med (variação)</b>	111(51-292)	147 (71-209)		61(29±178)	63(28-94)	
<b>C12(ng/ml)</b>						
<b>X±DP</b>	84±43	86±24	<b>0.89</b>	38±19	41±16	<b>0.68</b>
<b>Med (variação)</b>	75 (25-173)	91 (42-113)		37(14-99)	38(17-63)	
<b>AUC<sub>0-12</sub>(ng.h/ml)</b>						
<b>X±DP</b>	3324±1094	3340±880	<b>0.96</b>	1538±517	1574±602	<b>0.84</b>
<b>Med (variação)</b>	2966(2101-5187)	3539 (1733-4397)		1538(700-4199)	1484(770-2931)	
<b>AUC<sub>0-4</sub>(ng.h/ml)</b>						
<b>X±DP</b>	1985±623	1982±631	<b>0.98</b>	925±304	925±458	<b>0.88</b>
<b>Med (variação)</b>	2009(1010-2947)	2084(887-3138)		924(337-1516)	870(394-2092)	
<b>Cmax(ng/ml)</b>						
<b>X±DP</b>	693±201	791±284	<b>0.29</b>	323±100	374±186	<b>0.30</b>
<b>Med (variação)</b>	687(413-1038)	799(358-1204)		330(138-478)	322(159-802)	

DP= desvio-padrão; Med=mediana; NS=não significativo; \**p*<0.05 (teste t pareado); X= média



Como podemos observar, na remissão encontramos uma área sob a curva de 12 horas ( $AUC_{0-12}$ ) de  $3\,324 \pm 1\,094$  ng.h/ml e uma área sob a curva simplificada de 4 horas ( $AUC_{0-4}$ ) de  $1\,985 \pm 623$  ng.h/ml. Em ambos os casos não foi detectada diferença estatisticamente significativa em relação ao estado descompensado da doença, no qual valores encontrados foram  $AUC_{0-12}$  de  $3\,340 \pm 880$  ng.h/ml e  $AUC_{0-4}$  de  $1\,982 \pm 631$  ng.h/ml ( $p=0,96$  e  $p=0,98$ , respectivamente). O mesmo se aplica quando os dados farmacocinéticos foram normalizados pela dose ( $p=0,84$  para  $AUC_{0-12}$  e  $p=0,88$  para  $AUC_{0-4}$ ).

Somente um paciente do estudo (paciente 8) apresentou concentração máxima da CSA ( $C_{max}$ ) na quarta hora após a administração da droga (C4) durante a remissão da SN (Tabela 3). Todos os demais pacientes apresentaram  $C_{max}$  em C1 ou C2. A média do tempo para atingir o  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) foi  $1,8 \pm 0,9$  horas (mediana= 2) durante a remissão da doença e média de  $1,5 \pm 0,5$  horas (mediana= 1,5) na recidiva.

Também não foi observada diferença significativa nos vários pontos da curva entre os estados compensado e descompensado da doença: C0 ( $p=0,96$ ), C1 ( $p=0,93$ ), C2 ( $p=0,75$ ), C4 ( $p=0,47$ ), C6 ( $p=0,93$ ), C8 ( $p=0,88$ ) e C12 ( $p=0,90$ ). O mesmo foi observado quando os parâmetros foram normalizados pela dose em mg/kg.

A Figura 2 mostra as curvas farmacocinéticas de 12 horas durante a remissão e a descompensação da doença, utilizando a média das curvas de todos os pacientes. Observa-se que as curvas quase se sobrepõem, por serem muito semelhantes.

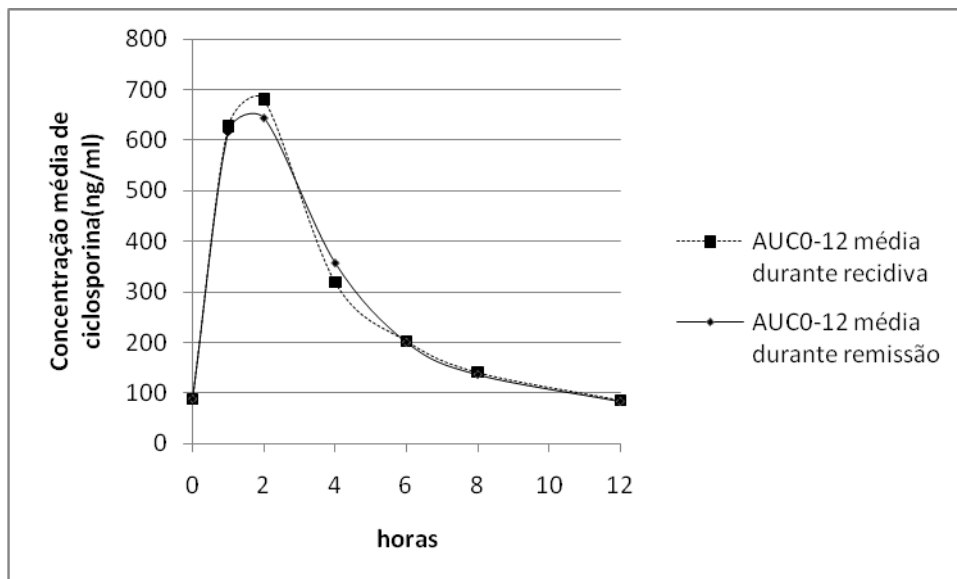


Figura 2 – Média da  $AUC_{0-12}$  (ng.h/ml) durante remissão e recidiva

A Figura 3 mostra a análise pelo método descrito por Bland & Altman<sup>91</sup> comparando  $AUC_{0-12}$  durante os dois estados da doença. O mesmo é demonstrado para a  $AUC_{0-4}$  na Figura 4. Ambas as figuras mostram que não houve interferência do estado nefrótico tanto na  $AUC_{0-12}$  como na  $AUC_{0-4}$ , já que as diferenças entre  $média \pm 1,96DP$  não foram clinicamente significantes.

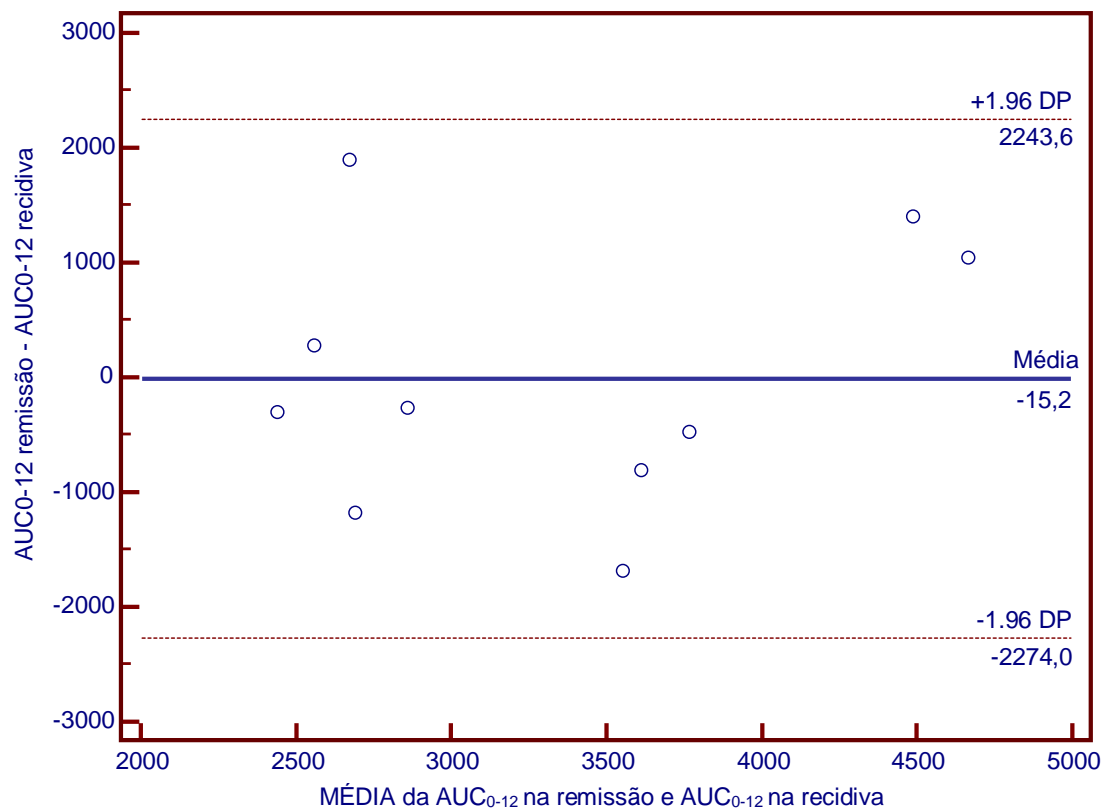


Figura 3 – Gráfico de Bland-Altman comparando a AUC<sub>0-12</sub> durante remissão e recidiva

