



Síndrome nefrótica: abordagem terapêutica com imunossupressores em crianças resistentes a corticoterapia

Khadyja Vythoria Wiebbling de Oliveira Fares¹; Gabriela Magosso Moreira²; Jessíca Reco Cruz³

Como Citar:

FARES, Khadyja Vythoria Wiebbling de Oliveira; MOREIRA, Gabriela Magosso; CRUZ, Jessíca Reco. Síndrome Nefrótica: abordagem terapêutica com imunossupressores em crianças resistentes a corticoterapia. Revista Sociedade Científica, vol.7, n. 1, p.2281-2296, 2024. <https://doi.org/10.61411/rsc202446317>

DOI: [10.61411/rsc202446317](https://doi.org/10.61411/rsc202446317)

Área do conhecimento: Ciências da Saúde.

Sub-área: Nefrologia Pediátrica

Palavras-chaves: Síndrome Nefrótica; Criança; Corticoesteróide.

Publicado: 13 de maio de 2024

Resumo

A síndrome nefrótica é caracterizada pela presença de: edema, hiperlipidemia, lipidúria, devido à hipoalbuminemia secundária a proteinúria maciça de caráter nefrótico. Identificar se o uso de imunossupressores agrega na resposta terapêutica de pacientes resistentes a corticoterapia. Estudo de revisão bibliográfica integrativa, que incluiu artigos buscados através das bases de dados, biblioteca virtual em saúde (BVS), pubmed, scielo e google acadêmico. Nas pesquisas a correlação do uso da terapia imunossupressora em relação a corticoterapia em indivíduos resistentes, apontaram menores recidivas e maior resposta terapêutica com os imunomoduladores, como o rituximabe. Sendo ele, uma alternativa razoável, assim como qualquer outro imunossupressor de acordo com a terapia planejada e individualizada. Apesar da boa relação entre as terapêuticas, se faz necessário a confecção de maiores estudos randomizados controlados para determinar, definitivamente o manejo de primeira escolha, diminuindo assim a dependência farmacológica e melhores resultados prognósticos.

Nephrotic Syndrome: therapeutic approach with immunosuppressants in children resistant to corticotherapy

Abstract

Nephrotic syndrome is characterized by the presence of: edema, hyperlipidemia, lipiduria, due to hypoalbuminemia secondary to massive nephrotic proteinuria. To

¹Centro universitário Maurício de Nassau – UNINASSAU, Cacoal - RO, Brasil. ✉

²Centro universitário Maurício de Nassau – UNINASSAU, Cacoal – RO, Brasil. ✉

³Enfermeira, docente do curso de medicina do centro universitário UNINASSAU instituição, Cacoal - RO, Brasil. ✉



identify whether the use of immunosuppressants adds to the therapeutic response of patients resistant to corticosteroid therapy. Integrative bibliographic review study, which included articles searched through databases, virtual health library (VHL), pubmed, scielo and google academic. In research, the correlation between the use of immunosuppressive therapy in relation to corticosteroid therapy in resistant individuals, showed lower relapses and a greater therapeutic response with immunomodulators, such as rituximab. It is a reasonable alternative, as well as any other immunosuppressant according to planned and individualized therapy. Despite the good relationship between therapies, it is necessary to carry out larger randomized controlled studies to definitively determine the first-choice management, thus reducing pharmacological dependence and better prognostic results.

Keywords: Nephrotic syndrome. Children. Corticosteroids.

1. **Introdução**

No século XIX, Marcello Malpighi, estudioso italiano, em 1666, descrevem-se os corpúsculos renais (glomérulos). Na sequência, em 1842, William Bowman, ilustrou a composição glomerular que ainda é utilizada. Nomeando-se as estruturas anatômicas glomérulo de Malpighi e cápsula de Bowman, respectivamente [20]. Por conseguinte, Richard Bright em 1827, demonstrou conclusivamente que a associação entre proteinúria e edema formava história clínica compatível para doença renal. Lançando mão da base de investigação para a maioria das doenças na nefrologia, e tornando assim a verificação da proteinúria parte regular da avaliação clínica do paciente com queixa positiva para patologias renais [1].

