

Síndrome Nefrótica recidivada por Covid 19 em escolar

Relapse Nephrotic syndrome due to Covid 19 in a schoolchild

DOI:10.34117/bjdv9n5-045

Recebimento dos originais: 04/04/2023

Aceitação para publicação: 05/05/2023

Michelle Figueiredo de Oliveira

Residente de Pediatria pelo Hospital Universitário Mário Palmério da
Universidade de Uberaba (UNIUBE)

Instituição: Hospital Universitário Mário Palmério da Universidade de
Uberaba (UNIUBE)

Endereço: Av. Nenê Sabino, 2477, Santos Dumont Uberaba, CEP: 38050-501

E-mail: michellefigueiredodeoliveira@hotmail.com

Kellen Cristina Kamimura Barbosa Silva

Especialista em Pediatria

Instituição: Universidade de Uberaba (UNIUBE)

Endereço: Av. Nenê Sabino, 2477 Santos Dumont Uberaba, CEP: 38050-501

E-mail: kellenkb@terra.com.br

RESUMO

A Síndrome Nefrótica (NS) idiopática em crianças é definida como hipoalbuminemia (albumina sérica $\leq 2,5$ g/dL) e proteinúria grave (≥ 40 mg/m²/h) ou relação proteína/creatinina > 2 mg/mg (ISHIMORI et al., 2021). Associada também a edema e hiperlipidemia (UWAEZUOKE, 2015). A incidência da SN é estimada de 2-3 em 100 000 crianças por ano (ALI, ALI, NAJIM; 2016). Recidiva é o aparecimento de novo episódio nefrótico após resposta parcial ou total ao tratamento, consideradas frequentes quando ocorrem 2 ou mais episódios em 6 meses de resposta inicial ou 4 ou mais episódios em qualquer período de 12 meses. (MANTAN, SINGH; 2019) As infecções virais podem desencadear recidivas de SN, sendo que na síndrome nefrótica sensíveis a corticóide a infecção de via aérea superior pode resultar em recidiva em mais de 50% dos casos (HARAMBAT, ALLARD, GODRON DUBRASQUET, 2021). As manifestações respiratórias são a apresentação predominante do Covid 19 entre os pacientes sintomáticos, entretanto manifestações incomuns em crianças podem ocorrer como a síndrome gastrointestinal. O envolvimento renal continua a sendo uma importante manifestação extra-pulmonar que tem impacto crítico no prognóstico e mortalidade nos casos de Covid 19. Este estudo teve como objetivo correlacionar à recidiva de síndrome nefrótica idiopática com a infecção por Covid 19.

Palavras-chave: COVID-19, Síndrome nefrótica, recidiva.

ABSTRACT

Idiopathic Nephrotic Syndrome (NS) in children is defined as hypoalbuminemia (serum albumin ≤ 2.5 g/dL) and severe proteinuria (≥ 40 mg/m²/h) or protein/creatinine ratio > 2 mg/mg (ISHIMORI et al., 2021). Also associated with edema and hyperlipidemia (UWAEZUOKE, 2015). The incidence of NS is estimated at 2-3 in 100,000 children per year (ALI, ALI, NAJIM; 2016). Relapse is the appearance of a new nephrotic episode

after partial or total response to treatment, considered frequent when there are 2 or more episodes in 6 months of initial response or 4 or more episodes in any period of 12 months. (MANTAN, SINGH; 2019) Viral infections can trigger NS relapses, and in steroid-sensitive nephrotic syndrome, upper airway infection can result in relapse in more than 50% of cases (HARAMBAT, ALLARD, GODRON DUBRASQUET, 2021). Respiratory manifestations are the predominant presentation of Covid 19 among symptomatic patients, however unusual manifestations in children can occur such as gastrointestinal syndrome. Renal involvement remains an important extra-pulmonary manifestation that has a critical impact on prognosis and mortality in cases of Covid 19. This study aimed to correlate the recurrence of idiopathic nephrotic syndrome with infection by Covid 19.

