



HOSPITAL DO SERVIDOR PÚBLICO MUNICIPAL



SÍNDROME NEFRÓTICA PEDIÁTRICA

PABLO SANTIAGO DE FREITAS FERNANDES

**São Paulo
2018**

PABLO SANTIAGO DE FREITAS FERNANDES

SÍNDROME NEFRÓTICA PEDIÁTRICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Comissão de Residência Médica do Hospital do Servidor Público Municipal, para obter o título de Residência Médica.

Área: Pediatria

Orientador: Dr. Rubens Wolfe Lipinski

**São Paulo
2018**

Freitas, Pablo

Síndrome Nefrótica Pediátrica / Aluno. São Paulo: HSPM, 2018.

32 f.: il.

Orientador: Dr. Rubens Wolfe Lipinski

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Comissão de Residência Médica do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo, para obter o título de Residência Médica, na área de Pediatria.

1. Pediatria. 2. Síndrome Nefrótica. 3. Crianças. I. Hospital do Servidor Público Municipal. II. Título.

AUTORIZO A DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

São Paulo, ____/____/____

Assinatura do Autor:

Dedico este trabalho à todos os pacientes que atendi e seus respectivos pais, que de maneira involuntária e indireta, acabaram por me engrandecer na área escolhida.

Ao meu orientador, Dr. Rubens Lipinski, que em todos os quesitos dessa residência, sempre fora absolutamente prestativo e solícito durante toda esta jornada.

Às Dras. Maria José e Vera Rosa, em representatividade estendida a todos aqueles preceptores que, como elas, sempre colocaram a boa vontade e seus conhecimentos antes de qualquer situação, afim de me engrandecer com Pediatra.

À minha esposa e filhos, as verdadeiras razões de eu ser quem sou e estar onde estou.

RESUMO

A síndrome nefrótica representa um grupo de doenças glomerulares caracterizadas por proteinúria maciça, hipoalbuminemia, edema e hiperlipidemia, que ocorre pelo aumento da permeabilidade da membrana basal glomerular. Pode ser classificada como primária ou secundária, quando decorrente de outras doenças. É uma doença capaz de ocasionar graves distúrbios metabólicos que afetam o desenvolvimento e o crescimento da criança, podendo levar à insuficiência renal e, até mesmo, à morte. Este estudo teve como objetivo geral reunir informações sobre a síndrome nefrótica pediátrica, em especial sobre os aspectos envolvidos na fisiopatologia da doença. Trata-se de um tema de relevância social, considerando ser pouco conhecida no senso comum, com pacientes na maioria das vezes desconhecendo seus sintomas, além de ser um tema de relevância profissional, já que ainda são escassos os profissionais especialistas em nefrologia infantil. Para o desenvolvimento do estudo foi utilizada a pesquisa bibliográfica em artigos científicos, abrangendo trabalhos publicados nos últimos 3 anos (2016 a 2018), em inglês, espanhol e português. O estudo concluiu que a etiologia da síndrome nefrótica pediátrica ainda não é totalmente clara, havendo vários fatores envolvidos, dependendo do seu tipo, como aspectos genéticos e autoimunes. Este estudo será direcionado pelo seguinte questionamento: quais os aspectos fisiopatogênicos atuais envolvidos em síndrome nefrótica. Em relação a fisiopatogenia da doença, já foram identificados os papéis e as influências e de algumas citocinas pró-inflamatórias, imunoglobulinas e de alterações no metabolismo lipídico. Já foi identificado que as alterações das células endoteliais capilares, da membrana basal glomerular ou nos podócitos, são as causas da proteinúria. Porém, o mecanismo de dano a essas estruturas ainda é desconhecido, apesar de haverem evidências de que as células T podem estar envolvidas.

Palavras-chave: Síndrome nefrótica. Crianças. Pediatria.

ABSTRACT

Nephrotic syndrome represents a group of glomerular diseases characterized by massive proteinuria, hypoalbuminemia, edema and hyperlipidemia, which occurs by increasing the permeability of the glomerular basement membrane. It can be classified as primary or secondary, when due to other diseases. It is a disease capable of causing serious metabolic disorders that affect the development and growth of the child, which can lead to kidney failure and even death. The objective of this study was to gather information about pediatric nephrotic syndrome, especially on the aspects involved in the pathophysiology of the disease. It is a subject of social relevance, considering that it is little known in the common sense, with patients most of the time unaware of its symptoms, besides being a subject of professional relevance, since there are still few specialists in children's nephrology. For the development of the study, the bibliographical research was used in scientific articles, covering works published in the last 3 years (2016 to 2018), in English, Spanish and Portuguese. The study concluded that the etiology of pediatric nephrotic syndrome is still not entirely clear, with several factors involved, depending on their type, such as genetic and autoimmune aspects. 95% of the cases of this syndrome are primary, being divided into idiopathic and genetic cases. In relation to the pathophysiology of the disease, the roles and influences of some pro-inflammatory cytokines, immunoglobulins and changes in lipid metabolism have been identified. It has also been identified that changes in capillary endothelial cells, glomerular basement membrane or podocytes are the causes of proteinuria. However, the mechanism of damage to these structures is still unknown, although there is evidence that T cells may be involved. Dyslipidemia accompanying nephrotic syndrome unfortunately remains one of the most serious complications of the syndrome.

Keywords: Nephrotic syndrome. Children. Pediatrics.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	10
2.1 ETIOLOGIA DA SÍNDROME NEFRÓTICA PEDIÁTRICA	10
2.2 EPIDEMIOLOGIA E CLASSIFICAÇÃO DA DOENÇA	13
2.3 ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS	15
2.4 DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME NEFRÓTICA	22
2.5 PRINCIPAIS FORMAS DE TRATAMENTO	23
3 CONCLUSÃO	28
REFERÊNCIAS	29

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome Nefrótica (SN) se configura como uma doença que acomete o público pediátrico e representa uma importante causa de Doença Renal Crônica (DRC), merecendo cuidados, considerando que é uma significativa causa de mortalidade infantil. Trata-se de uma doença caracterizada por proteinúria maciça: excreção de proteína de mais de 40 mg/m²/h ou ≥2 mg/mg em testes de relação proteína/creatinina em amostra isolada de urina ou 50 mg/kg/dia em urina de 24 h e/ou albumina sérica < 2,5 g/dl de creatinina. Pode ser classificada como primária ou idiopática e secundária, quando decorrente de outras doenças. (Pasini et al, 2017)

É uma doença capaz de ocasionar graves distúrbios metabólicos que afetam o desenvolvimento e o crescimento da criança, podendo levar à insuficiência renal e, até mesmo, à morte, portanto é fundamental que estudos sejam realizados com o intuito de conhecer a forma mais eficaz de sua abordagem, evitando que casos mais graves venham a acontecer.

Para o desenvolvimento do estudo foi utilizada a pesquisa bibliográfica em artigos científicos indexados nas bases de dados consultadas, com o intuito de conseguir o embasamento teórico necessário, posicionando melhor o leitor acerca do tema abordado. De acordo com Markoni e Lakatos (2006) a pesquisa bibliográfica tem como finalidade posicionar o leitor, o colocando em contato com tudo que foi escrito, dito ou filmado sobre determinado assunto.

A pesquisa apresentada neste estudo classifica-se como bibliográfica de natureza qualitativa, porquanto visa encontrar novas informações e relações para verificação e ampliação do conhecimento disponível sobre o assunto, partindo de questões e focos de interesse amplo (GODOY, 1995).