A síndrome nefrótica (SN) é caracterizada pela presença de: edema, hiperlipidemia, lipidúria, devido à hipoalbuminemia ($\leq 2,5\text{g/dl}$) secundária a proteinúria maciça ($\geq 50\text{ mg/kg/dia}$ ou $\geq 40\text{ mg// hora}$) de caráter nefrótico. Quanto às lesões histopatológicas SN na criança destaca-se a lesão histológica mínima (LHM) e



glomerulosclerose segmentar e focal (GESF) [4]. A incidência anual é estimada de 2-7 novos casos por 100.000 crianças, tendo uma prevalência de 16 em 100.000 crianças, desse modo torna-se a doença glomerular mais comum nessa população, antes dos 10 anos. O pico de apresentação ocorre aos 2 anos e a maioria geral da doença se manifesta antes dos 6 anos [14].

Sabe-se que a maioria dos pacientes pediátricos evoluem com o tratamento à base de corticosteroide, sendo eles denominados sensíveis. Tendo 80 — 90% deles um prognóstico favorável comparado aos resistentes [4]. Entretanto, de acordo com Trautmann et al. (2022), 70-80% dos pacientes sensíveis à corticoterapia terão pelo menos uma recaída durante acompanhamento e até 50% terão recaída frequentes, tornando dependentes de glicocorticoides. Deste modo, o esquema terapêutico necessitou da incorporação de tratamentos adjuvantes para o controle dos efeitos adversos e tentativa de controlar a remissão da doença.

Sendo assim, o uso dos imunossupressores ganhou espaço no manejo da patologia como terapia de segunda linha [3] [21]. Mostrando resultados em pacientes com recidivas frequentes e corticodependentes, tendo sua decisão para uso, dependente da rapidez da remissão induzida por corticoide e sua tolerância. Uma vez que estes indicam fatores prognósticos e avanço da doença. Sendo a dependência aos corticosteroides indicação clara para início da segunda linha de tratamento, a fim de, reduzir ou evitar os agravos de toxicidade aparentes ao uso do mesmo [10] [4].

Apesar do escasso número de estudos prospectivos controlados, devido tanto a raridade, quanto a história natural da doença ser variada, reconhece-se a indispensabilidade de discutir-se sobre a relevância do tratamento com imunossupressores em pacientes graves. Tendo em vista que, futuramente possa-se instigar, a análise das informações e recrutar novas formas de observação, que permita contemplar uma conduta eficaz, sem a grande taxa de dependência e ineficácia dos métodos atuais.



Portanto, o presente estudo tem por objetivos identificar se o uso de imunossupressores agrega a correção da hipoproteinemia nos pacientes em tratamento de síndrome nefrótica resistentes a corticoesteroides, além de comparar a existência de recidivas e dos sensíveis ao tratamento com corticoesteróide. Ademais, avalia-se a constante de recaídas no tratamento com corticoesteróide e analisar a eficácia da utilização dos imunossupressores, qualificando o nível de eficácia e segurança do rituximabe em crianças resistentes ao corticoesteróide através de uma revisão bibliográfica.

2. Metodologia

Foi realizado um estudo de revisão bibliográfica integrativa, que incluiu artigos buscados através das bases de dados, biblioteca virtual em saúde (BVS), pubmed, scielo e google acadêmico, com os seguintes descritores: síndrome nefrótica, criança e corticosteróide. Tratou-se de uma amostra com que a população foi composta exclusivamente pela literatura relacionada ao tema, sendo selecionados os artigos a partir da variável de interesse, totalizando 22 literaturas, dos quais após seleção criteriosa foram selecionadas 13 literaturas.