Keywords: COVID-19, Nephrotic syndrome, relapse.

1 INTRODUÇÃO

Segundo as diretrizes clínicas emitidas pela Sociedade Japonesa de Nefrologia Pediátrica, a Síndrome Nefrótica (NS) idiopática em crianças é definida como hipoalbuminemia (albumina sérica $\leq 2,5$ g/dL) e proteinúria grave (≥ 40 mg/m²/h) ou relação proteína/creatinina > 2 mg/mg (ISHIMORI et al., 2021). Associada também a edema e hiperlipidemia (UWAEZUOKE, 2015).

As hipóteses sobre a patogênese da SN evoluíram dos conceitos de “desregulação imunológica” relacionado a anormalidades de células T levando a uma resposta imune do tipo 1 e 2 com aumento da produção sistêmica de citocinas. E “permeabilidade glomerular aumentada” decorrente de um fator circulante sistêmico como fator de crescimento endotelial vascular, heparanase e hemopexina levando à permeabilidade glomerular as proteínas para o conceito de “podocitopatia” no qual agentes imunossupressores convencionais como glicocorticóides afetariam a estrutura e função dos podócitos (UWAEZUOKE, 2015).

Em crianças, a Síndrome nefrótica idiopática (SNI) se refere a aquela na ausência de doença sistêmica identificável. Os pacientes com SN podem ser definidos por sua resposta a terapia inicial empírica com esteróide, classificados em sensíveis (SNSC) ou resistentes ao corticóide (SNRC) (Kumar et al., 2019). O subtipo histológico nefropatia por lesão mínima (MCD) é o mais comum em crianças, sendo que mais de 90% desses casos conseguem remissão com corticóides orais correspondendo a síndrome nefrótica sensível a esteróides (SNSC). Já as crianças com subtipo glomeruloesclerose segmentar focal (GESF) tem uma pior resposta aos corticosteróides (UWAEZUOKE, 2015). A incidência da SN é estimada de 2-3 em 100 000 crianças por ano (ALI, ALI, NAJIM; 2016).

Recidiva é o aparecimento de novo episódio nefrótico após resposta parcial ou total ao tratamento, consideradas frequentes quando ocorrem 2 ou mais episódios em 6 meses de resposta inicial ou 4 ou mais episódios em qualquer período de 12 meses (MANTAN, SINGH; 2019). As infecções virais podem desencadear recidivas de SN, sendo na SNSC a infecção de via aérea superior pode resultar em recaídas em mais de 50% dos casos (HARAMBAT, ALLARD, GODRON DUBRASQUET, 2021). A relação entre o potencial do Covid 19 em desencadear recidivas e o aumento das suas taxas durante a pandemia ainda não foram completamente elucidados (HARAMBAT, ALLARD, GODRON DUBRASQUET, 2021). Outras infecções como itu, diarreia, peritonite e infecções de pele também foram associadas à recidiva (UWAEZUOKE, 2015).

As manifestações respiratórias são a apresentação predominante do Covid 19 entre os pacientes sintomáticos, entretanto manifestações incomuns em crianças podem ocorrer como a síndrome gastrointestinal (ALVARADO.,et al 2021). A probabilidade de se evoluir para condições graves é maior nas crianças que apresentam sintomas gastrointestinais (ALMEIDA., et al 2021). Além disso, o tropismo viral pode ocorrer não só pelos pulmões, mas também pelo rim (ALVARADO.,et al 2021). Sendo que o envolvimento renal continua a sendo uma importante manifestação extra- pulmonar que tem impacto crítico no prognóstico e mortalidade nos casos de Covid 19 (MITTAL, NADIG, SINGH , 2022). O dano renal está relacionado a efeitos citopáticos diretos do vírus, danos complexos imunológicos mediados e efeitos sistêmicos secundários no tecido renal (ALVARADO.,et al 2021). As crianças e adolescentes apresentam sintomas menos intensos e menor mortalidade por Covid 19 se comparado aos adultos (LIU., et al 2021).