Também se trata de uma pesquisa Exploratória e Descritiva. De acordo com Gil (2009) a pesquisa Exploratória proporciona maior familiaridade com o problema, tendo em vista torná-lo mais explícito. A Descritiva tem como principal objetivo a descrição das características de determinadas populações ou fenômenos. Assim, através da metodologia citada, pretende-se chegar à resposta do problema levantado, bem como atingir os objetivos traçados.

Para realização da revisão da literatura foram considerados os seguintes descritores: síndrome nefrótica (*nephrotic syndrome*); pediatria (*pediatric*); crianças

(*children*); fisiopatologia (*physiopathology*). A pesquisa foi realizada na base de dados PubMed e SciELO, abrangendo pesquisas publicadas nos últimos 3 anos (2016 a 2018), em inglês, espanhol e português.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 ETIOLOGIA DA SÍNDROME NEFRÓTICA PEDIÁTRICA

A síndrome nefrótica (SN) representa um grupo de doenças glomerulares que são frequentemente caracterizadas por edema devido à proteinúria intensa (BEANLANDS et al, 2017). As crianças são mais comumente afetadas e sua causa pode ser primária ou secundária. A SN pediátrica pode ser idiopática (90%), secundária (10%) e congênita (<1%). A SN idiopática tem duas variantes histológicas principais: como a lesão histológica mínima (LHM) e a glomeruloesclerose segmentar focal (GESF), (MIDAN et al, 2017).

De acordo com Pasini et al (2017), entre as principais etiologias da SN, estão as seguintes:

1. Síndrome Nefrótica Primária: 95%, em crianças de 0 a 12 anos.
 - Síndrome nefrótica idiopática: 80-90% em crianças de 2 a 8 anos.
 - LHM - à luz da microscopia óptica, os glomérulos praticamente normais, sem evidencia de alterações histológicas, possibilitando haver proliferação mesangial e lesões tubulointersticiais focais; com imunoflorescência negativa, podendo ocorrer em 24% IgM positiva
 - GESF - aumento da matriz mesangial afetando apenas os glomérulos com fibrose intersticial e podendo ocorrer a presença de pohns cells (acúmulo de lipídios no citoplasma. À imunoflorescência podendo haver depósito de IgM e C3 além de fusão de podócitos à microscopia eletrônica
 - Síndrome nefrótica congênita (tipo finlandês e esclerose mesangial difusa): 95 - 100% em crianças < 6 meses, que tem uma abordagem totalmente diferente da síndrome nefrótica na infância.
 - A síndrome nefrótica congênita caracteristicamente, se inicia no útero ou nos primeiros 3 meses de vida. Estudos recentes em todo o mundo demonstraram que ela se manifesta no primeiro ano de vida, sendo causada principalmente por mutações em qualquer um dos quatro genes NPHS1, NPHS2,

WT1 e LAMB2 (KINO et al, 2017) e tem uma abordagem diferente da síndrome nefrótica na infância e não é objeto deste estudo.

2. Síndrome Nefrótica Secundária: 5%, em crianças de 0 a 12 anos (PASINI et al, 2017). Dentre as causas secundárias, temos:

- Infecções
- Vasculites e doenças autoimunes
- Drogas
- Diabetes.
- Câncer

A síndrome nefrótica de lesão histológica mínima (LHM) é a causa mais comum de síndrome nefrótica em crianças. É caracterizada por proteinúria maciça e hipoalbuminemia em um curso de recaída/remissão sem evidência histológica de dano inflamatório imunomediado. Em geral essas manifestações são tipicamente reversíveis com a terapia com corticosteroides. Mas embora a patogênese da LHM permaneça desconhecida, uma alteração imunológica tem sido implicada na doença, e os fatores de permeabilidade vascular derivados das células T têm se mostrado responsáveis por alterações na permeabilidade glomerular (KOBAYASHI et al, 2017).

Muitas estruturas celulares renais implicam diretamente em funções biológicas específicas. Por exemplo, estruturas normais de diafragma da fenda que se estendem a partir dos processos podocitários garantem a função de filtração dos glomérulos renais. Essas estruturas são cobertas por várias proteínas de superfície, como nefrina, podocina, podocalyxin e CD2AP. Os genes que codificam estas proteínas podem estar envolvidos na etiologia da síndrome nefrótica de origem congênita (KANG et al, 2017).

A principal lesão associada à síndrome nefrótica é a que atinge podócitos e os glomérulos. As principais complicações incluem infecções, lesão renal aguda (LRA) e tromboembolismo. Acredita-se que o tromboembolismo em pacientes com síndrome nefrótica deva-se ao aumento da perda urinária de fatores antitrombóticos

e ao aumento da produção hepática de fatores pró-trombóticos (AGRAWAL et al, 2018).

Estudo realizado por Midan et al (2017) investigou o papel de interleucina IL-6-G174C e TNF- α -G308A, polimorfismos dos promotores de genes de citocinas em crianças com SN idiopática e sua relação com a resposta à terapia com esteroides nessas crianças. Os pesquisadores identificaram que os polimorfismos IL-6-G174C e TNF α -G308A podem afetar a suscetibilidade à síndrome nefrótica idiopática e podem afetar a resposta a esteroides em pacientes com SN idiopática, pois indivíduos com alelos mutantes de IL-6 (C) em diferentes combinações foram significativamente associados com a doença.

Estudos de epigenética (estudo de alterações hereditárias mitóticas, que alteram a expressão gênica sem alterações diretas na sequência do DNA) têm sido realizados para a SN, sob a suspeita de que a metilação do DNA, um dos principais mecanismos epigenéticos em mamíferos, que envolve a adição covalente de um grupo metil a um resíduo de citosina seguido por um resíduo de guanina, possa estar envolvida na etiologia da SN. A metilação do DNA regula a expressão gênica e é essencial para a diferenciação, desenvolvimento embrionário, impressão genômica e inativação do cromossomo X. A metilação do DNA na região promotora de um gene é comumente associada à inativação transcricional, enquanto a desmetilação contribui para a ativação transcricional. Mudanças no perfil de metilação do DNA também podem levar a diferenças nos programas de expressão gênica e, assim, influenciar o desenvolvimento da doença (KOBAYASHI et al, 2017).

Neste sentido, o fator nuclear relacionado à proteína de ligação kappa B (NFRKB) é altamente expresso no compartimento nuclear durante a recidiva da doença, e o NFRKB promove a hipometilação do DNA genômico, sugerindo envolvimento epigenético na patogênese da LHM. Alterações epigenéticas induzidas por estímulos externos, como infecção viral, também afetam a progressão da LHM, o que pode ser apoiado pelo fato de que a recaída da doença é frequentemente desencadeada por fatores ambientais externos ou internos. Tais mudanças ambientais afetam o epigenótipo e alteram a expressão gênica (KOBAYASHI et al, 2017).

Outro fator na SN é a dislipidemia, que provavelmente desempenha um papel importante em pacientes com síndrome nefrótica, aumentando os riscos de múltiplas morbidades e trombose. Além disso, a própria dislipidemia causa lesão renal, que,

se não for interrompida, contribui para a cronicidade progressiva da doença e, em última instância, para o desenvolvimento de doença renal terminal em alguns pacientes (AGRAWAL et al, 2018).

2.2 EPIDEMIOLOGIA E CLASSIFICAÇÃO DA DOENÇA

Pesquisas recentes evidenciam o efeito prejudicial da SN no bem-estar físico e mental, enfatizando o potencial impacto negativo da síndrome na qualidade de vida. Assim, a doença representa um fardo significativo para pacientes e pais de crianças afetadas que enfrentam difícil tarefa de aprender a conviver com uma condição crônica recorrente e remitente que geralmente tem um curso incerto e requer o gerenciamento de esquemas complexos de medicação, monitoramento contínuo e controle dos sintomas (BEANLANDS et al, 2017).