Foram considerados estudos de revisões sistemáticas, revisões de literatura, guidelines e metanálises que envolvem crianças com síndrome nefrótica resistentes ao tratamento, pesquisas que avaliaram a eficácia e segurança de imunossupressores como intervenção, estudos publicados nas línguas inglesa, portuguesa, espanhola e francesa, no período de 2018 a 2023. Exclui-se teses de doutorados, monografias, relatos de caso e literaturas que não abordavam especificamente o uso de imunossupressores, trabalhos com amostra mista de adultos e crianças e sem dados específicos para as crianças.

As informações pertinentes as pesquisas foram coletadas pelas autoras a partir de dados secundários, sendo que tanto a análise quanto a síntese dos dados extraídos foram realizados de forma descritiva, analisando crianças até 12 anos, ambos sexos, critérios



de resistência aos corticosteroides, tipos de imunossuppressores utilizados, dosagens e duração do tratamento.

O estudo buscou analisar o perfil em relação a resistência ao tratamento com corticosteroides e o uso de imunossuppressores, como intervenção de segunda linha de tratamento, em crianças com síndrome nefrótica, e a comparação entre a constante de recidivas e resistência considerando os efeitos adversos e manifestações encontradas no curso da doença. Ademais, realizou-se uma análise descritiva através da síntese da narrativa dos principais achados, destacando as tendências padrões observadas nos estudos incluídos de forma qualitativa, não tendo quaisquer problemas éticos.

3. **Desenvolvimento e discussão**

A partir desse estudo, constatou-se que a SN em crianças é uma glomerulopatia caracterizada pela presença da tríade clássica: hipoalbuminemia, edema e proteinúria, sendo a corticoterapia o tratamento inicial mais utilizado. No entanto, devido à alta incidência de reincidivas, efeitos adversos significativos bem como a resistência aos corticoides na abordagem terapêutica, estudos recentes têm discutido acerca de alternativas a esses desafios, como os imunossuppressores. Nesse contexto, os estudos multicêntricos [12] [18] [21] ratificaram a propedêutica inicial da síndrome nefrótica em crianças com uso de corticoides visto que atuam no aumento das citocinas anti-inflamatórias e na inibição das células T ocasionando efeitos sobre os podócitos que estabilizam e revertem o rearranjo da glomerulopatia, sendo possível a redução da perda de proteínas e restabelecimento da função renal.

Ademais, vale ressaltar que apesar da boa aceitabilidade do tratamento com corticosteroides, cerca de 57,5% dos pacientes pediátricos apresentam resistência ao uso de corticoides sendo necessário terapia de longo prazo bem como uso de imunossuppressores como alternativa. Entre os pacientes sensíveis aos esteroides, 70-80% terão pelo menos uma recaída durante o acompanhamento, e até 50% destes pacientes sofrerão recaídas frequentes. Diante disso, os estudos demonstram também



que o uso prolongado de corticoides pode desencadear na população pediátrica a supressão do eixo hipotálamo-hipófise resultando em um maior comprometimento cicatricial e resistência à insulina.

Ainda na análise, em consonância com os estudos [1] [2] [19] evidencia-se que a resistência aos corticoides é estabelecida quando não há resposta clínica após o tratamento convencional de 8 semanas, sendo resultado de alterações e mutações genéticas nos podócitos ou em outros genes ainda desconhecidos que impedem a funcionalidade dos corticosteroides desde o início da abordagem terapêutica. Sendo assim, os imunossupressores surgem como uma importante ferramenta para o tratamento de crianças com síndrome nefrótica resistente a corticoterapia, uma vez que essas drogas atuam modulando a resposta inflamatória, diminuindo as recidivas em até 80% dos casos e a toxicidade do efeito prolongado dos corticoides.