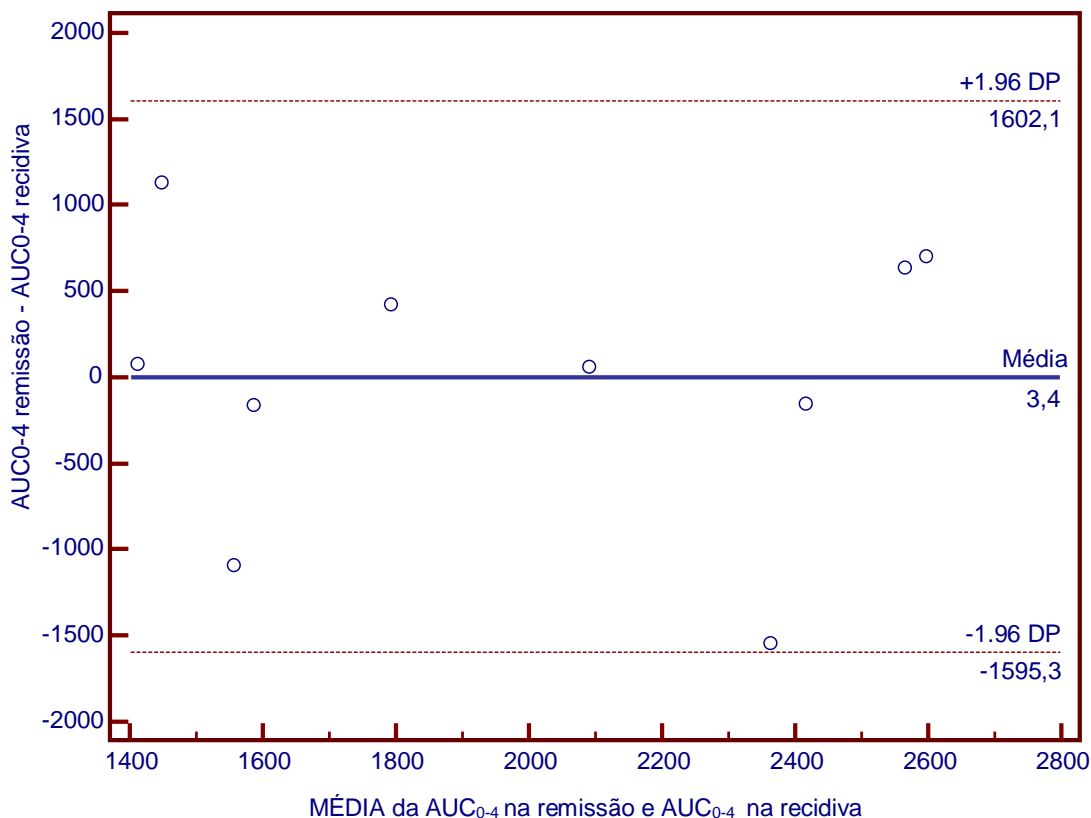


Figura 4 – Gráfico de Bland-Altman comparando a AUC<sub>0-4</sub> durante remissão e recidiva

#### 4.2 Correlação entre os parâmetros farmacocinéticos estudados e a AUC<sub>0-12</sub>

A Tabela 6 mostra a correlação entre todos os parâmetros farmacocinéticos e AUC<sub>0-4</sub> com AUC<sub>0-12</sub>, durante remissão e recidiva da SNI, expressa em valores absolutos e normalizados pela dose (mg/kg). Observa-se que na análise entre todos os pontos da curva e a AUC<sub>0-12</sub>, tanto em número absoluto quanto normalizado pela dose da CSA em mg/kg, somente a AUC<sub>0-4</sub> e o C<sub>2</sub> mostraram índices razoáveis de correlação ( $r/r^2$ ). Especificamente, as correlações ( $r/r^2$ ) encontradas para valores absolutos foram 0,86/0,74 e 0,95/0,90 na remissão, e 0,80/0,64 e 0,93/0,86 na recidiva

## RESULTADOS

da doença para C2 e  $AUC_{0-4}$ , respectivamente. Para os parâmetros farmacocinéticos normalizados pela dose de CSA em mg/kg, as correlações na remissão foram 0,84/0,70 e 0,94/0,88 para C2 e  $AUC_{0-4}$ , respectivamente, e 0,93/0,86 e 0,96/0,92 na descompensação para C2 e  $AUC_{0-4}$ , respectivamente .

**Tabela 6** - Correlação entre todos os parâmetros farmacocinéticos e  $AUC_{0-4}$  com  $AUC_{0-12}$  durante remissão e recidiva da SNI, expressa em valores absolutos e normalizados pela dose (mg/kg)

PARÂMETRO FARMACOCINÉTICO		REMISSÃO				RECIDIVA			
		Parâmetro absoluto		Parâmetro normalizado pela dose mg/kg		Parâmetro absoluto		Parâmetro normalizado pela dose mg/kg	
		<i>r</i>	<i>r</i> <sup>2</sup>	<i>r</i>	<i>r</i> <sup>2</sup>	<i>r</i>	<i>r</i> <sup>2</sup>	<i>r</i>	<i>r</i> <sup>2</sup>
<b><math>AUC_{0-4}</math></b>	<b><math>AUC_{0-4}/dose</math></b>	0.95	0.90	0.94	0.88	0.93	0.86	0.96	0.92
C0	C0/dose	0.73	0.53	0.80	0.64	0.74	0.54	0.88	0.77
C1	C1/dose	0.82	0.67	0.80	0.64	0.53	0.28	0.65	0.42
<b>C2</b>	<b>C2/dose</b>	<b>0.86</b>	<b>0.74</b>	<b>0.84</b>	<b>0.70</b>	<b>0.80</b>	<b>0.64</b>	<b>0.93</b>	<b>0.86</b>
C4	C4/dose	0.64	0.40	0.82	0.67	0.75	0.56	0.67	0.45
C6	C6/dose	0.96	0.92	0.95	0.90	0.72	0.52	0.78	0.61
C8	C8/dose	0.92	0.84	0.82	0.67	0.58	0.33	0.74	0.54
C12	C12/dose	0.86	0.74	0.76	0.58	0.46	0.21	0.74	0.55

*r*=coeficiente de correlação de Pearson; *r*<sup>2</sup>= coeficiente de determinação

## RESULTADOS

A Tabela 7 mostra a correlação dos parâmetros farmacocinéticos com a  $AUC_{0-4}$ . Observa-se que o C2 foi o parâmetro que mostrou melhor correlação com  $AUC_{0-4}$  nos dois estados da doença, descompensação e remissão.

**Tabela 7** - Correlação entre os parâmetros farmacocinéticos e a  $AUC_{0-4}$  na remissão e recidiva da SNI

PARÂMETRO FARMACOCINÉTICO	REMISSÃO		RECIDIVA	
	$r$	$r^2$	$r$	$r^2$
<b>C0</b>	0.57	0.32	0.57	0.32
<b>C1</b>	0.92	0.84	0.69	0.47
<b>C2</b>	0.98	0.96	0.83	0.69
<b>C4</b>	0.44	0.20	0.55	0.30

$r$  = coeficiente de correlação de Pearson;  $r^2$  = coeficiente de determinação

## 5. DISCUSSÃO

A CSA tem uma janela terapêutica estreita e requer ajuste fino para ser eficaz, evitar toxicidade e manter boa tolerância e segurança<sup>50,51,77,81</sup>. É uma droga com ampla variabilidade farmacocinética intra e interindividual, sendo fundamental a sua monitorização<sup>50,73,81</sup>.

A CSA vem sendo utilizada na SNI desde 1986, porém, a dose ideal e a duração do tratamento ainda são controversas<sup>33,60</sup>.

Muitos fatores influenciam a farmacocinética da CSA, entretanto, existem poucas informações disponíveis sobre a relevância das principais alterações da SNI descompensada e a necessidade de ajuste da dose desta droga<sup>51</sup>. Estudos sugerem que edema, hipoproteinemia e hipercolesterolemia estão envolvidos na biodisponibilidade e no *clearance* da CSA<sup>49,51</sup>.