A síndrome nefrótica possui incidência anual de 2 a 7 novos casos a cada 100.000 crianças e a prevalência é de 16 casos por 100.000. Embora a maioria das crianças responda ao tratamento inicial com glicocorticoides entrando em remissão clínica, uma proporção substancial de pacientes (20%) apresenta ou desenvolve uma subsequente resistência clínica aos esteroides durante o curso da doença. A falta de remissão clínica aumenta muito o risco de o paciente adquirir várias complicações. Estas complicações podem resultar da persistência do estado nefrótico e/ou da exposição às terapias alternativas que são utilizadas para induzir a remissão como hipertensão arterial sistêmica, osteoporose seguida de consequência à maior exposição de fraturas - baixa estatura, surgimento tardia de doenças linfoproliferativas , (AGRAWAL et al, 2018).

O Estudo Internacional da Doença Renal na Infância (ISKDC) determinou as características histopatológicas, clínicas e laboratoriais da SN em crianças e demonstrou que a lesão histológica mínima (LHM) é responsável por 76% dos casos de SN idiopática (SNI). Indivíduos com LHM têm uma taxa de resposta de 95% para esteroides, no entanto, 75% terão recaídas e 50% (os com frequentes recidivas ou dependentes de esteroides) exigirão doses mais altas e prolongadas de esteroides, aumentando assim o risco de efeitos colaterais. Em qualquer caso, em termos de função renal, a resposta aos esteroides está associada a um bom prognóstico a longo prazo (PASINI et al, 2017).

Durante a infância, a incidência de síndrome nefrótica de lesão histológica mínima, que é considerada a principal manifestação da doença, tem sido relatada como sendo duas vezes maior em crianças do sexo masculino, com uma prevalência inversamente proporcional à idade. A recorrência tende a diminuir após a adolescência. As características do LHM incluem curso de recorrência recidiva/remissão, preferência de gênero, preferência de início e recaída na idade e resposta a esteroides na maioria dos pacientes, portanto, um único defeito genético provavelmente não é responsável por esta forma da doença (KOBAYASHI et al, 2017).

Muitas das complicações da síndrome nefrótica, incluindo o aumento do risco de aterosclerose e tromboembolismo, podem estar ligadas ao metabolismo lipídico desregulado e à dislipidemia. Estas anormalidades incluem níveis plasmáticos elevados de colesterol, triglicérides e as lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) e de densidade intermediária (IDL), contendo a lipoproteína B; diminuição da atividade da lipoproteína lipase no endotélio, músculo e tecido adiposo; diminuição da atividade da lipase hepática; e níveis aumentados da enzima PCSK9. Além disso, há um aumento nos níveis plasmáticos de partículas de HDL imaturas e redução do efluxo de colesterol. Estudos dos últimos anos melhoraram significativamente a compreensão da patogênese molecular da dislipidemia associada à síndrome nefrótica e, também, aumentaram a consciência sobre os riscos exacerbados associados de complicações cardiovasculares, doença renal progressiva e tromboembolismo. A hiperlipidemia tem sido associada a um risco aumentado de doença cardiovascular acelerada e doença renal progressiva, e a síndrome nefrótica persistente é caracteristicamente acompanhada por dislipidemia moderada a grave (AGRAWAL et al, 2018).

Em estudo realizado por Marimuthu et al (2017) foi investigada a relação entre hipotireoidismo e SN. Os pesquisadores descobriram que a prevalência de hipotireoidismo subclínico e manifesto parece ser alta na SN esteroide resistente idiopática, com quase um terço das crianças apresentando hipotireoidismo não-auto-imune manifesto ou subclínico. As crianças com SN esteroide resistente geralmente apresentam proteinúria prolongada, que leva à perda de globulina transportadora de tiroxina (TBG), transtirretina e eventualmente albumina, resultando em baixos níveis do hormônio tireoidiano. A proteinúria de longa data em pacientes com SN esteroide resistente pode danificar os túbulos renais progressivamente, resultando na

absorção reduzida de proteínas de baixo peso molecular (LMW). Isso pode esgotar ainda mais a reserva da tireoide causando hipotireoidismo evidente. Os distúrbios no metabolismo da tireoide são conhecidos por terem efeitos no fluxo sanguíneo renal, na densidade mineral óssea, no perfil lipídico, na homeostase hidroeletrolítica, na proteinúria e na função cardiovascular, incluindo o desenvolvimento de aterosclerose prematura. Esses parâmetros já são conhecidos por serem afetados negativamente na SN esteroide resistente, e hipotireoidismo pode comprometê-los ainda mais.

2.3 ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

A introdução de técnicas de sequenciamento de última geração tem ajudado a explorar as mutações genéticas que causam a síndrome nefrótica, especialmente as variedades congênita, familiar e resistente a esteroides. Isso levou a um melhor entendimento dos mecanismos fisiopatológicos que alteram a barreira de filtração glomerular e é promissor para pesquisas futuras (TIWARI; SETH, 2016).

Ainda assim, o mecanismo da patogênese da SN continua com lacunas a serem esclarecidas. Em 1974 foi proposto que a síndrome nefrótica de lesão histológica mínima (LHM) estava relacionada ao mau funcionamento das células T. Investigações moleculares demonstraram que a relação entre Th1 e Th2 e a relação entre Treg e Th17 estavam desequilibradas nestes pacientes. As células secretoras de citocinas pró-inflamatórias, como Th2 e Th17, foram altamente expressas, enquanto as células secretoras de citocinas anti-inibitórias, como Th1 e Treg, apresentaram menores expressões. No entanto, o mecanismo subjacente do mau funcionamento das células T na SN ainda não está claro, e especula-se que esteja associado a imunologia adaptativa. Clinicamente, a infecção do trato respiratório superior tem sido altamente relacionada com SN, pois ativa a imunidade inata. Até o momento, vários estudos demonstraram que o lipopolissacarídeo (LPS) pode ser combinado com receptores Toll-like (TLRs) e induzir a expressão do CD80 na superfície dos podócitos, que estão relacionados ao desenvolvimento da SN (LIAO et al, 2017).

Como membro da família de imunoglobulinas, o CD80 (que também é conhecido como B7-1), é muito importante na ativação de células T primitivas, e é um pré-requisito na ativação de respostas imunes adaptativas. Em 2004,

pesquisadores descobriram que os podócitos podem expressar o CD80 *in vitro* na indução de drogas, lesão imunológica e toxinas bacterianas, e pode induzir a proteína na urina. Além disso, uma expressão mais elevada de CD80 pode levar à reorganização da actina nos podócitos, à quebra das estruturas dos podócitos e, portanto, à elevação da permeabilidade dos podócitos das membranas de filtração, resultando em proteinúria (LIAO et al, 2017).

Em efeito contrário, a eliminação do CD80 pode ajudar a evitar lesões no LPS. Isto indica que uma maior expressão de CD80 nos podócitos induzida por LPS está associada à proteinúria. Além disso, várias investigações clínicas descobriram que a excreção de CD80 na fase recorrente de LHM é maior que a de crianças normais, mas a excreção de CD80 na fase de remissão de LHM, fase recorrente e fase de remissão da glomeruloesclerose segmentar focal (GESF) não foi significativamente diferente em comparação com os grupos de controle (LIAO et al, 2017).