Outrossim, as alternativas terapêuticas se diferem de acordo com as características intrínsecas de cada paciente levando em consideração faixa etária, peso, comorbidades prévias, resposta ao tratamento e tolerabilidade a efeitos adversos. Desse modo, dentre as várias opções de imunossupressores, evidenciam-se os agentes alquilantes: ciclofosfamida e clorambucil. Essas drogas apresentam atividades citotóxicas de grande afinidade pelo DNA e pelas proteínas, bloqueando sua produção, impedindo a ação do DNA e a transcrição de RNA. No sistema hematopoiético, os linfócitos são suscetíveis aos seus efeitos, atuando no mecanismo de supressão.

Sob esse viés, as pesquisas recentes realizadas pelos trabalhos [7] [8] [16] apontaram os alquilantes como boas opções terapêuticas em crianças resistentes a terapia com corticoides devido a sua capacidade de induzir a remissão prolongada da doença em fases precoces de até 75% além de apresentar menos toxicidade quando comparados a corticoterapia. Haja vista, a toxicidade dos imunossupressores alquilantes foram 30% menores quando comparados a terapia de corticoides convencional e até 60% quando comparados ao uso prolongado de corticosteroides. No entanto, os estudos



não demonstraram níveis de remissão significativos com o uso de alquilantes em estágios avançados e graves da síndrome nefrótica. Sobretudo porque, a resposta terapêutica desses imunomoduladores diminui consideravelmente diante de danos teciduais e sistêmicos irreversíveis bem como a resposta do sistema imunológico pode estar tão fora de controle implicando em uma incapacidade dos imunossuppressores de suprimir completamente a atividade imunológica prejudicial.

Tendo em vista alcançar melhores resultados terapêuticos a fim de ampliar a decisão propedêutica em casos de crianças com resistência a abordagem inicial, outros imunossuppressores foram introduzidos no ciclo de tratamento alternativo pela facilidade na administração, sem a necessidade de monitoramento constante e menor toxicidade. Analisados pelos seguintes trabalhos [3] [18] [19] os imunomoduladores Inibidores da calcineurina, a ciclosporina e o tacrolimo atuam na inibição dos linfócitos T. Geralmente esses fármacos são administrados em associação com os corticoides, apresentando como efeito adverso um risco potencial de insuficiência renal a longo prazo, embora não se tenha um consenso sobre a duração do tratamento, devido ao risco de recaída com sua interrupção que pode chegar até 35% dos casos. Os estudos [7] [8] também evidenciam que os alquilantes apresentaram 30% mais eficácia em relação a prevenção de reincidivas após o tratamento quando comparados aos inibidores da calcineurina, a ciclosporina e o tacrolimo.

A pesquisa também analisou por meio dos estudos multicêntricos [5] [9] [11] a ação da rituximabe (RTX), um imunossupressor que foi originalmente desenvolvido para o tratamento de Linfoma Não Hodgkin, por ser um anticorpo monoclonal quimérico que tem como alvo as células B levando a sua ausência através da apoptose, por conseguinte, esse efeito gera citotoxicidade dependente de anticorpos e, uma possível interrupção e regulação positiva das células T reguladoras interagindo na membrana fosfolipídica dos podócitos. Ademais, pacientes em uso da rituximabe com resistência tardia aos corticoides demonstraram maior resposta ao tratamento e menor



incidência de reincidivas cerca de 40% dos casos quando comparados aos que desenvolveram resistência inicial. Dessa forma, o mecanismo de depressão das células B e T corroboram para a prevenção de recidivas da síndrome nefrótica em crianças resistentes ao tratamento com corticoides em fases mais tardias.