Este estudo teve como objetivo correlacionar à recidiva de síndrome nefrótica idiopática com a infecção por Covid 19.

2 RELATO DO CASO

Escolar, 7 anos, sexo feminino. Com quadro de dor abdominal difusa, vômitos, diarreia e edema generalizado há 2 dias. Apresenta SN há 5 anos, encontra-se sem descompensação há 2 anos e atualmente faz uso de prednisolona 60mg/dia. Em acompanhamento com nefrologista pediátrico. Ao exame físico apresenta mucosas desidratadas, edema em pés, pernas e periorbitário, pressão arterial: 96x58mmHg (percentil 50). Restante do exame físico sem alterações. Exames laboratoriais:

hemoglobina: 19,2g/dL; hematócrito: 57,1%; Leucocitos totais: 13 630 μ L(4-73-1-0-15-7), plaquetas: 448.000; PCR: 36,5 mg\L.; albumina: 1,1g/dl; colesterol total: 771mg/dl; LDL > 399mg/dl; triglicerídeos: 466mg/dl; urina rotina: proteínas 4+; relação proteína/creatinina: 12,3mg/dl; Ureia: 37 mg\dl ; Creatinina: 0,6. Teste rápido de antígeno COVID-19: positivo. Foi mantido corticoterapia na dose de 60 mg\dia. Evoluiu bem e recebeu alta hospitalar em bom estado geral.

3 DISCUSSÃO

McDonald et al., refere que vírus respiratórios, como o vírus sincicial respiratório, vírus parainfluenza, vírus varicela zoster e adenovírus, estão associados à exacerbação e recidiva da SN em crianças (ISHIMORI et al., 2021). Sendo que a infecção do trato respiratório é o gatilho mais relevante para recidivas com prevalência média de 66,9%. (UWAEZUOKE, 2015). Concordando com esse estudo, em uma avaliação com crianças apresentando SN sensível a esteróides, os 45 pacientes avaliados apresentaram 64 episódios de infecções das quais do trato respiratório superior 45% foram as mais comuns, seguidas por peritonite 18,5% e diarreia em 12%. E houve remissão por meio do tratamento sintomático da infecção com\sem o uso de doses de prednisolona em 60% dos casos. Portanto foi concluído que a maioria das recidivas associadas à infecção pode ser controlada apenas com o tratamento da infecção subjacente ou mantendo a doses de esteróides já utilizada, sem necessidade de aumento da dose de forma a reduzir as doses cumulativas de esteróides (MANTAN, SINGH, 2019). Semelhante ao tratamento instituído no relato de caso.

Em contrapartida, um estudo avaliou que seria importante aumentar a dose de manutenção com esteróide que atuaria inibindo a produção de interleucina 6, com melhor controle de proteinúria quando SN concomitante a infecção viral por Covid 19. Portanto, a administração doses diárias de prednisolona durante infecções reduziria significativamente tanto as taxas de recidiva quanto a proporção de crianças com SN com recidivas frequentes. E foi descrito também associação da dose sistêmica baixa ou alta de corticosteróides, a uma menor mortalidade entre pacientes gravemente doentes com Covid 19. (ENYA., et al 2021).

Foi relatado na Ásia, em 2020, o primeiro caso pediátrico de recidiva de SN associada ao Covid 19 e que obteve melhora do quadro apenas com uso de prednisolona 2mg\kg\dia com remissão completa uma semana após iniciar tratamento com esteróides de dose completa (ENYA., et al 2021).