A extensão do metabolismo lipídico alterado na síndrome nefrótica se correlaciona com a magnitude da proteinúria. Em particular, as concentrações plasmáticas de colesterol, triglicerídeos e lipoproteínas contendo apolipoproteína B (ApoB), incluindo lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), lipoproteína de densidade intermediária (IDL) e lipoproteína (a), estão todas elevadas na síndrome nefrótica. Não apenas a quantidade total, mas também a composição e a função das lipoproteínas são marcadamente alteradas em pacientes com síndrome nefrótica, com aumentos substanciais nos níveis de ApoA-I, ApoA-IV, ApoB, ApoC e ApoE, assim como na razão de ApoC-III para ApoC-II. Estas alterações nos lipídios e lipoproteínas do soro em pacientes com síndrome nefrótica são resultado da sua depuração deficiente e, em menor grau, da sua biossíntese alterada. Embora a síndrome nefrótica possa afetar a síntese de LDL, os níveis da maioria das lipoproteínas contendo ApoB ficam alterados devido à diminuição de sua depuração (AGRAWAL et al, 2018).

Acreditava-se que o metabolismo da albumina estivesse ligado à hiperlipidemia na síndrome nefrótica, no entanto, a ligação entre a lipogênese hepática e a síntese de albumina tem sido contestada por dados de estudos mais recentes que sugerem que a proteinúria, e não a síntese de albumina, está ligada à hiperlipidemia. A composição de lipoproteínas também pode ser afetada na SN associada à doença crônica, porque a atividade de enzimas como a aciltransferase

de colesterol-lectina (LCAT) é reduzida, enquanto enzimas como a proteína de transferência de ésteres de colesterol plasmático (CETP) são ativadas, resultando na produção de HDL imaturo. A hipertrigliceridemia grave é outra importante anormalidade lipídica em pacientes com síndrome nefrótica, e descobertas recentes identificaram a proteína 4 relacionada à angiopoietina (ANGPTL4) e a extensão de sua sialilação como alvos terapêuticos atrativos para reduzir a proteinúria e a hipertrigliceridemia nesses pacientes (AGRAWAL et al, 2018).

O mecanismo fisiológico do metabolismo dos ácidos graxos se dá da seguinte forma: o VLDL é um veículo importante para a entrega de ácidos graxos a vários tecidos, principalmente músculo e tecido adiposo, onde os ácidos graxos servem como fonte de energia. Na chegada aos tecidos periféricos, a remoção de ácidos graxos de VLDL pela lipoproteína lipase (LPL) resulta na formação de IDL, que é então eliminada da circulação por endocitose, mediada por proteína 1 relacionada ao receptor de LDL (LRP1), pelos hepatócitos. Além da LRP1, o receptor de LDL, os proteoglicanos hepáticos e o receptor de plasminogênio contribuem para o catabolismo da lipoproteína (a) e captação hepática de ApoB e ApoA. Diferenças na afinidade das proteínas da ApoE pelos receptores responsáveis pela depuração de lipoproteínas devido a diferentes genótipos de APOE afetam o catabolismo da lipoproteína (a), possivelmente devido à competição entre a lipoproteína (a) e a ApoE pelos mesmos receptores (AGRAWAL et al, 2018).

Os níveis de IDL e VLDL estão aumentados em pacientes com síndrome nefrótica, principalmente devido à atividade deficiente da LPL e à diminuição da atividade da lipase hepática. Durante décadas, acreditava-se que a LPL, que contém domínios de ligação de heparina carregados positivamente, se ligava a proteoglicanos de sulfato de heparina carregados negativamente no revestimento do glicocálix dos vasos sanguíneos. No entanto, descobriu-se que a ligação da LPL aos proteoglicanos de sulfato de heparano nas células endoteliais ocorre através da proteína 1 de ligação HDL ancorada ao glicosilfosfatidilinositol derivada do endotélio (GPIHBP1). Curiosamente, o GPIHBP1 é regulado negativamente em pacientes com síndrome nefrótica. Além disso, a perda de ativadores de LPL em pacientes com síndrome nefrótica está associada a uma maior permeabilidade da membrana basal glomerular, resultando em hiperlipidemia (AGRAWAL et al, 2018).

Além da regulação negativa da atividade da LPL, a síndrome nefrótica também é caracterizada por uma regulação negativa da atividade da lipase hepática,

o que contribui para diminuir a depuração do IDL e da hipertrigliceridemia. A regulação positiva dos níveis de ANGPTL4 na síndrome nefrótica, que é causada principalmente pela circulação de ácidos graxos livres, pode inativar a LPL convertendo os dímeros da LPL ativa em monômeros inativos ou agindo como um inibidor não competitivo reversível da LPL. A depuração plasmática reduzida de VLDL na síndrome nefrótica pode estar ligada à supressão da expressão do receptor de VLDL. O metabolismo de ácidos graxos também é alterado na SN, pois há aumento da expressão de enzimas chave envolvidas na biossíntese de ácidos graxos, incluindo acetil-CoA carboxilase e ácido graxo sintase, e regulação negativa do catabolismo de ácidos graxos no fígado. As lipoproteínas contendo ApoB, ricas em triglicerídeos, como VLDL, podem ter propriedades aterogênicas e aumentar o risco de eventos coronarianos independentemente da LDL. Os níveis de ApoC-II e ApoC-III estão elevados em pacientes com síndrome nefrótica, embora retornem ao normal dentro de 4 semanas após a normalização dos níveis de proteína urinária, sugerindo que os níveis elevados de ApoC-II e ApoC-III não contribuem para o desenvolvimento da síndrome nefrótica. No entanto, a descoberta de que a ApoC-II pode contribuir para uma nova forma de amiloidose que afeta principalmente o rim em seres humanos está, mais uma vez, desafiando a relação de causa e efeito entre a ApoC-II e a síndrome nefrótica. Um papel potencial para a ApoA-V na síndrome nefrótica também deve ser investigado, pois o nível de ApoA-V é maior em pacientes com diabetes e proteinúria do que em pacientes com diabetes sem proteinúria. (AGRAWAL et al, 2018).

As alterações das células endoteliais capilares, da membrana basal glomerular ou dos podócitos, são as causas da proteinúria. Na doença glomerular primária e secundária, o mecanismo de dano a essas estruturas é desconhecido, mas as evidências sugerem que as células T podem suprarregular um fator de permeabilidade circulante ou regular negativamente um inibidor do fator de permeabilidade em resposta a imunógenos não identificados e citocinas. A doença de lesão histológica mínima é frequentemente associada à atopia e alergia, que são causadas por respostas imunológicas auxiliares T2. As células auxiliares T2 produzem interleucinas IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 e IL-13, que fornecem ajuda ideal para a produção de anticorpos e promovem o crescimento de mastócitos e ativação de eosinófilos causadores de resposta humoral. O aumento do nível sérico de imunoglobulina E e a preservação da imunoglobulina G4 observada na doença de

lesão histológica mínima também são característicos de uma resposta auxiliar de T2. Além disso, as citocinas desempenham um papel crítico como mediadores da inflamação e são consideradas as principais candidatas para mediar a progressão da SN idiopática (MIDAN et al, 2017).

Em relação ao desenvolvimento de edema na SN, seu mecanismo patogênico era tradicionalmente considerado como o resultado de uma série de eventos, onde um decréscimo na pressão oncótica levaria ao excesso de filtração do fluido no compartimento intersticial, causando hipovolemia, hiperaldosteronismo secundário e retenção renal secundária de sódio. Entretanto, esse conceito de hipovolemia ou hipótese de preenchimento, não consegue explicar todas as características da regulação volumétrica e da reabsorção de sódio na síndrome nefrótica (NALCACIOGLU et al, 2018).

Crianças com edema associado à SN idiopática não costumam apresentar depleção do volume intravascular. Na verdade, vários estudos sugerem que crianças com SN idiopática podem ter pressão intravascular normal ou mesmo aumentada. Com isso, a nova hipótese sugere que o edema é resultado de um defeito renal primário na excreção de sódio que é independente da baixa pressão oncótica e é responsável pela depressão primária e expansão do volume extracelular, que leva ao vazamento secundário de fluido em direção ao interstício (NALCACIOGLU et al, 2018).