Além disso, segundo a análise dos estudos cerca de 50,4% dos pacientes com resposta refratária aos corticoides apresentaram melhorias clínicas após o tratamento com rituximabe com taxas de remissão de 43,9% em pacientes com resistência inicial e de 57,7% na resistência tardia aos esteroides. Dessa forma, nota-se que a capacidade da RTX de prevenir e retardar recaídas na população pediátrica se mostrou uma boa opção terapêutica, uma vez que pode ser utilizada de forma segura com uma dose bem tolerada. O ponto em comum encontrado nas pesquisas é a correlação do uso da terapia imunossupressora em relação a corticoterapia em indivíduos resistentes, que apontam menores reincidivas e maior resposta terapêutica dos imunomodulares como o RTX.

Vale ressaltar que as análises são feitas a partir de estudos multicêntricos retrospectivos, o que possibilita vários vieses, no entanto, a junção de todos os estudos já publicados, parece razoável a alternativa de usar o rituximabe e qualquer outro imunossupressor de acordo com a terapia planejada e individualizada nos casos de pacientes pediátricos com síndrome nefrótica resistentes a corticoterapia, até que mais análises prospectivos estejam disponíveis devido a carência de informações acerca da temática, sendo essa a limitação do presente estudo.

Quadro 1: Comparação entre os resultados apresentados por cada estudo analisado.

TÍTULO DOS ARTIGOS	AUTORES	TIPO DE ESTUDO E ANO	RESULTADOS
Update on the treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome	Federica Zotta, Marina Vivarelli e Francesco Emma	Revisão Sistemática 2021	Apesar da boa aceitabilidade do tratamento com corticosteroides, cerca de 57,5% dos pacientes pediátricos apresentam resistência ao uso de corticoides.
IPNA clinical practice recom-			Entre os pacientes sensíveis aos esteroides, 70-80% terão pelo menos uma



REVISTA SOCIEDADE CIENTÍFICA, VOLUME 7, NÚMERO 1, ANO 2024

mendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome	Agnes Trautmann et al.	Guidelines 2022	recaída durante o acompanhamento, e até 50% destes pacientes sofrerão recaídas frequentes. Sendo os imunossuppressores alternativas eficazes no tratamento.
Therapeutic trials in difficult to treat steroid sensitive nephrotic syndrome: challenges and future directions.	Ashlene M. Mckay, Rulan S. Parekhe Damien Noone	Revisão sistemática 2022	Os estudos alertam para a escassez de dados a longo prazo acerca das respostas terapêuticas com os imunossuppressores, no entanto, apontam esses fármacos como ferramentas importantes na resistência a corticoterapia.
Management of steroid-resistant nephrotic syndrome in children and adolescents	Kjell Tullus, Hazel Webb e Arvind Bagga	Revisão de Literatura 2018	Os imunossuppressores surgem como uma importante ferramenta para o tratamento de crianças com síndrome nefrótica resistente a corticoterapia, uma vez que essas drogas atuam modulando a resposta inflamatória, diminuindo as recidivas em até 80% dos casos e a toxicidade do efeito prolongado dos corticoides.
Síndrome Nefrótica em Crianças: Uma Revisão Histórica do Século XX	Marcelo Militão Abrantes et al.	Revisão de Literatura 2004	A síndrome nefrótica na infância apresentou um grande progresso no século XX. Porém, a etiologia ainda permanece indeterminada e o conhecimento acerca das características relacionadas com resposta ao tratamento e prognóstico ainda é escasso.
AGREEing on clinical practice guidelines for idiopathic steroid-sensitive nephrotic syndrome in children	Khalid Abdulaziz Alhasan et al.	Revisão Sistemática 2021	Evidencia-se que a resistência aos corticoides é resultado de alterações e mutações genéticas nos podócitos ou em outros genes ainda desconhecidos que impedem a funcionalidade dos corticosteroides desde o início da