A CSA, por sua característica lipofílica, liga-se às lipoproteínas plasmáticas. Sendo a hipercolesterolemia uma característica da SNI descompensada, nesta condição, pode ocorrer uma diminuição na CSA livre, disponível para exercer seu efeito imunossupressor intracelular<sup>51,92</sup>. Inguilli et al. mostraram que a hipercolesterolemia reduz a eficácia da CSA, sugerindo que doses maiores deveriam ser utilizadas nesta situação<sup>92</sup>. Contrariamente, nosso estudo não detectou correlação significativa entre o nível sérico de colesterol total e a AUC<sub>0-12</sub> nos dois estados da doença.

Além disso, o estado nefrótico pode estar relacionado à diminuição da absorção da CSA devido ao edema intestinal, associado à

hipoalbuminemia<sup>49</sup>. Em nosso estudo não observamos correlação significativa entre albumina sérica e AUC<sub>0-12</sub>.

Estudos sobre farmacocinética da CSA têm sido realizados, na maior parte, em adultos e em transplantes de uma forma geral. Há poucos estudos investigando o método ideal de monitorização da CSA na SNI em crianças com base nos parâmetros farmacocinéticos<sup>73</sup>.

Durante muitos anos, o nível do vale da droga (C<sub>0</sub>) foi considerado a melhor medida para controlar o ajuste individual da dose e evitar efeitos colaterais<sup>47,75,81</sup>, sendo considerado o parâmetro mais seguro e efetivo em transplante na década de 80<sup>47</sup>. Porém, o nível proposto era muito variável nos diferentes estudos, com valores entre 100 e 600 ng/ml<sup>47,49</sup>. Em estudos mais recentes, este parâmetro vem mostrando baixa correlação com rejeição aguda e com nefrotoxicidade em transplante de órgãos<sup>45,47,49</sup>.

Estudos posteriores, buscando o melhor método para monitorizar mais adequadamente a exposição à CSA, elegeram a área sob a curva de 12 horas (AUC<sub>0-12</sub>) como padrão ouro, a qual foi validada por vários estudos e mostrou boa correlação com rejeição aguda e nefrotoxicidade<sup>47,93</sup>. No entanto, é um procedimento caro e que requer muitas amostras de sangue<sup>45-47,77,79,93,94</sup>. Por essa razão, fórmulas abreviadas foram desenvolvidas, permitindo um menor número de amostras<sup>79</sup>. Alguns trabalhos em adultos utilizam tais fórmulas, mas poucos dados são disponíveis em crianças<sup>79</sup>.

Sabe-se que a concentração sanguínea da CSA está diretamente relacionada à sua potência e à duração da inibição da calcineurina<sup>54,73,95,96</sup>. É descrito que a maior inibição da calcineurina e a máxima inibição da



produção da IL-2 ocorrem nas primeiras 2 horas após a administração da CSA<sup>81,93,94</sup>.

### 5.1 Estudos em transplante de órgãos

Estudos em adultos transplantados renais mostram que as primeiras 4 horas após a administração da CSA, correspondem ao período de maior efeito farmacocinético da droga e variabilidade interindividual<sup>81,85</sup>.

Recentemente, verificou-se que a  $AUC_{0-4}$  tem boa correlação ( $r > 0,80$ ) com a  $AUC_{0-12}$  sendo considerada um excelente parâmetro na monitorização da CSA em adultos<sup>47,75,81,93,97</sup>. Uchida et al. verificaram que uma  $AUC_{0-4}$  de 2000 ng.h/ml é um alvo apropriado na manutenção de pacientes transplantados renais sem causar nefrotoxicidade<sup>98</sup>.

No entanto, foram analisados 165 perfis farmacocinéticos de crianças transplantadas renais que mostraram uma boa correlação da  $AUC_{0-4}$  com  $AUC_{0-12}$  ( $r = 0,98$ ), porém, observou-se que a  $AUC_{0-4}$  superestima a  $AUC_{0-12}$  em torno de 13%. Ainda precisa ser estabelecido se esse dado é clinicamente relevante<sup>99</sup>.

Apesar de simplificada, a  $AUC_{0-4}$  requer de 2 a 4 amostras de sangue. Assim, surgiu a necessidade de detectar um nível sanguíneo isolado com boa correlação com a  $AUC_{0-4}$  e com a  $AUC_{0-12}$ <sup>47</sup>. Neste sentido, num estudo multicêntrico, randomizado e prospectivo, realizado em 21 centros de transplantes englobando 8 países, C2 foi considerado um bom marcador<sup>47</sup>,

sendo validado para monitorizar a dose de CSA em receptores de transplante de rim, fígado e coração<sup>47</sup>.

Weber et al. estudaram 61 crianças transplantadas renais, cuja dose de CSA foi ajustada para manter C0 entre 120 e 200 ng/ml nos primeiros 3 meses pós-transplante e de 80 a 160 ng/ml no período subsequente; estes autores observaram uma boa correlação da AUC<sub>0-4</sub>, C1,25 e C2 com a AUC<sub>0-12</sub>, o que não foi demonstrado para C0<sup>81</sup>. Neste estudo, o coeficiente de variação interindividual foi mais alto na porção precoce da curva<sup>81</sup>.

Vários trabalhos em adultos transplantados têm mostrado que C2 é o ponto de melhor correlação com a AUC<sub>0-4</sub> e que C0 tem baixa correlação com a mesma<sup>45,47,75,81,100</sup>. É descrito um coeficiente de correlação de C2 com a AUC<sub>0-4</sub> de 0,67 a 0,85<sup>101</sup>. Em adição, Cole et al. mostraram que a diminuição de C2 correlaciona-se com melhora da função renal e da pressão arterial sistêmica em adultos transplantados renais<sup>100</sup>.

Um estudo piloto randomizado controlado com 160 transplantados renais de doadores cadáveres comparou 2 grupos; no grupo 1 a CSA foi monitorizada através de C0 mantido entre 200 e 300 ng/ml e no grupo 2 a monitorização da dose foi através de C2, mantido entre 1 500 e 2 000 ng/ml. Os autores não observaram diferença significativa entre os dois grupos nos episódios de rejeição nem nos achados de nefrotoxicidade na biópsia renal apesar da dose de CSA ser significativamente maior no grupo monitorizado por C2<sup>102</sup>.

A eficácia do C2 em pacientes pediátricos ainda é incerta<sup>75</sup>. O C2 vem se mostrando confiável como marcador de episódios de rejeição aguda<sup>33,77</sup> e

se correlaciona positivamente com a dose de CSA, diferente do C0, em estudos com crianças transplantadas renais<sup>103</sup>. Acott et al. avaliando a correlação com a AUC<sub>0-8</sub> mostraram que C2 teve boa correlação ( $r=0,87$ ), já com C0 está foi menos significativa ( $r=0,63$ )<sup>77</sup>.

Estudo retrospectivo de 131 perfis de AUC<sub>0-4</sub> realizados em 34 crianças transplantadas renais mostrou que C2 foi o melhor parâmetro de correlação com a AUC<sub>0-4</sub> ( $r^2=0,81$ ) com média de Tmax em 1,8h, demonstrando que, muitas vezes, o C2 pode sugerir indiretamente a Cmax, pico de concentração importante para evitar a rejeição nos transplantes<sup>104</sup>.

Strologo et al. observaram em 26 crianças transplantadas renais alta correlação de C2 ( $r^2=0,80$ ) e AUC<sub>0-2</sub> ( $r^2=0,95$ ) com a AUC<sub>0-12</sub>, o mesmo não sendo encontrado com C0 ( $r^2=0,6$ )<sup>79</sup>.

Corroborando com os dados anteriores, Vester et al. estudaram 45 crianças transplantadas e encontraram as seguintes correlações ( $r^2$ ) da AUC<sub>0-4</sub> com C2, C1, C4 e C0 respectivamente: 0,89 ; 0,75 ; 0,54 ; 0,27<sup>105</sup>.

Pape et al. avaliaram a função renal pelo *clearance* de creatinina estimado pela estatura de 49 crianças transplantadas renais, comparando os primeiros 6 meses após o transplante, quando a monitorização foi através do C0, mantido em torno de 100 ng/ml, com os 6 meses subsequentes, quando a monitorização foi através de C2, mantido entre 600 e 900 ng/ml. Estes autores observaram redução significativa do ritmo de filtração glomerular com o uso de C0 e estabilidade do mesmo com C2, mostrando-se, este último, um parâmetro mais seguro do que C0<sup>106</sup>.