Houve um estudo que avaliou a suplementação de zinco como forma de reduzir as taxas de recidiva em pacientes com SNSC, sendo que indivíduos que receberam zinco apresentaram frequência 20% menos recidiva e 44,7% de remissão sustentada. Já os pacientes com recidivas frequentes tiveram redução de 28% nas taxas de recidiva e uma probabilidade significativamente maior de remissão sustentada (UWAEZUOKE, 2015).

Verificou-se que as recidivas desencadeadas por vírus podem estar ligadas à resposta não específica do hospedeiro a infecção (liberação de citocinas) em vez de resposta viral de antígeno ou anticorpo (UWAEZUOKE, 2015). Concordando com Ishimori et al., em crianças com SN, um estímulo imunogênico relacionado à infecção ou vacinação pode desencadear uma recidiva da SN causada pela ativação de células T em um processo agudo, corroborando ainda com Angeletti et al., 2021 que evidencia mecanismos patogênicos da síndrome nefrótica a uma desregulação do sistema imunológico, envolvendo células B e T. Isso também levanta a hipótese intrigante de que as vacinas, ao provocar uma resposta imune, promovem recidiva da doença. E embora a vacinação possa precipitar recidiva de síndrome nefrótica (SN) em crianças com SN idiopática, não há dados disponíveis sobre a atividade NS em relação a infecções por vírus influenza (gripe) e recidivas de SN após receber vacinas contra gripe inativadas (ISHIMORI et al., 2021).

Crianças com doença renal crônica têm maior risco de infecções graves por gripe do que crianças saudáveis. A administração da vacina contra gripe é eficaz na redução da prevalência de infecções por gripe e de casos graves (ISHIMORI et al., 2021). Pacientes pediátricos com SN podem ser protegidos contra infecção por gripe usando uma vacina contra gripe inativada, mesmo que estejam sendo tratados com glicocorticóides ou outros medicamentos imunossupressores. Comparando crianças vacinadas e não vacinadas, a taxa de infecção por gripe nas sem vacinação foi significativamente maior. Em conclusão, os resultados foram favoráveis da vacinação contra gripe, e pode ser recomendada para crianças com SN independentemente do uso de imunossupressores no momento da vacinação (ISHIMORI et al., 2021).

Vários estudos clínicos sugeriram clinicamente que a vacina contra a varicela, a vacina meningocócica C conjugada e a vacina contra o vírus da hepatite B pode desencadear recidivas de SN. No entanto, o fato de que a vacinação pode precipitar a recidiva da SN não é aplicável a todas as vacinas. A vacina pneumocócica conjugada 7-valente não demonstrou estar relacionada ao risco de recidiva da SN (ISHIMORI et al., 2021); tendo dados semelhantes também no estudo de Angeletti et al., 2021 e nas

diretrizes de melhoria dos resultados globais da doença renal de 2012 na quais também recomendam vacinas pneumocócicas, influenza anual inativadas, enquanto contraindicam vacinas vivas atenuadas (sarampo, caxumba, rubéola, varicela, rotavírus e febre amarela), especialmente em pacientes em uso de imunossupressores ou citotóxicos (ANGELETTI et al.,2021). No entanto, não há dados de estudos prospectivos disponíveis que testem o risco de recidiva da síndrome nefrótica após vacinas (ANGELETTI et al.,2021).

Além disso, como a vacina contra a gripe previne não só a infecção por gripe, mas também outras doenças infecciosas ela atua de forma a prevenir a recidiva da SN (ISHIMORI et al., 2021). Portanto, existem resultados favoráveis em relação à vacinação contra gripe e recidivas de SN, sendo a vacina recomendada para as crianças com SN (ISHIMORI et al., 2021). Além disso, o fato de que apenas uma minoria de pacientes realizou a vacinação contra gripe mostra que ainda existem preocupações sobre uma possível ligação com a recidiva da doença reforçando a importância de estudos com esse tema (ANGELETTI et al.,2021).