			abordagem terapêutica.
Commentary on “Pediatric Idiopathic Steroid-sensitive Nephrotic Syndrome Diagnosis and Therapy - Short version of the updated German Best Practice Guideline (S2e)”	Rasmus Ehren et al.	Revisão Sistemática 2021	Os alquilantes como boas opções terapêuticas em crianças resistentes a terapia com corticoides devido a sua capacidade de induzir a remissão prolongada da doença em fases precoces além de apresentar menos toxicidade quando comparados a corticoterapia.
Efficacy and acceptability of immunosuppressive agents for pediatric frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome A network meta-analysis of randomized controlled trials	Liping Tan, Shaojun Li, Haiping Yang, Qing Zou, Junli Wan, e Qiu Li	Meta-análise 2018	O estudo evidenciou que inicialmente em crianças com síndrome nefrótica resistente a corticoterapia, os imunossuppressores alquilantes e a rituximabe podem ser medicamentos aceitáveis para tratamento nesses casos.
Pediatric Nephrotic Syndrome: Pharmacologic and Nutrition Management	Kayle J. Hampson, Morgan L. Gay e Molly E. Band	Revisão Sistemática 2021	Terapias poupadoras de esteroides, como agentes alquilantes e inibidores de calcineurina pode ser justificada em pacientes com recaídas frequentes ou doença refratária a esteroides.
Therapeutic challenges in the idiopathic nephrotic syndrome	Sandalio Durán Álvarez	Revisão Sistemática 2020	Os imunomoduladores Inibidores da Calcineurina, a Ciclosporina e o Tacrolimo constituem importantes alternativas na remissão da Síndrome nefrótica em até 35% dos pacientes resistentes a corticoterapia.
Rituximab therapy for refractory steroid-resistant nephrotic syndrome in children	Koichi Kamei, Kenji Ishikura, Mayumi Sako Shuichi Ito, Kandai Nozu e	Revisão Sistemática 2018	Segundo o estudo 50,4% dos pacientes com resposta refratária aos corticoides apresentaram melhorias clínicas após o tratamento com rituximabe. Ademais, as taxas de remissão em



	Kazumoto Iijima		pacientes com resistência inicial e tardia aos esteroides foram de 43,9 e 57,7%.
Rituximab in children with steroid sensitive nephrotic syndrome: in quest of the optimal regime	Eugene Yu-hin Chan e Kjell Tullus	Revisão Sistemática 2020	O rituximabe emergiu como uma terapia eficaz e importante em crianças com síndrome nefrótica complicada e frequentemente recidivante, para induzir a remissão da doença a longo prazo e evitar toxicidades de esteroides.
Rituximab in The Management of Pediatric Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome: A Systematic Review	Manel Jellouli, Rim Charfi, Bayen Maalej, Abdelmajid Mahfoud, Sameh Trabelsi e Tahar Gargah	Revisão Sistemática 2018	O rituximabe apresentou perfil satisfatório quanto à eficácia e segurança indicando ser uma terapia promissora com boa resposta inicial diante dos pacientes pediátricos com alteração da síndrome nefrótica.

Fonte: as autoras, 2024.

4. Considerações finais

Diante do exposto, conclui-se que apesar da boa aceitabilidade do tratamento inicial, boa parte das crianças ainda apresentam resistência ao uso dos corticoesteroides, fazendo com que a inclusão dos imunossuppressores se torne alternativa estabilizadora para o manejo dos casos, sendo ela individualizada para cada paciente. Estudos evidenciaram o uso dos agentes alquilantes que apresentam menor efeito de toxicidade quando comparados aos corticoides. Porém, não apresentam taxas significativas de remissão em estágios avançados. Deste modo, outros imunossuppressores foram introduzidos ao manejo, como, os inibidores da calcineuria, a ciclosporina e tacrolimo, entretanto não geraram o objetivo positivo esperado.

As pesquisas intensificaram os estudos na ação do rituximabe após entender que seu uso demonstrava maior resposta, devido seu efeito de ação direto na interrupção e ação positiva das células T reguladoras refletindo no tratamento e na menor incidência de recidivas, além de melhorar as respostas refratárias e resistência inicial. Desta forma,



torna-se o rituximabe uma boa opção terapêutica para prevenir e retardar as recaídas na população pediátrica, de forma segura com baixos níveis de toxicidade.