Estudo realizado com 50 crianças transplantadas cardíacas que receberam CSA para manter C0 entre 200 e 300 ng/ml nas primeiras 4 semanas e entre 150 e 200 ng/ml no período subsequente mostrou que 100% dos pacientes com rejeição aguda tinham C2 < 600 ng/ml. Além disso, mostrou que a monitorização de C2 reflete melhor do que C0 a eficiência imunossupressora da CSA e identifica melhor os pacientes de risco para rejeição aguda. No entanto, é necessário um número maior de pacientes para que se obtenha uma faixa de C2 mais confiável<sup>93</sup>.

Diferente desses achados, um estudo prospectivo realizado com 17 crianças transplantadas de medula óssea que receberam CSA endovenosa e oral para manter C0 entre 50 e 200 ng/ml mostrou boa correlação de C0 com a AUC<sub>0-12</sub> ( $r^2=0,90$ ) bem como C2 ( $r^2=0,85$ ). Essa correlação é ainda melhor utilizando uma AUC simplificada (AUC<sub>0-3</sub>) com a qual C0 apresentou  $r^2$  de 0,99<sup>50</sup>. Entretanto, Dupuis et al. encontraram baixa correlação de C0 com a AUC<sub>0-12</sub> ( $r=0,46$ ) em 87 crianças submetidas a transplante de medula óssea<sup>107</sup>. Estudos que caracterizam a farmacocinética da CSA nos pacientes pediátricos transplantados de medula óssea ainda são limitados<sup>50</sup>.

O uso de C2 é, portanto, um parâmetro farmacocinético recomendado em pacientes adultos transplantados, o que ainda permanece incerto para crianças<sup>108</sup>.

## 5.2 Estudos em Síndrome Nefrótica

Ishikura et al. realizaram um estudo prospectivo, randomizado e multicêntrico para avaliar a eficácia e a toxicidade da CSA em 2 anos de tratamento de crianças com SNCSRF. Os autores concluíram que o uso de C0 entre 80 e 100 ng/ml nos primeiros 6 meses e entre 60 e 80 ng/ml nos 18 meses seguintes foi mais efetivo em relação à duração da remissão e à segurança do que a utilização de uma dose fixa de 2,5 mg/kg/dia nesse período de 18 meses<sup>60</sup>. Portanto, a monitorização da dose de CSA através de parâmetros farmacocinéticos também parece ser mais adequada na SNI da infância, a semelhança dos estudos em transplante.

Embora a correlação entre o C0 e a sua eficácia em prevenir a nefrotoxicidade crônica tenha se mostrado baixa, este parâmetro ainda é o mais utilizado para monitorizar a dose da CSA em crianças com SNI<sup>33,75,94</sup>. Apesar de não existir um valor bem definido para o C0, a maioria dos estudos em pacientes pediátricos com SNI utiliza C0 entre 50 e 120 ng/ml<sup>7,33</sup>. Outros estudos utilizam C0 entre 100 e 200 ng/ml e pico de concentração da CSA entre 800 e 1000 ng/ml<sup>25</sup>.

Assim, no nosso estudo preferimos empregar como critério de inclusão o C0, já que uma dose fixa teria variação inter e intraindividual, característica da CSA. Portanto, os pacientes receberam doses diferentes de CSA em mg/Kg/dia e as curvas foram colhidas quando C0 atingiu entre 50 e 150 ng/ml, sendo mantida a mesma dose em mg/kg/dia na coleta das duas curvas de cada paciente. Neste desenho não encontramos diferença

significativa entre a remissão e o estado nefrótico nos seguintes parâmetros:  $AUC_{0-12}$  ( $p=0,96$ ),  $AUC_{0-4}$  ( $p=0,98$ ) e em todos os pontos da curva (C0, C1, C2, C4, C6, C8 e C12).

Além disso, não encontramos influência significativa dos níveis séricos de colesterol, albumina e hematócrito nem da proteinúria de 24 horas em mg/kg/dia nos parâmetros farmacocinéticos.

Medeiros e cols estudaram 7 crianças com SNCR, 3 em remissão completa e 4 em remissão parcial, utilizando dose fixa de 6 mg/kg/dia de CSA para todos os pacientes na coleta da  $AUC_{0-12}$  nos dois estados da SNI. Relataram menor exposição à CSA durante a remissão, sugerindo que o alvo da área sob a curva não é o mesmo durante todo o tratamento e que doses maiores de CSA podem ser necessárias na descompensação<sup>49</sup>.

Estudo semelhante realizado em modelo animal, o qual induziu SN utilizando aminonucleosídeo puromicina, mostrou uma maior exposição corporal total à CSA no estado nefrótico através da  $AUC_{0-12}$ , a qual se correlacionou positivamente com o nível sérico de colesterol, associado à diminuição do *clearance* da droga e aumento do seu volume de distribuição<sup>51</sup>. No entanto, este estudo utilizou animais de experimentação, sendo realizado em condições ideais; portanto, seus dados não podem ser diretamente aplicados na prática clínica<sup>51</sup>.

Assim, a exposição adequada de pacientes nefróticos à CSA ainda não está bem estabelecida e requer mais investigação<sup>51</sup>.

Em um estudo com pacientes nefróticos adultos, Kusaba et al. descreveram boa correlação da  $AUC_{0-4}$  com C2 e baixa correlação com C0<sup>71</sup>.

Também descreveram que a administração pré-prandial fornece um perfil de absorção mais estável quando comparado com a administração pós-prandial<sup>71</sup>.

Em crianças com SNI, a eficácia da monitorização da CSA através de C2 e sua correlação com a  $AUC_{0-4}$  ainda é incerta<sup>75</sup>. Nozu et al. relataram a ocorrência de um pico tardio de absorção em grande parte das crianças (3 a 4 horas após a dose), confirmando a ampla variabilidade interindividual no perfil de absorção da CSA e desencorajando o uso de C2 nesta população<sup>75</sup>. Esses autores realizaram um estudo com 60 crianças portadoras de SNCD e SNCR e demonstraram claramente a existência de dois grupos em relação ao perfil de absorção da CSA. Um grupo com absorção precoce com pico em C1 ou C2 e outro grupo com pico tardio, em C3 e C4, sendo que 37% dos pacientes pertenciam ao último grupo. Neste trabalho não foi observada interferência dos níveis séricos da albumina e do colesterol, nem da presença concomitante de corticosteróide ou bloqueadores H2, no perfil farmacocinético da CSA. Além disso, dividiram o grupo em 2 subgrupos de acordo com a faixa etária, mostrando não haver diferença significativa em relação à idade na absorção da CSA<sup>75</sup>. Esse trabalho chama a atenção para o fato de que o C2 deve ser utilizado com cautela, pois pode levar à superdosagem no grupo com pico tardio<sup>75</sup>. No nosso estudo apenas um paciente apresentou um pico mais tardio, observado em C4.

Fujinaga et al. estudaram 12 crianças com SNI (8 com SNCD e 4 com SNCR) que receberam CSA para manter C0 entre 50 a 100 ng/ml nos primeiros 6 meses e C2 entre 400 a 600 ng/ml nos 6 meses seguintes; esses

autores observaram uma dose de CSA significativamente menor com a monitorização pelo C2, porém, não houve diferença significativa no número de recidivas<sup>108</sup>.

Mitsioni et al. também sugerem C2 como um bom preditor da área sob a curva de concentração da CSA, ao invés de C0 em crianças com SNI<sup>109</sup>.

O mesmo foi encontrado por Filler et al. que estudaram 49 perfis farmacocinéticos em 32 crianças com SNI e observaram correlação significativa de C2 com a  $AUC_{0-12}$  ( $r=0,83$ ), o que não ocorreu com C0 ( $r=0,65$ ). Eles encontraram uma média de  $AUC_{0-12}$  em torno de 3 800 ng.h/ml<sup>78</sup>. Na nossa casuística detectamos valores semelhantes.