REFERÊNCIAS

- 1-MANTAN, M; SINGH, S Infection associated relapses in children with nephrotic syndrome: A short-term outcome study. **Saudi J Kidney Dis Transpl**, v.30, n.6, p. 1245-1253 , 2019.
- 2-ISHIMORI S, ANDO T, KIKUNAGA K, TERANO C, SATO M, KOMAKI F, HAMADA R, HAMASAKI Y, ARAKI Y, GOTOH Y, NAKANISHI K, NAKAZATO H, MATSUYAMA T, IJIMA K, YOSSHIKAWA N, ITO S, HONDA M, ISHIKURA K. Influenza virus vaccination in pediatric nephrotic syndrome significantly reduces rate of relapse and influenza virus infection as assessed in a nationwide survey. **Sci Rep**, v.11,n.1,p. 23305,2021.
- 3-UWAEZUOKE, SN. Steroid-sensitive nephrotic syndrome in children: triggers of relapse and evolving hypotheses on pathogenesis. **Ital J Pediatr**, v.41,n.19,p.1-6,2015.
- 4-KUMAR M, GHUNAWAT J, SAIKIA D, MANCHANDA V. Incidence and risk factors for major infections in hospitalized children with nephrotic syndrome. **J Bras Nefrol**, v.41, n.4, p. 526-533, 2019.
- 5-ALI SH, ALI AM, NAJIM AH. The predictive factors for relapses in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. **Saudi J Kidney Dis Transpl**, v.27,n.1,p.67-72,2016.
- 6-MANTAN M, SINGH S. Infection associated relapses in children with nephrotic syndrome: A short-term outcome study. **Saudi J Kidney Dis Transpl**, v.30,n.6,p.1245-1253,2019.
- 7-HARAMBAT J, ALLARD L, GODRON-DUBRASQUET A. Relapse rate of nephrotic syndrome in the time of COVID-19. **Pediatr Nephrol**, (v.36,n.1,p.211-212,2021).
- 8-ALVARADO A, FRANRANCESCHI G, RESPLANDOR E, SUMBA J, ORTA N. COVID-19 associated with onset nephrotic syndrome in a pediatric patient: coincidence or related conditions? **Pediatr Nephrol**, (v.36,n.1,p.205-207, 2021).
- 9-MITTAL A, NADIG P, SINGH K. Renal manifestations of COVID 19 in children. **J Family Med Prim Care**, v.11,n.6,p.2302-2310,2022.
- 10-ANGELETTI A, BRUSCHI M, BIANCHIN S, BONATO I, MONTOBBIO C, VERRINA E, LUGANI F, CRAVEDI P, GHIGGERI GM. Vaccines and Disease Relapses in Children with Nephrotic Syndrome. **Clin J Am Soc Nephrol**, v.16, n.6,p.937-938,2021.
- 11- ENYA T, MORIMOTO Y, OSHIMA R, MIYAZAKI K, MIYAZAWA T, OKADA M, SUGIMOTO K. Nephrotic syndrome relapse in a boy with COVID-19. **CEN Case Rep**. v.10, n.3, p. 431-434, 2021.
- 12- ALMEIDA , CHÁVARE,HALFELD, COSTA, PARIZZI, PRIMAVERA, ALBUQUERQUE, ROCHA, OLIVEIRA. Manifestações Clínicas do Covid 19 na

população pediátrica e neonatal. **Brazilian Journal of Health Review**. v.4, n.2, p. 4582-4591, 2021.

13- LIU, MELO, DINIZ, DIAS, COSTA, FARACE, SILVA, ANSCHAU, ARANHA, NASCIMENTO, DUANI, COSTA, RUSCHEL, NOGUEIRA, OLIVEIRA, POZZA, FRANCISCO, LAGE, RAMIRES, PEREIRA, REIS, CHATKIN, MARCOLINO. COVID-19 em crianças e adolescentes brasileiros: registro de 21 hospitais. **Brazilian Journal of Development**. v.7, n.9, p. 86464-86480, 2021.