Entende-se que os estudos realizados apresentam uma boa relação entre a terapia que correlaciona a utilização de imunossupressores combinado a corticoterapia em pacientes resistentes, entretanto as análises ocorreram a partir de estudos multicêntricos retrospectivos permitindo a existência de vários vieses. Portanto, o desenvolvimento de maiores estudos randomizados controlados se faz necessário para determinar uma terapêutica definitiva, diminuindo assim a dependência farmacológica e melhores resultados prognósticos

5. Declaração de direitos

As autoras Khadyja Vthoria Wiebbelling de Oliveira Fres, Gabriela Magosso Moreira e Jessica Reco Cruz declaram ser detentores dos direitos autorais da presente obra, que o artigo não foi publicado anteriormente e que não está sendo considerado por outra(o) Revista/Journal. Declaram que as imagens e textos publicados são de responsabilidade das autoras, e não possuem direitos autorais reservados à terceiros. Textos e/ou imagens de terceiros são devidamente citados ou devidamente autorizados com concessão de direitos para publicação quando necessário. Declaram respeitar os direitos de terceiros e de Instituições públicas e privadas. Declaram não cometer plágio ou auto plágio e não ter considerado/gerado conteúdos falsos e que a obra é original e de responsabilidade dos autores.

6. Referências

1. ABRANTES, Marcelo Militão, et al. Síndrome Nefrótica em Crianças: Uma Revisão Histórica do Século XX. *Braz. J. Nephrol.*, v. 26, n. 3, p. 153-164, Sep. 2004. Acesso em: 27 ago. 2023.
2. ALHASAN, Khalid Abdulaziz, et al. AGREEing on clinical practice guidelines for idiopathic steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Systematic reviews*, v. 10, n. 1, 2021. Disponível em: <<https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-021-01666-w>>. Acesso em: 15 dez. 2023.



3. ÁLVAREZ, SANDALIO DURAN. Therapeutic challenges in the idiopathic nephrotic syndrome. *Revista Cubana de Pediatría*, v. 92, n. 4, p. 1–18, 2020. Disponível em: <<https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=102469>>. Acesso em: 16 set. 2023.
4. ANDRADE, O. V. B.; SILVA, A. O.; TOPOROVSKI, J. Síndrome Nefrótica Idiopática. In: BURNS, D. A. R. et al. (Org.). *Tratado de Pediatría: Sociedade Brasileira de Pediatría*. 4.ed. ed. Barueri, SP: Manole, 2017. Cap. 7, p. 1138-1146. V. 2. Acesso em: 27 ago. 2023.
5. CHAN, Eugene Yu-Hin; TULLUS, Kjell. Rituximab in children with steroid sensitive nephrotic syndrome: in quest of the optimal regimen. *Pediatric nephrology*, v. 36, n. 6, p. 1397–1405, 2020. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-020-04609-0>>. Acesso em: 15 dez. 2023.
6. DUMAS, Charlotte; COMBE, Christian; RIGOTHIER, Claire. Actualité sur les mécanismes physiopathologiques des syndromes néphrotiques idiopathiques: lésions glomérulaires minimas et hyalinose segmentaire et focale. *Néphrologie & Thérapeutique*, v. 14, n. 7, p. 501–506, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30150079/>>. Acesso em: 10 nov. 2023.
7. EHREN, Rasmus, et al. Commentary on “Pediatric Idiopathic Steroid-sensitive Nephrotic Syndrome Diagnosis and Therapy - Short version of the updated German Best Practice Guideline (S2e)”. *Pediatric Nephrology*, v. 36, n. 10, p. 2961–2966, 2021. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-021-05136-2>>. Acesso em: 20 nov. 2023.
8. HAMPSON, Kyle J; MORGAN, L. Gray; BAND, Molly E. Pediatric Nephrotic Syndrome: Pharmacologic and Nutrition Management. *Nutrition in Clinical*