Nosso estudo mostrou que a  $AUC_{0-4}$  foi o parâmetro de melhor correlação com a  $AUC_{0-12}$  nos dois estados da doença (com  $r=0,95$  na remissão e  $r=0,93$  na descompensação) seguido de C2 ( $r=0,86$  na remissão e  $r=0,80$  na descompensação). Outros parâmetros farmacocinéticos mostraram boa correlação com a  $AUC_{0-12}$  durante a remissão, porém, baixa correlação durante a descompensação da doença. O C2 também foi o parâmetro de melhor correlação com a  $AUC_{0-4}$  nos dois estados da doença ( $r=0,98$  na remissão e  $r=0,83$  na descompensação). C1 mostrou boa correlação ( $r=0,92$ ) com a  $AUC_{0-4}$  apenas na remissão. C0 mostrou baixa correlação com  $AUC_{0-12}$  na remissão e na recidiva da doença ( $r=0,73$  e  $r=0,74$ , respectivamente) e com a  $AUC_{0-4}$  ( $r=0,57$  e  $r=0,57$ , respectivamente).

Entretanto, os benefícios clínicos e os valores para monitorização de C2 em pacientes com SNI ainda permanecem em pesquisa<sup>7</sup>, bem como o valor alvo da  $AUC_{0-12}$ <sup>78</sup>.



A partir deste estudo, sugerimos que, ao iniciar CSA na SNI em crianças, seria interessante a realização da  $AUC_{0-12}$  ou, pelo menos, da  $AUC_{0-4}$ , para conhecimento do padrão farmacocinético do paciente. Desta forma, seria possível a detecção de um provável pico tardio, o que seria de suma importância no ajuste da dose da medicação, oferecendo melhor eficácia e segurança com o uso da droga. Sugerimos que tal procedimento seja realizado quando da remissão da SNI, uma vez que pode ocorrer mudança no padrão farmacocinético, como ocorreu com o nosso paciente 8.

Paralelamente, propomos que estudos mais amplos sejam realizados em crianças com SNI em uso de CSA, no sentido de confirmar nossos achados e tentar estabelecer um valor alvo de C2 para atingir eficácia sem toxicidade.

## 6. CONCLUSÕES

Nosso estudo não detectou diferenças significativas entre todos os parâmetros farmacocinéticos estudados, inclusive, no principal parâmetro de monitorização da farmacocinética da CSA, a  $AUC_{0-12}$ , nos dois estados da doença em um mesmo paciente. Devido ao número pequeno de pacientes incluídos neste estudo, este achado apenas sugere que não há necessidade de modificação na dose da CSA em mg/kg/dia quando o paciente pediátrico nefrótico compensado apresenta recidiva da sua doença. Porém, nosso estudo não considerou uso de medicações concomitantes (corticosteróide, bloqueador de canal de cálcio ou bloqueador H<sub>2</sub>) e a criança internou apenas no dia da coleta da curva não sendo vigiado o horário da dose noturna da medicação no dia anterior.

Variáveis como níveis séricos de colesterol, albumina e hematócrito e proteinúria não influenciaram a farmacocinética da CSA, desde que não foram observadas correlações significativas entre estas variáveis e  $AUC_{0-12}$ ,  $AUC_{0-4}$  e entre todos os pontos da curva nos dois estados da doença.

Em adição, o estudo atual também sugere que  $AUC_{0-4}$  e C<sub>2</sub> possam ser parâmetros farmacocinéticos confiáveis na monitorização da dose da CSA em crianças nefróticas em remissão e descompensadas, já que estes foram os parâmetros que melhor se correlacionaram com a  $AUC_{0-12}$ , considerada como padrão-ouro.

## 7. REFERÊNCIAS

1. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet*. 2003;362:629-39.
2. Robinson RF, Nahata MC, Mahan JD, Batsky DL. Management of nephrotic syndrome in children. *Pharmacotherapy* 2003; 23(8):1021-36.
3. Rocha BB, Okay Y, Fujimura MD. Síndrome nefrótica. In: Marcondes E, Vaz FAC, Ramos JLA, Okay Y. *Pediatria Básica*. 9a ed. São Paulo: editora Sarvier; 2004. 362-71.
4. Borges FF, Shiraichi L, Silva MPH, Nishimoto EI, Nogueira PCK. Is focal segmental glomerulosclerosis increasing in patients with nephrotic syndrome? *Pediatr Nephrol* 2007; 22:1309-13.
5. Warady BA, Hebert D, Sullivan EK, Alexander SR, Tejani A. Renal transplantation, chronic dialysis, and chronic renal insufficiency in children and adolescents. The 1995 Annual Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol* 1997;11:49-64.
6. Wiggins RC. The spectrum of podocytopathies: a unifying view of glomerular diseases. *Kidney Int* 2007;71:1205-14.
7. Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P, Hoyer PF, Johnston A, Meyrier A, Ponticelli C, Saito T, Choukroun G, Nachman P, Praga M, Yoshikawa N. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated

- with the nephrotic syndrome: workshop recommendations. *Kidney Int.* 2007;72:1429-47.
8. Ruf RG, Schultheiss M, Lichtenberger A, Karle SM, Zalewski I, Mucha B, Everding AS, Neuhaus T, Patzer L, Plank C, Haas JP, Ozaltin F, Imm A, Fuchshuber A, Bakkaloglu A, Hildebrandt F. Prevalence of WT1 mutation in a large cohort of patients with steroid-resistant and steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2004;66:564-70.
  9. Boute N, Gribouval O, Roselli S, Benessy F, Lee H, Fuchshuber A, Dahan K, Gubler MC, Niaudet P, Antignac C. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet.* 2000;24:349-54.
  10. Kim JM, Wu H, Green G, Winkler CA, Kopp JB, Miner JH, Unanue ER, Shaw AS. CD-2 associated protein haploinsufficiency is linked to glomerular disease susceptibility. *Science.* 2003;300:1298-300.
  11. Kaplan JM, Kim SH, North KN, Rennke H, Correia LA, Tong HQ, Mathis BJ, Rodríguez-Pérez JC, Allen PG, Beggs AH, Pollak MR. Mutations in ACTN4, encoding  $\alpha$ -actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet.* 2000;24:251-6.
  12. Winn PM, Conlon PJ, Lynn KL, Farrington MK, Creazzo T, Hawkins AF, Daskalakis N, Kwan SY, Ebersviller S, Burchette JL, Pericak-Vance MA, Howell DN, Vance JM, Rosenberg PB. A mutation in the TRPC6 cation channel causes familial focal segmental glomerulosclerosis. *Science.* 2005;308:1801-4.

13. Bagga A, Mantan M. Nephrotic syndrome in children. *Indian J Med Res.* 2005;122:13-28.
14. Manrique-Rodríguez S, Fernandez-Llamazares C, Sanjurjo-Saez M. Pharmacotherapeutic review and update of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Pharm World Sci.* 2010;32:314-21.
15. Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, Teutsch SM, Atkins D. Current methods of the U.S. translating evidence into recommendations. *Am J Prev Med.* 2001;20(Suppl 3):21-35.
16. International Study of Kidney Disease in Children. Early identification of frequent relapsers among children with minimal change nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1982; 101:514-8.
17. Hodson EM, Knight JF, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy in nephrotic syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Dis Child.* 2000;83:45-51.
18. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (1):CD002290.
19. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (4):CD001533.
20. Mori K, Honda M, Ikeda M. Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:1232-6.

21. Hamasaki Y, Yoshikawa N, Hattori S, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Ishikura K, Yata N, Kaneko T, Honda M. Cyclosporine and steroid therapy in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2009;24:2177-85.
22. Shenoy M, Lewis MA, Bradbury MG, Plant ND, Webb JA. Intravenous methylprednisolone in idiopathic childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2007;22:1787-91.
23. Barnett HL, Nash MA, Edelmann Jr CM, Berstein J. Minimal change nephrotic syndrome, diffuse mesangial hypercellularity and focal glomerular sclerosis. In: Edelman CM. *Paediatric Kidney Disease.* 2a ed. Boston: Little, Brown and Co; 1992. 1267-91.
24. Bagga A, Ali U, Banerjee S, Kanitkar M, Phadke KD, Senguttuvan P, Sethi S, Shah M. Management of steroid sensitive nephrotic syndrome: revised guidelines. *Indian Pediatr.* 2008;45:203-14.
25. Sümegi V, Haszon I, Bereczki C, Papp F, Túri S. Long-term follow-up after cyclophosphamide and cyclosporine-A therapy in steroid-dependent and -resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2008;23:1085-92.
26. Ulinski T, Dubourg L, Saïd MH, Parchoux B, Ranchin B, Cochat P. Switch from cyclosporine A to mycophenolate mofetil in nephrotic children. *Pediatr Nephrol.* 2005;20:482-5.
27. Moudgil A, Bagga A, Jordan SC. Mycophenolate mofetil therapy in frequently relapsing steroid-dependent and steroid-resistant nephrotic