Nas glomerulopatias crônicas, a fibrose renal resulta de processos de remodelação da matriz extracelular, regulados por metaloproteinases de matriz e inibidores teciduais de metaloproteinases. A fibrose renal progressiva associada às glomerulopatias crônicas resulta do desequilíbrio entre a formação e degradação da matriz extracelular (MEC). As metaloproteinases de matriz (MMPs) são uma grande família de enzimas contendo zinco que estão envolvidas nos processos de remodelação da MEC. No entanto, estudos recentes revelaram que as MMPs podem estar implicadas na iniciação e progressão da fibrose renal e no desenvolvimento da doença crônica. Os inibidores teciduais das metaloproteinases (TIMP) são inibidores endógenos específicos das MMPs (BIENIAS; SIKORA, 2018).

Até hoje, o modo de ação de apenas algumas MMPs e TIMPs renais foi desvendado. O papel mais importante nos processos de remodelação da MEC parece ser o MMP-1, -2, -9 e seus inibidores TIMP-1 e -2. A MMP-1 é uma colagenase intersticial, que degrada o colágeno nativo e é considerada uma enzima

antifibrótica. MMP-2 e -9 são gelatinases, que clivam colágeno desnaturado, colágeno tipo IV e laminina. A MMP-2 é expressa em glomérulos, túbulos proximais e ductos coletores. A expressão de MMP-9 foi detectada principalmente nos glomérulos, embora haja relatos de sua expressão nos túbulos proximais e distais e nos ductos coletores. As MMP-2 e -9 também mostraram ser fundamentais para o recrutamento e a quimiotaxia de células inflamatórias. A MMP-2 também tem o potencial de ativar MMP-1 e -9 cortando seus pró-produtos (BIENIAS; SIKORA, 2018).

Pesquisas revelaram que a MMP-9 contribui para a patogênese da fibrose renal através do recrutamento de macrófagos por meio da clivagem de osteopontina. Ficou provado que as MMP-2 e -9 induzem a transição epitelial-mesenquimal das células tubulares, e a MMP-2 também pode promover a produção e o acúmulo de MEC. Estudos recentes mostraram uma correlação positiva entre a excreção urinária de TGF-beta e as excreções urinárias de MMP-2 e -9 que confirmam sua ação pró-fibrótica. Dados experimentais e estudos em humanos demonstraram que o aumento da expressão glomerular de MMPs se correlaciona positivamente com a gravidade do dano glomerular e a progressão da doença renal. Estudos recentes em pacientes com doença renal crônica, nefropatia diabética e após transplante renal demonstraram que níveis séricos mais altos e/ou excreções urinárias de MMPs e TIMPs podem ser biomarcadores para um estágio inicial de fibrose renal ou sua progressão. Portanto, a avaliação da utilidade de MMPs e MMPs/TIMPs selecionados como potenciais biomarcadores iniciais para fibrose renal em crianças com glomerulopatias crônicas é justificada e pode ser clinicamente relevante (BIENIAS; SIKORA, 2018).

Estudos, como o de El-Mashad et al (2017), tem comprovado que existe uma alteração na densidade mineral óssea em crianças com síndrome nefrótica idiopática, porque a mineralização óssea é negativamente afetada pelo tratamento com esteroides nestes pacientes. A deposição de massa óssea se inicia durante a vida fetal e segue durante a infância e adolescência, se estabilizando no início da vida adulta. Neste período ocorre a remodelação óssea, assim como sua maturidade, que apresentam variações de acordo com o sexo, tanto na infância como na adolescência. Mudanças na mineralização do esqueleto, devido ao baixo conteúdo mineral ósseo, caracterizam a doença óssea metabólica, e as crianças

com SN podem ser especialmente vulneráveis por causa efeitos dos glicocorticoides sobre a formação óssea, pois influenciam na massa óssea.

Como a prednisona é o tratamento de primeira linha para a síndrome nefrótica idiopática (usada para induzir a remissão, evitar recidivas e prevenir os efeitos colaterais da doença), sua administração prolongada acaba por interferir no crescimento e na mineralização óssea das crianças, podendo provocar efeitos prejudiciais em relação aos mecanismos celulares básicos, que são importantes no desenvolvimento e na manutenção da força óssea. Isso porque os esteroides são conhecidos por causar a osteoporose e afetar o conteúdo mineral ósseo e a densidade mineral óssea nas crianças (EL-MASHAD et al, 2017).

Na medula óssea, os glicocorticoides exercem efeito supressor sobre a osteoblastogênese e promovem a apoptose de osteoblastos e osteócitos, levando à redução da formação óssea. Além disso, algumas evidências vêm sugerindo que os glicocorticoides podem causar aumento da reabsorção óssea e da vida útil de osteoclastos pré-existentes. Outras evidências revelam que os glicocorticoides também são capazes de aumentar a eliminação renal e entérica de cálcio, e esse cálcio negativo pode, sozinho, promover o aumento da atividade osteoclástica devido ao hiperparatireoidismo secundário. As crianças com síndrome nefrótica idiopática apresentam risco de doença óssea metabólica, acompanhada de importantes alterações do metabolismo mineral e ósseo (EL-MASHAD et al, 2017).

Outras comorbidades são as complicações tromboembólicas, uma causa significativa de morbidade e mortalidade nos casos de síndrome nefrótica. Embora os eventos tromboembólicos na síndrome nefrótica sejam menos frequentes em crianças (2 a 5%) do que em adultos (20 a 30%), estas são complicações potencialmente fatais. Um aumento dos fatores de coagulação, uma diminuição das proteínas anticoagulantes, trombocitose e hiperagregação de trombócitos, fibrinólise anormal, aumento dos lipídios plasmáticos, tratamento com diuréticos e corticosteroides e imobilização provocam uma tendência crescente para a trombose na SN. Embora a trombose venosa seja mais comumente observada, a trombose arterial também pode se desenvolver. Apesar da ocorrência rara de veia renal, sinusite sagital e trombose intracardíaca, e embolia pulmonar, estes apresentam grave ameaça à vida quando se desenvolvem. O diagnóstico precoce, o tratamento fibrinolítico adequado e o uso prolongado de anticoagulantes de proteção são

extremamente importantes para evitar que este quadro se desenvolva (RENDA et al, 2016).

2.4 DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME NEFRÓTICA

A SN idiopática pode ser diagnosticada pela determinação da razão proteína-creatinina na urina em uma amostra de urina aleatória ou medida de proteína urinária em uma coleta de urina de 24 horas (MIDAN et al, 2017).

De acordo com Pasini et al (2017), a síndrome nefrótica pediátrica é definida pela presença de: proteinúria: ≥ 50 mg/kg/dia (ou ≥ 40 mg/m²/h) ou relação proteinúria/creatininúria > 2 (mg/mg), albumina sérica $< 2,5$ g/l, e edema. Durante a avaliação inicial de uma criança com um primeiro episódio de SN, o objetivo do pediatra é: avaliar se a SN é de natureza primária ou secundária; excluir outras patologias renais que apresentem edema e/ou hipoalbuminemia (glomerulonefrite aguda e crônica, síndrome urêmica, fracasso renal crônico). Em seguida, deve iniciar a terapia adequada o mais cedo possível.

