

## Incidência e fatores de risco para infecções graves em crianças hospitalizadas com síndrome nefróticas

Incidence and risk factors for major infections in hospitalized children with nephrotic syndrome

### Autores

Manish Kumar<sup>1</sup>

Jaypalsing Ghunawat<sup>1</sup>

Diganta Saikia<sup>1</sup>

Vikas Manchanda<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Chacha Nehru Bal Chikitsalaya, Department of Pediatrics and Microbiology, New Delhi, Delhi, India.

### RESUMO

**Introdução:** Crianças com síndrome nefrótica apresentam maior risco de infecções devido ao próprio status da doença e ao uso de vários agentes imunossupressores. Em grande parte, as infecções desencadeiam recidivas que exigem hospitalização, com risco aumentado de morbidade e mortalidade. Este estudo teve como objetivo determinar a incidência, o espectro e os fatores de risco para infecções graves em crianças hospitalizadas com síndrome nefrótica. **Métodos:** Todas as crianças hospitalizadas consecutivamente entre 1 e 12 anos de idade com síndrome nefrótica foram incluídas no estudo. Crianças com nefrite aguda, síndrome nefrótica secundária, bem como aquelas admitidas para biópsia renal diagnóstica e infusão intravenosa de ciclofosfamida ou rituximabe foram excluídas. **Resultados:** Foram cadastradas 148 crianças com 162 internações. A incidência de infecções graves em crianças hospitalizadas com síndrome nefrótica foi de 43,8%. A peritonite foi a infecção mais comum (24%), seguida por pneumonia (18%), infecção do trato urinário (15%) e celulite (14%), contribuindo com dois terços das principais infecções. *Streptococcus pneumoniae* (n = 9) foi o organismo predominantemente isolado em crianças com peritonite e pneumonia. Na análise de regressão logística, a albumina sérica < 1,5gm / dL foi o único fator de risco independente para todas as infecções (OR 2,6; 95% CI, 1,2-6; p = 0,01), especialmente para peritonite (OR 29; IC95% 3-270, p = 0,003). Houve quatro mortes (2,5%) em nosso estudo, todas devido a sepse e falência de múltiplos órgãos. **Conclusões:** A infecção continua sendo uma importante causa de morbimortalidade em crianças com síndrome nefrótica. Como o *Pneumococo* foi a causa mais prevalente de infecção nessas crianças, deve-se atentar para a imunização pneumocócica em crianças com síndrome nefrótica.

**Palavras-chave:** Infecção; Peritonite; Síndrome Nefrótica.

### ABSTRACT

**Introduction:** Children with nephrotic syndrome are at increased risk of infections because of disease status itself and use of various immunosuppressive agents. In majority, infections trigger relapses requiring hospitalization with increased risk of morbidity and mortality. This study aimed to determine the incidence, spectrum, and risk factors for major infections in hospitalized children with nephrotic syndrome. **Methods:** All consecutive hospitalized children between 1–12 years of age with nephrotic syndrome were enrolled in the study. Children with acute nephritis, secondary nephrotic syndrome as well as those admitted for diagnostic renal biopsy and intravenous cyclophosphamide or rituximab infusion were excluded. **Results:** A total of 148 children with 162 admissions were enrolled. Incidence of major infections in hospitalized children with nephrotic syndrome was 43.8%. Peritonitis was the commonest infection (24%), followed by pneumonia (18%), urinary tract infection (15%), and cellulitis (14%), contributing with two thirds of major infections. *Streptococcus pneumoniae* (n = 9) was the predominant organism isolated in children with peritonitis and pneumonia. On logistic regression analysis, serum albumin < 1.5gm/dL was the only independent risk factor for all infections (OR 2.6; 95% CI, 1.2–6; p = 0.01), especially for peritonitis (OR 29; 95% CI, 3–270; p = 0.003). There were four deaths (2.5%) in our study, all due to sepsis and multiorgan failure. **Conclusions:** Infection remains an important cause of morbidity and mortality in children with nephrotic syndrome. As *Pneumococcus* was the most prevalent cause of infection in those children, attention should be paid to the pneumococcal immunization in children with nephrotic syndrome.

**Keywords:** Infection; Peritonitis; Nephrotic Syndrome.

Data de submissão: 02/01/2019.

Data de aprovação: 11/06/2019.

### Correspondência para:

Manish Kumar.

E-mail: manishkp75@yahoo.com.

DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2019-0001



## INTRODUÇÃO

A síndrome nefrótica (SN) é uma das doenças renais crônicas mais comuns em crianças, caracterizada por proteinúria seletiva, hipoalbuminemia, hiperlipidemia e edema. A maioria dos casos de SN não tem etiologia secundária e é denominada síndrome nefrótica idiopática (SNI). Com base na resposta à terapia, estes casos são ainda classificados como sensíveis a corticosteróides (SNSC) e síndrome nefrótica resistente a corticosteróides (SNRC). Mais de 50% dos casos de SNSC apresentam recaídas frequentes ou tornam-se dependentes de esteroides, exigindo ciclos repetidos de corticosteroides e outras drogas imunossupressoras como agentes poupadores de corticosteroides.<sup>1</sup> Os casos de SNRC, no outro extremo, apresentam risco adicional de insuficiência renal. Entre os importantes fatores de risco para infecção estão a perda urinária de imunoglobulinas e fatores alternativos da via do complemento B e I, presença de edema e tratamento com prednisolona e outros agentes citotóxicos.<sup>2</sup> Peritonite, pneumonia, infecção do trato urinário (ITU), celulite, meningite e tuberculose foram relatadas como infecções importantes nessas crianças.<sup>3-11</sup> Os dados são limitados sobre a incidência e os fatores de risco para infecções graves em crianças com SN do norte da Índia. Este estudo teve como objetivo estimar a incidência, padrão e fatores de risco para infecções graves em crianças hospitalizadas com SNI.

## MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo observacional prospectivo foi realizado em um hospital pediátrico de atendimento terciário em Délhi, de junho de 2014 a dezembro de 2015. Todas as crianças hospitalizadas consecutivamente entre 1 e 12 anos de idade com diagnóstico de SN foram rastreadas. A SN e as complicações associadas foram definidas de acordo com as diretrizes do Grupo de Nefrologia Pediátrica Indiana.<sup>12</sup> As crianças com SN foram internadas na presença de uma ou mais das seguintes condições: anasarca, suspeita de infecções maiores ou hipovolemia. Infecções principais foram definidas como aquelas com infecções disseminadas ou profundas requerendo hospitalizações e tratamento com antibióticos parenterais, e foram as seguintes: peritonite, pneumonia, celulite, meningite, pirexia inexplicável e diarreia infecciosa.<sup>12</sup> As crianças foram submetidas a hemograma completo, testes de função hepática e renal, perfil lipídico e exame microscópico

de urina de rotina. Citologia ascítica e do líquido cefalorraquidiano, bioquímica e cultura foram realizadas em crianças com suspeita de peritonite e meningite, respectivamente. A radiografia de tórax e a cultura de sangue e urina foram realizadas como e quando necessário. Os critérios de exclusão foram: características de nefrite, SN secundária, bem como aquelas admitidas para biópsia renal diagnóstica e terapia de infusão (ciclofosfamida ou rituximabe). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Institucional.

Com base em estudos anteriores,<sup>6-8</sup> a incidência média de infecções graves em crianças com SN foi presumida em 35%. O tamanho da amostra foi calculado pela fórmula  $4p(1-p)/d^2$ , onde  $p$  é a prevalência de infecções maiores e  $d$  é a precisão. Um tamanho amostral de 91 crianças foi calculado com intervalo de confiança de 95% e precisão de 7% ( $d$ ). Presumindo uma perda de 10% no seguimento, planejamos incluir um mínimo de 100 crianças.