- syndrome of childhood: current status and future directions. *Pediatr Nephrol.* 2005;20:1376-81.
28. Mendoza AS, Reznik VW, Griswold WR, Krensky AM, Yorgin PD, Tune BM. Treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis with pulse methylprednisolone and alkylating agents. *Pediatr Nephrol.* 1990;4:303-7.
29. Latta K, von Schnakenburg C, Ehrich JH. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2001;16:271-82.
30. Ponticelli C, Passerini P. The place of cyclosporine in the management of primary nephrotic syndrome. *BioDrugs.* 1999;12:327-41.
31. Habashy D, Hodson EM, Craig JC. Interventions for steroid-resistant nephrotic syndrome: a systematic review. *Pediatr Nephrol.* 2003;18:906-12.
32. Prasad N, Gulati S, Sharma RK, Singh U, Ahmed M. Pulse cyclophosphamide therapy in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2004;19:494-8.
33. Rinaldi S, Sesto A, Barsotti P, Faraggiana T, Sera F, Rizzoni G. Cyclosporine therapy monitored with abbreviated area under curve in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2005;20:25-9.
34. Mahmoud I, Basuni F, Sabry A, El-Husseini A, Hassan N, Ahmad NS, Elbaz M, Moustafa F, Sobh M. Single-centre experience with

- cyclosporine in 106 children with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:735-42.
35. Sheashaa H, Mahmoud I, El-Basuony F, El-Husseini A, Hassan N, El-Baz M, Ahmed NS, Sobh M. Does cyclosporine achieve a real advantage for treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children? A long-term efficacy and safety study. *Int Urol Nephrol*. 2007;39:923-8.
36. Iyengar A, Karthik S, Kumar A, Biswas S, Phadke K. Cyclosporine in steroid dependent and resistant childhood nephrotic syndrome. *Indian Pediatr*. 2006;43:14-9.
37. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, Maxwell DR, Kunis CL. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int*. 1999;56:2220-6.
38. Choudhry S, Bagga A, Hari P, Sharma S, Kalaivani M, Dinda A. Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine in children with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled Trial. *Am J Kidney Dis*. 2009;53:760-9.
39. Tenbrock K, Muller-Berghaus J, Fuchshuber A, Michalk D, Querfeld U. Levamisole treatment in steroid-sensitive and steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1998;12:459-62.
40. Dorresteijn EM, Kist-van Holthe JE, Levchenko EM, Nauta J, Hop WC, van der Heijden AJ. Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2008;23:2013-20.



41. Marquez Peiro JF, Porta Oltra B, Marin Serra J. Mycophenolate mofetil and cyclosporine in the treatment of steroid-dependent nephrotic syndrome with frequent relapses. *An Pediatr (Barc)*. 2008;69:258-62.
42. Haffner D, Fischer DC. Nephrotic syndrome and rituximab: facts and perspectives. *Pediatr Nephrol*. 2009;24:1433-8.
43. Delucchi A, Cano F, Rodriguez E, Wolff E, Gonzalez X, Cumsille MA. Enalapril and prednisone in children with nephrotic-range proteinuria. *Pediatr Nephrol*. 2000;14:1088-91.
44. Faulds D, Goa KL, Benfield P. Cyclosporin – a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in immunoregulatory disorders. *Drugs*. 1993;45:953-1040.
45. Noronha IL. Imunossupressão. In: Manfro RC, Noronha IL, Filho APS. *Manual de transplante renal*. 1a ed. Barueri: Manole; 2004. 85-98.
46. Laupacis A, Keown PA, Ulan RA, McKenzie N, Stiller CR. Cyclosporin A: a powerful immunosuppressant. *Clin Mol Allergy*. 1982;126:1041-5.
47. Citterio F. Evolution of the therapeutic drug monitoring of cyclosporine. *Transplant Proc*. 2004;36(Suppl 2):420-5.
48. Sorkhi H, Moghadamnia AA, Oaliaee F, PourAmir M, Firoozjahi AR, Pasha AA, Goodarzi MR. Effect of tangerine juice on cyclosporine levels in renal transplant children. *Pediatr Nephrol*. 2008;23:499-501.
49. Medeiros M, Pérez-Urizar J, Mejía-Gaviria N, Ramírez-López E, Castañeda-Hernández G, Muñoz R. Decreased cyclosporine

- exposure during the remission of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2007;22:84-90.
50. Willemze AJ, Cremers SC, Schoemaker RC, Lankester AC, den Hartigh J, Burggraaf J, Vossen JM. Cyclosporin kinetics in children after stem cell transplantation. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;66:539–45.
51. Medeiros M, Pérez-Urizar J, Pedraza-Chaverri J, Muñoz-Arizpe R, Castañeda-Hernández G. Increased cyclosporine bioavailability induced by experimental nephrotic syndrome in rats. *Can J Physiol Pharmacol.* 2007;85:502-6.
52. Bensman A, Niaudet P. Non-immunologic mechanisms of calcineurin inhibitors explain its antiproteinuric effects in genetic glomerulopathies. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:1197-9.
53. Naesens M, Kuypers DRJ, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:481-508.
54. Shirai S, Yasuda T, Tsuchida H, Kuboshima S, Konno Y, Shima Y, Sato T, Hatta S, Masuhara K, Kimura K. Preprandial microemulsion cyclosporine administration is effective for patients with refractory nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol.* 2009;13:123-9.
55. Hirano T, Akashi T, Keira T, Oka K, Ihoya N, Yoshida M. Clinical impact of cyclosporine cellular pharmacodynamics in minimal change nephrotic syndrome. *Clin Pharmacol Ther.* 2000;68:532-40.
56. Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, Chang YH, Franz S, Delfgaauw J, Chang JM, Choi HY, Campbell KN, Kim K, Reiser J, Mundel P. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target

- of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat Med.* 2008;14:931-8.
57. Nijenhuis T, Hoenderop J, Flesche J, van Goor H, Bakker M, Bindels R, Navis G, Wetzels J, Berden J, Reiser J, van der Vliet A. Angiotensin II-mediated upregulation of TRPC6 expression via calcineurin/NFAT signaling in podocyte injury. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:319.
58. Suzuki K, Oki E, Tsuruga K, Aizawa-Yashiro T, Ito E, Tanaka H. Benefits of once-daily administration of cyclosporine A for children with steroid-dependent, relapsing nephrotic syndrome. *Tohoku J Exp Med.* 2010;220:183-6.
59. Nakahata T, Tanaka H, Tsugawa K, Kudo M, Suzuki K, Ito E, Waga S. C1-C2 point monitoring of low-dose cyclosporin a given as a single daily dose in children with steroid-dependent relapsing nephrotic syndrome. *Clin Nephrol.* 2005;64:258-63.
60. Ishikura K, Ikeda M, Hattori S, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Yata N, Honda M. Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic children: a prospective, randomized multicenter Trial. *Kidney Int.* 2008;73:1167-73.
61. Inoue Y, Iijima K, Nakamura H ET AL. Two-year cyclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999; 13:33-38.
62. Noyan A, Anarat A, Tuncer I, Gönlüsen G, Polat S. Efficacy and side effects of cyclosporine A in nephrotic syndrome of childhood. *Nephron.* 1995;70:410-5.

63. Iijima K, Hamahira K, Tanaka R e cols. Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2002; 61:1801-5.
64. Fujinaga S, Kaneko K, Muto T, Ohtomo Y, Murakami H, Yamashiro Y. Independent risk factors for chronic cyclosporine induced nephropathy in children with nephrotic syndrome. *Arch Dis Child*. 2006;91:666-70.
65. Kengne-Wafo S, Massella L, Diomedi-Camassei F, Gianviti A, Vivarelli M, Greco M, Stringini GR, Emma F. Risk factors for cyclosporin A nephrotoxicity in children with steroid-dependant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:1409-16.
66. Etienne I, Toupance O, Bénichou J, Thierry A, Al Naijar A, Ligny BH, Le Meur Y, Westeel PF, Marquet P, François A, Hellot MF, Godin M. A 50% reduction in cyclosporine exposure in stable renal transplant recipients: renal function benefits. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 1 of 10. Doi:10.1093/ndt/gfq135.
67. El-Husseini A, El-Basuony F, Mahmoud I, Sheashaa H, Sabry A, Hassan R, Taha N, Hassan N, Sayed-Ahmad N, Sobh M. Long-term effects of cyclosporine in children with idiopathic nephrotic syndrome: a single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:2433-8.
68. Kranz B, Vester U, Büscher R, Wingen AM, Hoyer PF. Cyclosporine A induced nephrotoxicity in children with minimal change nephrotic syndrome: long-term treatment up to 10 years. *Pediatr Nephrol*. 2008;23:581-6.