As crianças com SN devem ser submetidas a um exame clínico e laboratorial completo. Exames de imagem geralmente não são úteis e devem ser guiados por indicações clínicas específicas (por exemplo, radiografia de tórax no caso de edema pulmonar/infecção, ultrassonografia renal para excluir uma condição rara de infiltração leucêmica, etc.). O histórico clínico familiar é importante, para identificar se há presença de SN na família, doenças sistêmicas (autoimunes, neurológicas, metabólicas, congênitas, câncer), infecções anteriores. No exame clínico, se avalia o edema, sinais e sintomas associados (como hematúria macro e microscópica, febre, oligúria, vômitos, dor abdominal, hipertensão, erupção cutânea, artralgia), infecções, uso de drogas/venenos, parâmetros clínicos (frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial, saturação de O₂, peso corporal) (PASINI et al, 2017).

Em relação ao edema, é preciso avaliar se há edema periorbital, pré-tibial, genital, ascite, edema da parede intestinal, efusão pleural, edema pulmonar,

anasarca. Também devem ser investigados sinais de hipovolemia: dor abdominal, taquicardia, mãos/pés frios, oligúria, recarga capilar > 2 s. Sinais e sintomas de infecção, como febre, erupção cutânea, púrpura, artrite podem estar presentes e devem ser diagnosticados (PASINI et al, 2017).

Entre os testes bioquímicos, devem ser solicitados: hemograma completo; ureia e creatinina; eletrólitos (incluindo cálcio ionizado); proteína total do soro e albumina; colesterol e triglicerídeos; proteína C-reativa; coagulação (incluindo anti-trombina III); imunoglobulinas; complemento (C3, C4). Outros exames que podem ser solicitados: marcadores autoimunes (ANA, DS-DNA, ENA, ANCA); função da tireoide; infecções (VHB, VHC, HIV, PVB19, CMV, EBV, pneumococo, salmonela, treponema, micoplasma). Exames urinários também são indicados, como: urinálise (amostra matinal); proteinúria de 24h ou proteinúria/creatininúria (uP/uCr); sódio urinário (PASINI et al, 2017).

2.5 PRINCIPAIS FORMAS DE TRATAMENTO

A natureza remitente e recidivante da SN a diferencia de muitas condições crônicas, tornando de grande importância a vigilância no monitoramento de sua condição, assim como aprender e mitigar os gatilhos que podem precipitar uma recaída. Um processo de aprendizagem experiencial e desenvolvimento de autoconsciência destaca a importância de reconhecer as várias fontes de conhecimento que as pessoas utilizam quando aprendem a viver com uma condição crônica. Neste sentido, os profissionais que trabalham com indivíduos afetados por SN podem facilitar o desenvolvimento desse conhecimento experiencial, educando pacientes e pais sobre os riscos de recaída e apoiando seus esforços para identificar e rastrear gatilhos pessoais, e extrair essas informações para planejar o atendimento. A otimização da comunicação e do apoio aos pacientes e pais é essencial para facilitar a compreensão e apoiar o autogerenciamento, que é fundamental para o cuidado centrado no paciente (BEANLANDS et al, 2017).

Abordagens individualizadas e sob medida para o cuidado, apoiadas por diretrizes práticas baseadas em evidências e reconhecimento das necessidades e preferências do paciente, são essenciais. A preocupação geral sobre a falta de evidências sólidas para apoiar a terapia padrão atual e o perfil de efeitos colaterais

significativos dos agentes disponíveis apoiam os esforços para desenvolver e testar novas opções de tratamento eficazes e seguras. A complexidade dessas doenças também fala sobre a necessidade de envolvimento de equipe multidisciplinar, bem como a adoção de ferramentas de tomada de decisão compartilhadas e plataformas de aprendizagem como possíveis abordagens para apoiar a integração das melhores evidências disponíveis e as preferências do paciente/família, permitindo a troca de informações em um ritmo que não é restringido pela consulta ambulatorial (HLADUNEWICH et al, 2017).

Na fase inicial da doença, o tratamento sintomático também é importante, pois podem ocorrer muitas complicações graves que estão diretamente relacionadas à fisiopatologia do SN subjacente ou ao próprio tratamento com esteroides. Por exemplo, em caso de febre, as crianças com SN devem ser examinadas o mais rápido possível, a fim de iniciar o tratamento antibiótico apropriado. As decisões diagnósticas e terapêuticas devem ser guiadas pela epidemiologia específica das infecções que geralmente afetam as crianças NS (PASINI et al, 2017).

O medicamento padrão para o tratamento da SN é a prednisona oral ou seu metabólito ativo, a prednisolona. As doses de prednisona de $60\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$ ou $2\text{mg}/\text{kg}/\text{dia}$ são as doses padrão internacionalmente aceitas para crianças. Sugere-se que seja administrada diariamente em dose única ou dividida em 2 doses por 6 semanas, seguida de dose única de $40\text{ mg}/\text{m}^2$, máxima de 40 mg em dias alternados por outras 6 semanas, sem qualquer redução da dose. A prednisona não tem efeitos biológicos substanciais até que seja convertida em prednisolona via metabolismo hepático. Em casos de SN recidivante, vários esteroides (como deflazacort, dexametasona e metilprednisolona), em associação com drogas imunossupressoras, são usados no lugar da prednisona em indivíduos resistentes a esteroides (PASINI et al, 2017).

Porém, segundo o atual Guia Prático para Glomerulonefrites do *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO, 2012), o tratamento clássico é de quatro semanas, podendo prolongar a indução da remissão por até oito semanas. A manutenção do tratamento, sugerida, é de $35\text{ mg}/\text{m}^2$ por 6 meses.

Apesar da ausência de orientações claras em relação a outros tratamentos para SN, várias estratégias têm sido cada vez mais utilizadas, incluindo o uso de estatinas, que parecem também induzir a remissão clínica parcial ou completa de síndrome nefrótica em uma porcentagem substancial de pacientes. Futuros

tratamentos potenciais provavelmente também incluirão a inibição da PCSK9, usando anticorpos monoclonais anti-PCSK9 recentemente desenvolvidos e pequenos RNAs inibitórios, bem como direcionando os reguladores moleculares recém-identificados do metabolismo lipídico que estão desregulados na síndrome nefrótica (AGRAWAL et al, 2018).

Esforços para melhorar o resultado do tratamento de crianças com síndrome nefrótica idiopática resistente a esteroides resultaram no surgimento de vários agentes poupadores de esteroides com considerações para remissão sustentada e redução de efeitos colaterais. Estes incluem agentes alquilantes tais como ciclofosfamida (CYC), inibidores de calcineurina tais como ciclosporina (CsA) e tacrolimus, micofenolato (que é um inibidor de proliferação de células T e B) e rituximab, um anticorpo monoclonal geralmente reservado para casos resistentes a terapia múltipla. Estes têm sido usados isoladamente ou em combinação, com grandes variações na prática entre nefrologistas pediátricos em todo o mundo e, conseqüentemente, variando os resultados. Crianças com síndrome nefrótica resistente a corticosteroides geralmente necessitam de tratamento com agentes de segunda linha e inibidores de calcineurina, como a ciclosporina, tem sido recomendados como terapia inicial, pois estudos têm comprovado que a ciclosporina resulta em melhores resultados de tratamento em crianças com síndrome nefrótica idiopática resistente a esteroides, na indução da remissão e melhora da função renal (LADAPO et al, 2016).

O uso da albumina pode ser útil para a pressão oncótica. Uma das indicações formais para o uso de albumina humana dentro do escopo das diretrizes da ANVISA é a síndrome nefrótica. Isso envolve a presença de edema em larga escala, refratário aos diuréticos, colocando em risco a vida desses pacientes (devido a derrame pleural, derrame pericárdico ou ascite volumosa). Nestes casos, o tratamento com albumina seria a curto prazo e visaria resolver a descompensação aguda do paciente. Mas a presença de hipoalbuminemia isolada em pacientes com SN não justifica o uso de albumina (TOLEDO et al, 2017).