- Practice, v. 36, n. 2, p. 331–343, 2021. Disponível em:
<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33469930/>>. Acesso em: 19 nov. 2023.
9. JELLOULI, Manel, et al. Rituximab in The Management of Pediatric Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome: A Systematic Review. *The Journal of Pediatrics*, v. 197, p. 191-197.e1, 2018. Disponível em:
<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29680473/>>. Acesso em: 20 nov. 2023.
10. JOHNSON, Richard J.; FEEHALLY, J.; FLOEGE, J. *NEFROLOGIA CLINICA: Abordagem Abrangente*. 5.ed. Rio de Janeiro, RJ: Elsevier, 2016. Acesso em: 09 set. 2023.
11. KAMEI, Koichi, et al. Rituximab therapy for refractory steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Pediatric Nephrology*, v. 35, n. 1, p. 17–24, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30564879/>>. Acesso em: 20 nov. 2023.
12. MCKAY, Ashlene M; PAREKH, Rulan S; NOONE, Damien. Therapeutic trials in difficult to treat steroid sensitive nephrotic syndrome: challenges and future directions. *Pediatric Nephrology*, v. 38, n. 1, p. 17–34, 2022. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-022-05520-6>>. Acesso em: 3 dez. 2023.
13. MELLO, Clara L.B, et al. Um aspecto fisiopatológico da síndrome nefrótica. *Cadernos da Medicina - UNIFESO*, v. 1, n. 1, 2018. Disponível em: <<https://revista.unifeso.edu.br/index.php/cadernosdemedicinaunifeso/article/view/954>>. Acesso em: 10 nov 2023.
14. Ministério da saúde secretaria de atenção à saúde a secretária de atenção à saúde -substituta e o secretário de ciência, tecnologia e insumos estratégicos. [s.l.: s.n., s.d.]. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticaspcdt/arquivos/2018>>



- pcdt_sindromenefroticaprimaria_criancasadolescentes.pdf>. Acesso em: 31 ago. 2023.
15. SHARMA, Kavita; MOGENSEN, Kris M; ROBINSON, Malcolm K. Pathophysiology of Critical Illness and Role of Nutrition. *Nutrition in Clinical Practice*, v. 34, n. 1, p. 12–22, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30580456/>>. Acesso em: 3 dez. 2023.
 16. TAN, Liping, et al. Efficacy and acceptability of immunosuppressive agents for pediatric frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome. *Medicine*, v. 98, n. 22, p. e15927–e15927, 2019. Disponível em: <https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2019/05310/efficacy_and_acceptability_of_immunosuppressive.89.aspx>. Acesso em: 3 dez. 2023.
 17. TORTORA, Gerard J.; DERRICKSON, B. *Principios de anatomia e fisiologia*. 14 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. Acesso em: 19 nov. 2023.
 18. TRAUTMANN, Agnes, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*, v. 38, n. 3, p. 877–919, 2022. Acesso em: 31 ago. 2023.
 19. TULLUS, Kjell; WEBB, Hazel; BAGGA, Arvind. Management of steroid-resistant nephrotic syndrome in children and adolescents. *The Lancet Child & Adolescent Health*, v. 2, n. 12, p. 880–890, 2018. Disponível em: <[https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642\(18\)30283-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642(18)30283-9/fulltext)>. Acesso em: 20 nov. 2023.
 20. TURNER, Neil. History of Nephrology. Blogspot.com. Disponível em: <<https://historyofnephrology.blogspot.com/?view=classic>>. Acesso em: 27 ago. 2023.
 21. ZOTTA, Federica; VIVARELLI, Marina; EMMA, Francesco. Update on the treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*, v. 37,



n. 2, p. 303–314, 2021. Disponível em:

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33665752/>>. Acesso em: 16 set. 2023.