69. Lytton SD, Berg U, Nemeth A, Ingelman-Sundberg M. Autoantibodies against cytochrome P450s in sera of children treated with immunosuppressive drugs. *Clin Exp Immunol.* 2002;127:293-302.
70. David-Neto E, Lemos FBC, Furusawa EA, Schwartzman BS, Cavalcante JS, Yagyu EM, Romano P, Ianhez LE. Impact of cyclosporine A pharmacokinetics on the presence of side effects in pediatric renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:343-9.
71. Kusaba T, Konno Y, Hatta S, Fujino T, Yasuda T, Miura H, Sasaki H, Okabayashi J, Muraio M, Sakurada T, Imai G, Shirai S, Kuboshima S, Shima Y, Ogimoto G, Sato T, Masuhara K, Kimura K. More stable and reliable pharmacokinetics with preprandial administration of cyclosporine compared with postprandial administration in patients with refractory nephrotic syndrome. *Pharmacotherapy.* 2005;25:52-8.
72. Takeda A, Horike K, Onoda H, Ohtsuka Y, Yoshida A, Uchida K, Morozumi K. Benefits of cyclosporine absorption profiling in nephrotic syndrome: preprandial once-daily administration of cyclosporine microemulsion improves slow absorption and can standardize the absorption profile. *Nephrology (Carlton).* 2007;12:197-204.
73. Naito M, Takei T, Eguchi A, Uchida K, Tsuchiya K, Nitta K. Monitoring of blood cyclosporine concentration in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Inter Med.* 2008;47:1567-72.
74. Reynolds DJM, Aronson JK. Cyclosporin. *BMJ.* 1992;305:1491-4.

75. Nozu K, Iijima K, Sakaeda T, Okumura K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Honda M, Ikeda M, Matsuo M. Cyclosporin A absorption profiles in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2005;20:910-3.
76. Niaudet P, Reigneau O, Humbert H. A pharmacokinetic study of Neoral in childhood steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2001;16:154-5.
77. Acott PD, Crocker JF, Renton KW. Evaluation of performance factors affecting two formulations of cyclosporine in pediatric renal transplant patients. *Transplant Proc.* 2006;38:2835-41.
78. Filler G. How should microemulsified cyclosporine A (Neoral) therapy in patients with nephrotic syndrome be monitored? *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:1032-4.
79. Strologo LD, Campagnano P, Federici G, Rizzoni G. Cyclosporine A monitoring in children: abbreviated area under curve formulas and C2 level. *Pediatr Nephrol.* 1999;13:95-7.
80. Mochon M, Cooney G, Lum B, et cols. Pharmacokinetics of cyclosporine after renal transplant in children. *J Clin Pharmacol* 1996; 36:580-6.
81. Weber LT, Armstrong VW, Shipkova M, Feneberg R, Wiesel M, Mehls O, Zimmerhackl LB, Oellerich M, Tönshoff B. Cyclosporin A absorption profiles in pediatric renal transplant recipients predict the risk of acute rejection. *Ther Drug Monit.* 2004;26:415-24.

82. Fanta S, Backman JT, Seikku P, Holmberg C, Hoppu K. Cyclosporine A monitoring – how to account for twice and three times daily dosing. *Pediatr Nephrol.* 2005;20:591-6.
83. Abbott Co. Ltd (2003) TDX Cyclosporine Monoclonal Whole Blood.
84. Van Rossum HH, Fijter JW, Van Pelt J. Pharmacodynamic monitoring of calcineurin inhibition therapy: principles, performance, and perspectives. *Ther Drug Monit.* 2010;32:3-10.
85. Marquet P. Is pharmacokinetic or pharmacodynamic monitoring of calcineurin inhibition therapy necessary? *Clin Chem.* 2010;56:736-9.
86. Yano I. Pharmacodynamic monitoring of calcineurin phosphatase activity in transplant patients treated with calcineurin inhibitors. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2008;23:150-7.
87. Meier-Kriesche HU, Bonilla-Felix MA, Ferris ME, Swinford R, Kahan BD, Brannan P, Portman RJ. A limited sampling strategy for the estimation of Neoral AUCs in pediatric patients. *Pediatr Nephrol.* 1999;13:742-7.
88. Filler G, Feber J, Lepage N, Weiler G, Mai I. Universal approach to pharmacokinetic monitoring of immunosuppressive agents in children. *Pediatr Transplant.* 2002;6:411-8.
89. Pape L, Lehnhardt A, Latta K, Ehrich JHH, Offner G. Cyclosporin A monitoring by 2-h levels: preliminary target levels in stable pediatric kidney transplant recipients. *Clin Transplant.* 2003;17:546-8.

90. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34:571-86.
91. Bland M, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986;1:307-10.
92. Ingulli E, Tejani A. Severe hypercholesterolemia inhibits cyclosporin A efficacy in a dose-dependent manner in children with nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 1992;3:254-9.
93. Schubert S, Abdul-Khaliq H, Lehmkuhl HB, Hübner M, Abd El Rahman MY, Miera O, Ewert P, Weng Y, Wei H, Krüdwagen B, Hetzer R, Berger F. Advantages of C2 monitoring to avoid acute rejection in pediatric heart transplantation recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25:619-25.
94. Van Rossum HH, Press RR, Hartigh J, Fijter JW. A call for advanced pharmacokinetic and pharmacodynamic monitoring to guide calcineurin inhibitor dosing in renal transplant recipients. *Clin Chem*. 2010;56:732-5.
95. Halloran PF, Helms LMH, Kung L, Noujaim J. The temporal profile of calcineurin inhibition by cyclosporine in vivo. *Transplantation*. 1999;68:1356-61.
96. Kung L, Batiuk TD, Palomo-Pinon S, Noujaim J, Helms LMH, Halloran PF. Tissue distribution of calcineurin and its sensitivity to inhibition by cyclosporine. *Am J Transplant*. 2001;1:325-33.



97. Belitsky P, Dunn S, Johnston A, Levy G. Impact of absorption profiling on efficacy and safety of cyclosporin therapy in transplant recipients. *Clin Pharmacokinet.* 2000;39:117-25.
98. Uchida K, Tominaga Y, Haba T, Katayama A, Sato T, Matsuoka S, Goto N, Kimata T, Takeda A, Morozumi K, Takagi H, Kobayashi T, Yokoyama I, Nakao A. Usefulness of two-point AUC<sub>0-4</sub> monitoring in maintenance renal transplant patients. *Transplant Proc.* 2001;33:3128-30.
99. Filler G. Cyclosporin A monitoring and AUC determination – where do we go? *Pediatr Transplant.* 2002;6:176-9.
100. Cole E, Maham N, Cardella C, Cattran D, Fenton S, Hamel J, O'Grady C, Smith R. Clinical benefits of neural C<sub>2</sub> monitoring in the long-term management of renal transplant recipients. *Transplantation.* 2003;75:1086-90.
101. Nashan B, Cole E, Levy G, Therivet E. Clinical validation studies of Neoral C<sub>2</sub> monitoring: a review. *Transplantation.* 2002;73(Suppl 9):3-11.
102. Kyllönen LE, Salmela KT. Early cyclosporine C<sub>0</sub> and C<sub>2</sub> monitoring in de novo kidney transplant patients: a prospective randomized single-center pilot study. *Transplantation.* 2006;81:1010-5.
103. Kalyoncu M, Topaloglu R, Bayrakci U, Bakkaloglu A, Besbas N, Ozaltin F, Bakkaloglu M. Cyclosporine drug monitoring with C<sub>0</sub> and

- C2 concentrations in children with stable renal allograft function. *Pediatr Transplant.* 2006;10:168-71.
104. David-Neto E, Araujo LP, Alves CF, Sumita NN, Romano P, Yagyu EM, Nahas WC, Ianhez LE. A strategy to calculate cyclosporine A area under the time-concentration curve in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant.* 2002;6:313-8.
105. Vester U, Kranz B, Offner G, Nadalin S, Paul A, Broelsch CE, Hoyer PF. Absorption phase cyclosporine (C2h) monitoring in the first weeks after pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2004;19:1273-7.
106. Pape L, Ehrich JHH, Offner G. Advantages of cyclosporine A using 2h levels in pediatric kidney transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2004;19:1035-8.
107. Dupuis LL, Schechter T. Cyclosporine dose intensity and risk of acute graft-versus-host disease: trough versus area under the curve. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16:866-7.
108. Fujinaga S, Kaneko K, Takada M, Ohtomo Y, Akashi S, Yamashiro Y. Preprandial C2 monitoring of cyclosporine treatment children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2005;20:1359-60.
109. Mitsioni D, Siapera A, Elias H, Stephanopoulou CJ, Stefanidis. Second hour measurement of cyclosporine (C2) in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2002;17:c97.