Em relação à dislipidemia, o tratamento inicial recomendado inclui mudanças no estilo de vida que se concentram na dieta. Estudos demonstraram que, em comparação com os seus valores na dieta de base, uma dieta vegetariana à base de soja com baixo teor de gordura e proteína animal resulta em reduções nos níveis séricos de colesterol e apolipoproteína, mas não nos níveis de triglicerídeos.

Curiosamente, a proteinúria também diminuiu na dieta vegetariana à base de soja. Porém, estes resultados não foram replicados, e é preciso identificar se a diminuição da lipídeos séricos em pacientes que consumiram a dieta vegetariana à base de soja foi o resultado da proteína dietética inferior ou a ingestão de lipídios menor. Outras mudanças no estilo de vida para combater a hiperlipidemia incluem a perda de peso em pacientes com excesso de peso e aumento do exercício aeróbico. No entanto, essas recomendações nunca foram formalmente estudadas em pacientes com síndrome nefrótica e são baseadas em estudos de indivíduos saudáveis. Suplementos dietéticos, como óleos de peixe e policosanol, têm sido pouco estudados em pacientes com SN. Dados que apoiam o suplemento melhor estudado, os ácidos graxos ômega-3, em pacientes com síndrome nefrótica mostraram uma pequena diminuição nos triglicerídeos séricos, com efeitos mistos nos níveis de LDL (AGRAWAL et al, 2018).

Os pais devem ser ensinados a verificar sinais de recaída e com que frequência monitorar a urina de seus filhos em casa. Esses pacientes devem realizar testes com fita reagente: dia sim dia não durante o afinamento com esteroides; duas a três vezes por semana durante o primeiro mês após a retirada do esteroide; diariamente no caso de infecção ou teste positivo; imediatamente, no caso de edema (PASINI et al, 2017).

A análise da fita reagente de urina é um teste rápido, barato e útil, porém mede apenas albumina, não detectando proteínas de cadeias leves. Apesar de ser útil como rastreamento, apenas detecta uma concentração anormal das proteínas urinárias totais. Assim, o principal teste quantitativo, que é considerado como padrão-ouro para o monitoramento da proteinúria, é a medida da proteína em urina de 24 horas. É utilizado como método diagnóstico, prognóstico e para medir resultados de intervenções terapêuticas. Para quantificar a quantidade de proteína excretada, adiciona-se ácido sulfossalicílico a uma alíquota de urina e, em seguida, faz-se a medida através de um fotômetro (MORALES et al, 2000).

Como o Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) tem um papel na mediação da proteinúria, os inibidores desse sistema são renoprotetores e pacientes com proteinúria refratária podem ser colocados em tratamento com uma combinação desses agentes: inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) e antagonistas de aldosterona (PANATTIL; SREELATHA, 2016).

Os IECA e BRA diminuem a proteinúria em muitas doenças glomerulares e retardam a progressão para insuficiência renal, sendo que a combinação de bloqueadores da angiotensina e imunossupressores (esteroides) é mais eficaz do que cada terapia sozinha na prevenção do desenvolvimento de insuficiência renal (MARTIN; SMITH, 2018).

Segundo o *Comité de Nefrología, Sociedad Argentina de Pediatría* (2014), a dose indicada em pediatria é a seguinte: Enalapril® (IECA) 0,2-0,6 mg/kg/dia; Losartan® (BRA) 0,7 mg/kg/dia.

Em alguns casos, a pressão arterial e, portanto, a pressão de perfusão renal, diminui com o tratamento com IECA, o que poderia obscurecer qualquer resposta natriurética. Neste caso, o uso de espironolactona, que é um antagonista do receptor de mineralocorticoides, é indicado para induzir natriurese (aumento da excreção urinária de sódio) em pacientes nefróticos na ausência de uma queda na pressão arterial (CADNAPAPHORNCHAI et al, 2014).

O uso de estatinas também é indicado no caso de crianças corticorresistentes, que requerem associação de outros medicamentos para alcançar a remissão da doença. A hiperlipidemia na síndrome nefrótica ocorre por um aumento na síntese de lipídeos, acompanhado de uma diminuição em sua eliminação no sangue, sendo a causa direta da proteinúria. A hiperlipidemia aumenta o risco cardiovascular, assim como o dano glomerular. Com base nisso, a hiperlipidemia persistente na síndrome nefrótica resistente a corticosteroides deve ser tratada, e o uso de estatinas é recomendado. Os inibidores da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima-A (HMG-CoA) redutase já demonstraram efeitos anti-inflamatórios, imunomoduladores e antiproliferativos, portanto seu papel na síndrome nefrótica vai além do efeito hipolipemiante (SÁNCHEZ-GARCÍA et al, 2017).

3 CONCLUSÃO

A síndrome nefrótica pediátrica pode ser primária ou secundária, e sua etiologia ainda não é totalmente clara, havendo vários fatores envolvidos, dependendo do seu tipo, como aspectos genéticos e autoimunes. 95% dos casos desta síndrome é primário, dividindo-se em casos idiopáticos e de caráter genético.

Em relação a fisiopatogenia da doença, já foram identificados os papéis e as influências e de algumas citocinas pró-inflamatórias, imunoglobulinas e de alterações no metabolismo lipídico. Também já foi identificado que as alterações das células endoteliais capilares, da membrana basal glomerular ou dos podócitos, são as causas da proteinúria. Porém, o mecanismo de dano a essas estruturas ainda é desconhecido, apesar de haverem evidências de que as células T podem estar envolvidas.

A dislipidemia que acompanha a síndrome nefrótica infelizmente permanece uma das complicações menos compreendidas e mais graves da síndrome, e contribui para o aumento da taxa de aterosclerose em pacientes com a síndrome, que por sua vez aumenta os riscos de múltiplas morbidades cardiovasculares, incluindo acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio e trombose, além de a própria dislipidemia causar lesão renal, contribuindo para a cronicidade da doença e para o desenvolvimento de doença renal terminal em alguns pacientes.

O tratamento de escolha é a administração de predisona ou prednisolona, mas novas estratégias têm sido cada vez mais utilizadas, como o uso de estatinas, sequestrantes dos ácidos biliares, poupadores de esteroides, fibratos, ácido nicotínico, ezetimiba, aférese lipídica, albumina e dieta, porém ainda suscitam por mais estudos que comprovem sua eficácia.

Infelizmente, cerca de 20% dos pacientes apresenta ou desenvolve uma resistência clínica aos esteroides durante o tratamento da doença, e a falta de remissão clínica aumenta o risco de o paciente adquirir várias complicações, o que piora o prognóstico.

REFERÊNCIAS

AGRAWAL, S.; ZARITSKY, J.J.; FORNONI, A.; SMOYER, W.E. Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: mechanisms and treatment. **Nature Reviews Nephrology**, v.14, n.1, p.57-70, 2018.

BEANLANDS, H.; MAIONE, M.; POULTON, C.; HERRESHOFF, E.; HLADUNEWICH, M.A.; HAILPERIN, M.; MODES, M.M.; NA, L.; NUNES, J.W.; TRACHTMAN, H.; NACHMAN, P.; GIPSON, D.S. Learning to live with nephrotic syndrome: experiences of adult patients and parents of children with nephrotic syndrome. **Nephrology, Dialysis, Transplantation**, v.33, p.98-105, 2017.

BEATA, B.; SIKORA, P.; Urinary metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases as potential early biomarkers for renal fibrosis in children with nephrotic syndrome. **Medicine**, v.97, n.8, p.1-6, 2018.