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS**  
DA  
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

(Instruções para preenchimento no verso)

---

**I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME DO PACIENTE : .....
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : M  F
- DATA NASCIMENTO: ...../...../.....
- ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....
- BAIRRO: ..... CIDADE .....
- CEP:..... TELEFONE: DDD (.....) .....
2. RESPONSÁVEL LEGAL .....
- NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M  F
- DATA NASCIMENTO.: ...../...../.....
- ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO: .....
- BAIRRO: ..... CIDADE: .....
- CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....).....

---

**II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA**

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA : Avaliação da farmacocinética da ciclosporina em crianças com síndrome nefrótica idiopática
- PESQUISADOR: Maria Helena Vaisbich
- CARGO/FUNÇÃO: médica
- UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto da Criança HC - FMUSP
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
- |                                      |  |                                      |
|--------------------------------------|--|--------------------------------------|
| SEM RISCO <input type="checkbox"/>   | RISCO MÍNIMO <input checked="" type="checkbox"/> | RISCO MÉDIO <input type="checkbox"/> |
| RISCO BAIXO <input type="checkbox"/> | RISCO MAIOR <input type="checkbox"/>             |                                      |
- (probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)
4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 anos
-

### **III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:**

Prezado (a) senhor (a), seu filho(a) tem uma doença chamada síndrome nefrótica. A síndrome nefrótica corresponde a perda de proteína em grande quantidade pela urina. Sua causa ainda é desconhecida. Pelo fato de existir uma relação da doença com fatores imunológicos, isto é, com as células de defesa do organismo, o tratamento é realizado com medicamentos conhecidos como imunossupressores. Inicialmente, utiliza-se o corticóide e, dependendo da resposta do (a) seu (a) filho (a) ao corticóide, ele (a) será classificado como corticossensível, corticodependente ou corticoresistente. Se o (a) seu (a) filho (a) for classificado como corticoresistente ou se for corticodependente que não respondeu a outras medicações e/ou apresenta muitos efeitos colaterais relacionados ao corticóide, utiliza-se uma medicação chamada ciclosporina.

A ciclosporina deve ser dada numa dose inicial de 4 mg/Kg/dia dividida em duas vezes ao dia (ou seja, de 12 em 12 horas) e a sua dose pode ser alterada baseando-se no nível sérico da droga, ou seja, no valor do medicamento encontrado no sangue, de preferência imediatamente antes de tomar o remédio (C0) e/ou 2 horas após o uso da medicação (C2), sendo que estes exames são feitos de rotina no acompanhamento do (a) seu (a) filho (a) no nosso Ambulatório.

Caso a ciclosporina não esteja compensando a doença ou incomodando muito o (a) seu (a) filho (a), ela será suspensa ou trocada por outro remédio para garantir que a doença seja tratada adequadamente. A ciclosporina pode causar náusea e até "queimação" do estômago devendo avisar o médico quando estes sintomas aparecerem. Existem outros efeitos colaterais do remédio que são mais "silenciosos" e por isso a importância da coleta de alguns exames de rotina no acompanhamento do (a) seu (a) filho (a) no ambulatório. Tais exames incluem uréia, creatinina, gasometria venosa, sódio, potássio, cloro, cálcio iônico, fósforo, magnésio, ácido úrico, perfil lipídico, hemograma, sorologias (CMV, Epstein Barr, Hepatites B e C, HIV e outras que se mostrem adequadas para o caso), RBP (proteína de baixo peso molecular) urinária e biópsia renal. Todos esses exames fazem parte do acompanhamento ambulatorial de rotina do paciente. Biópsia renal com análise do fragmento por microscopia óptica e imunofluorescência será realizada antes da introdução da ciclosporina e a cada ano durante o tratamento.

Na literatura, não há um consenso que mostre qual o melhor parâmetro de controle da dose da ciclosporina para que ela seja benéfica e não cause efeitos colaterais, ou seja, que fazem mal ao indivíduo.

Por esse motivo, estamos fazendo um estudo no qual colheremos várias amostras de sangue do paciente em diferentes tempos após a dose da ciclosporina e, inclusive, imediatamente antes de tomar a medicação, e com esses valores tentaremos avaliar a farmacocinética da ciclosporina na síndrome nefrótica, ou seja, avaliar como a ciclosporina se comporta no organismo do (a) seu (a) filho (a) em tempos diferentes. Este estudo tem como benefício diminuir os principais efeitos colaterais da ciclosporina, principalmente, a nefrotoxicidade (toxicidade no próprio rim).

Para a coleta dessas amostras de sangue, seu (a) filho (a) deverá ser internado no leito repouso da Enfermaria de Especialidades do Instituto da Criança, recebendo alta no mesmo dia após a última coleta. Seu (a) filho (a) será internado por duas vezes em situações diferentes da doença: uma das internações ocorrerá com seu (a) filho (a) compensado (a) da doença e a outra internação acontecerá com ele (a) descompensado (a). Seu (a) filho (a) vai estar descompensado (a) quando apresentar proteinúria maior do que 10 mg/kg/dia com ou sem hipoalbuminemia abaixo de 2,5 g/dl e/ou hiperlipidemia e/ou hipertrigliceridemia e/ou edema. Por outro lado, seu (a) filho (a) vai estar compensado quando com o tratamento apresentar melhora da proteinúria, da albumina sérica e do edema.

Em cada internação, Serão coletadas 7 amostras de sangue (cerca de 3 ml de sangue para cada amostra) nos seguintes momentos: C0 (imediatamente antes da dose da ciclosporina), C1 (1 hora após a dose), C2 (2 horas após a dose), C4 (4 horas após a dose), C6

(6 horas após a dose), C8 (8 horas após a dose) e C12 (12 horas após a dose). Portanto, o total de amostras de sangue que seu (a) filho (a) colherá é 14, sendo 7 em cada internação.

O sangue é colhido com scalp e seringa estéreis (usados apenas uma vez). O scalp será colocada em uma veia superficial (sob a pele), de preferência em dos braços, e ficará no mesmo local até a última coleta não sendo necessário outras picadas. No interior do scalp será colocado uma solução com uma substância chamada heparina para evitar a formação de coágulo de sangue no seu interior. Esse procedimento evitará que seu (a) filho (a) seja picado (a) em todas as coletas. No local da picada poderá sentir um pouco de dor e, às vezes, poderá ficar uma mancha roxa que sumirá sozinha após vários dias. O scalp será retirado apenas após a última coleta.

A duração da participação do (a) seu (a) filho (a) neste estudo dependerá somente da coleta das 14 amostras de sangue nas duas internações acima referidas, prosseguindo normalmente o acompanhamento dele (a) no nosso ambulatório.

Se o (a) senhor (a) não quiser que seu (a) filho (a) participe da pesquisa tem o direito de se recusar e ele (a) continuará recebendo o tratamento mais adequado para a doença dele (a). Caso comece na pesquisa e depois desista, também estará garantido para o (a) seu (a) filho (a) o melhor tratamento possível hoje para a doença.

Você está recebendo uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido o qual deverá ser guardado.

É importante ressaltar que os resultados desse estudo poderão vir a ser publicados, porém, sempre preservando a identidade do (a) seu (a) filho (a).

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, ..... de ..... de 2.....

\_\_\_\_\_ assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

\_\_\_\_\_ assinatura do pesquisador  
(carimbo ou nome Legível)

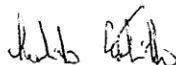
## **APROVAÇÃO**

O Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em 04.09.06, **APROVOU**, *ad referendum*, o Protocolo de Pesquisa nº 619/06, intitulado "Avaliação farmacocinética da ciclosporina em crianças com síndrome nefrótica idiopática", apresentado pelo **DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA**, inclusive Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

**Pesquisador(a) Responsável: Maria Helena Vaisbich**

**Pesquisador(a) Executante : Luciana dos Santos Henriques**

CAPPesq, 04 de setembro de 2006.



**PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO**  
Presidente da Comissão Ética para Análise  
de Projetos de Pesquisa