CADNAPAPHORNCHAI, M.A.; TKACHENKO, O.; SHCHEKOKHIKHIN, D.; SCHRIER, R.W. The nephrotic syndrome: pathogenesis and treatment of edema formation and secondary complications. **Pediatric Nephrology**, v.29, p.1159-1167, 2014.

COMITÉ DE NEFROLOGÍA, SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRÍA. Consenso de tratamiento del síndrome nefrótico en la infancia. **Archivos Argentinos de Pediatría**, v.112, n.3, p.277-284, 2014.

EL-MASHAD, G.M.; EL-HAWY, M.A.; EL-HEFNAWY, S.M.; MOHAMED, S.M. Densidade mineral óssea em crianças com síndrome nefrótica idiopática. **Jornal de Pediatría (Rio J.)**, v.93, n.2, p.142-147, 2017.

GIL, A. C. **Como elaborar projetos de pesquisa**. 4.ed. São Paulo: Atlas, 2009.

GODOY, A.S. Introdução à pesquisa qualitativa e suas possibilidades. **RAE - Revista de Administração de Empresas**, São Paulo, v.35, n.2, p.57-63, 1995.

HLADUNEWICH, M.A.; BEANLANDS, H.; HERRESHOFF, E.; TROOST, J.P.; MAIONE, M.; TRACHTMAN, H.; POULTON, C.; NACHMAN, P.; MODES, M.M.; HAILPERIN, M.; PITTEK, R.; GIPSON, D.S. Provider perspectives on treatment decision-making in nephrotic syndrome. **Nephrology, Dialysis, Transplantation**, v.33, p.106-114, 2017.

JUOZAPAITE, S.; CERKAUSKIENE, R.; LAURINAVICIUS, A.; JANKAUSKIENE, A. The impact of IgM deposits on the outcome of Nephrotic syndrome in children. **BMC Nephrology**, v.18, n.260, p.1-6, 2017.

KANG, H.G.; LEE, M.; LEE, K.B.; HUGHES, M.; KWON, B.S.; LEE, S.; MCNAGNY, K.M.; AHN, Y.H.; KO, J.M.; HÁ, I.S.; CHOI, M.; CHEONG, H.I. Loss of podocalyxin causes a novel syndromic type of congenital nephrotic syndrome. **Experimental & Molecular Medicine**, v.49, e414, 2017.

KDIGO - Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. **Kidney International Supplements**, v.2, n.2, 2012.

KINO, J.; TSUKAGUCHI, H.; KIMATA, T.; NGUYEN, H.T.; NAKANO, Y.; MIYAKE, N.; MATSUMOTO, N.; KANEKO, K. Nephron development and extrarenal features in a child with congenital nephrotic syndrome caused by null LAMB2 mutations. **BMC Nephrology**, v.18, n.220, p.1-7, 2017.

KOBAYASHI, Y.; AIZAWA, A.; TAKIZAWA, T.; IGARASHI, K.; HATADA, I.; ARAKAWA, H. Changes in DNA methylation in naïve T helper cells regulate the pathophysiological state in minimal-change nephrotic syndrome. **BMC Research Notes**, v.10, n.480, p.1-13, 2017.

LADAPO, T.A.; ESEZOBOR, C.I.; LESI, F.E. Cyclosporine in the treatment of childhood idiopathic steroid resistant nephrotic syndrome: a single centre experience in Nigeria. **Pan African Medical Journal**, v.25, n.258, p.1-9, 2016.

LIAO, J.; WU, X.C.; CHENG, Q.; LI, C.L.; YI, Z.W.; CAO, Y.; SHUAI, L.J. Predictability of urinary CD80 in the relapse of primary nephrotic syndrome. **BioMed Research International**, v.2017, Article ID 9429314, p.1-6, 2017.

MARCONI, M. A.; LAKATOS, E. M. **Metodologia do trabalho científico: procedimentos básicos, pesquisa bibliografia, projeto e relatório, publicações e trabalhos científicos**. 6.ed. São Paulo: Atlas, 2006.

MARIMUTHU, V.; KRISHNAMURTHY, S.; RAJAPPA, M. Non-autoimmune subclinical and overt hypothyroidism in idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. **Indian Pediatrics**, v.54, November 15, p.925-930, 2017.

MARTÍN, B.; SMITH, R.J.H. C3 Glomerulopathy. In: ADAM, M.P.; ARDINGER, H.H.; PAGON, R.A.; WALLACE, S.E.; BEAN, L.J.H.; STEPHENS, K.; AMEMIYA, A. **GeneReviews®** [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993-2018. [updated 2018 Apr 5].

MIDAN, D.A.R.; ELHELBAWY, N.G.; HABIB, M.S.E.D.; AHMEDY, I.A.; NORELDIN, R.I. Cytokine gene polymorphism in children with idiopathic nephrotic syndrome. **Iranian Journal of Kidney Diseases**, v.11, n.6, p.414-421, 2017.

MORALES, J.V.; GARCEZ, J.; WEBER, R.; KLAMT, C.L.; BARROS, E. Proteinúria: avaliação clínica e laboratorial. **Revista do Hospital das Clínicas de Porto Alegre**, v.20, n.3, p.264-274, 2000.

NALCACIOGLU, H.; OZKAYA, O.; BAYSAL, K.; KAFALI, H.C.; AVCI, B.; TEKCAN, D.; GENÇ, G. The role of bioelectrical impedance analysis, NT-ProBNP and inferior vena cava sonography in the assessment of body fluid volume in children with nephrotic syndrome. **Nefrología (Madr.)**, v.38, n.1, p.48-56, 2018.

PANATTIL, P.; SREELATHA, M. Efficacy and safety of complete RAAS blockade with Aliskiren in patients with refractory proteinuria who were already on combined ACE inhibitor, ARB, and aldosterone antagonist. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v.10, n.9, p.FC01-FC03, 2016.

PASINI, A.; BENETTI, E.; CONTI, G.; GHIO, L.; LEPORE, M.; MASSELLA, L.; MOLINO, D.; PERUZZI, L.; EMMA, F.; FEDE, C.; TRIVELLI, A.; MARINGHINI, S.; MATERASSI, M.; MESSINA, G.; MONTINI, G.; MURER, L.; PECORARO, C.; PENNESI, M. The Italian Society for Pediatric Nephrology (SINePe) consensus document on the management of nephrotic syndrome in children: Part I - Diagnosis and treatment of the first episode and the first relapse. **Italian Journal of Pediatrics**, v.43, n.41, p.1-15, 2017.

RENDA, R.; AYDOĞ, Ö.; BÜBÜL, M.; ÇAKICI, E.K. Intracardiac and intracerebral thrombosis associated with methylenetetrahydrofolate reductase A1298C homozygote mutation in paediatric steroid-resistant nephrotic syndrome. **The South African Journal of Child Health**, v.10, n.4, p.233-236, 2016.

SÁNCHEZ-GARCÍA, C.; BAILÓN-ORTEGA, A.A.; ZALTZMAN-GIRSHEVICH, S. Tratamiento con estatinas en pacientes pediátricos con síndrome nefrótico resistente a esteroides. Reporte de dos casos. **Acta Pediátrica de México**, v.38, n.1, p.26-32, 2017.

TIWARI, S.; SETH, A. Nephrotic syndrome in children – a tale of 50 Years. **Indian Pediatrics**, v.53, December 15, p.1097-1098, 2016.

TOLEDO, L.A.K.; NOBLAT, A.C.B.; NASCIMENTO, H.F.; NOBLAT, L.A.C.B. Economic evaluation of human albumin use in patients with nephrotic syndrome in four Brazilian public hospitals: pharmacoeconomic study. **São Paulo Medical Journal**, v.135, n.2, p.92-99, 2017.