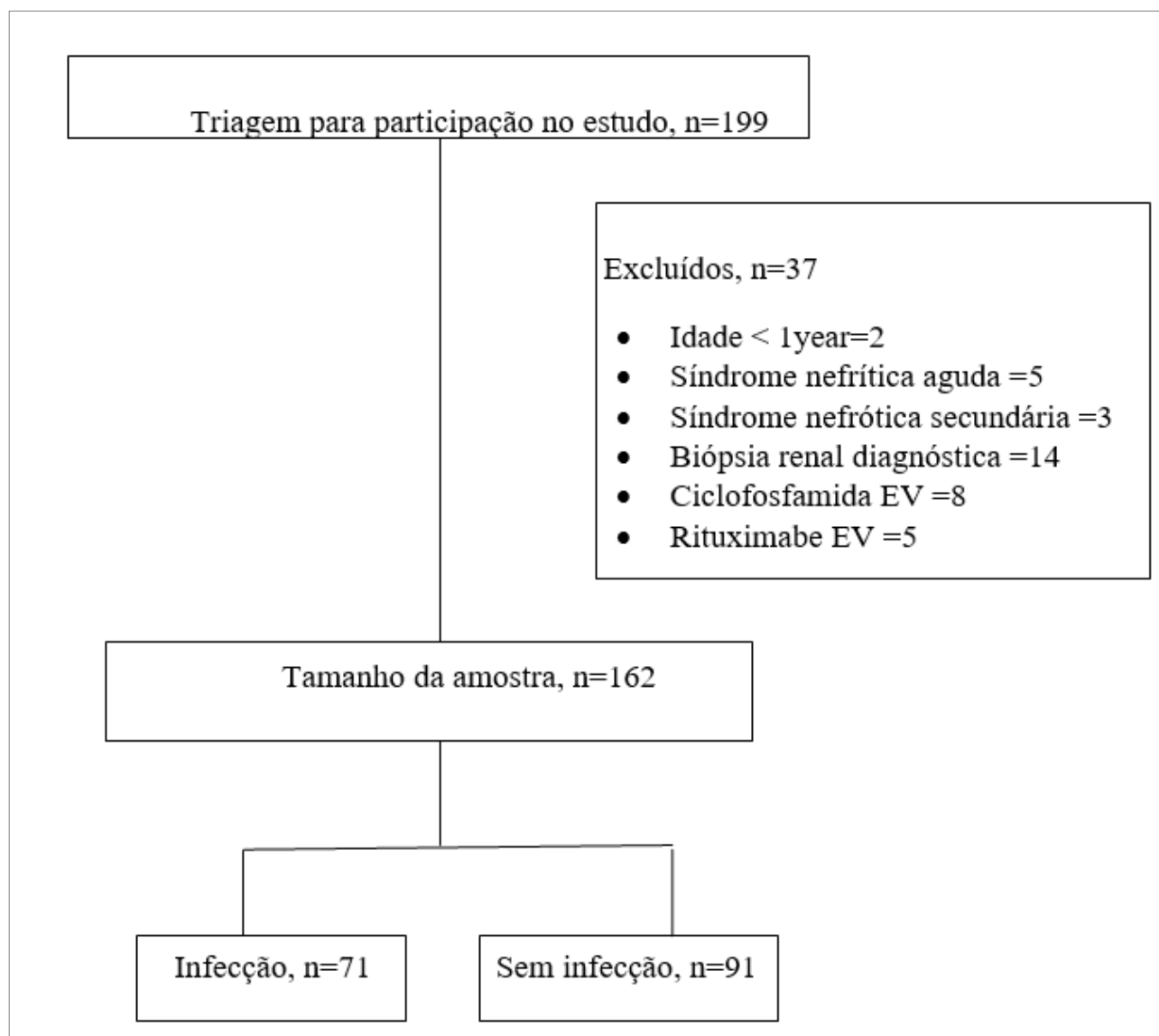
Os dados foram analisados utilizando o SPSS versão 23. A incidência de infecções graves foi medida como uma proporção de crianças diagnosticadas com infecções graves em episódios totais de hospitalizações com SN. O teste-t para amostras independentes e o teste qui quadrado ou exato de Fischer foram usados para testar a significância da diferença entre duas médias e proporções, respectivamente. O teste U de Mann-Whitney foi usado para avaliar a significância da diferença entre duas medianas, onde os dados foram distorcidos. Os fatores de risco para infecções foram analisados por análise de regressão logística.

## RESULTADOS

Um total de 199 episódios de internações com diagnóstico de SN foram rastreados e 37 foram excluídos. Finalmente, foram incluídas 148 crianças com 162 episódios de hospitalizações (Figura 1). As características basais da população estudada estão apresentadas na Tabela 1. As indicações para internação foram anasarca isolada ( $n = 81$ ), anasarca com suspeita de infecção ( $n = 59$ ), suspeita de infecção sem anasarca ( $n = 12$ ), hipovolemia ( $n = 7$ ), tetania ( $n = 2$ ) e encefalopatia hipertensiva ( $n = 1$ ). Nenhuma das crianças recebeu vacina antipneumocócica no passado. Houve um total de 4 (2,5%) mortes, todas as crianças com infecções graves.

As características demográficas, clínicas e laboratoriais iniciais das crianças admitidas com e sem infecções estão mostradas na Tabela 2. Idade, gênero,

Figura 1. Fluxograma do estudo.



duração da SN, estado de remissão, tipo de SN, tratamento imunossupressor e parâmetros bioquímicos não foram significativamente diferentes entre os dois grupos. A duração do internamento em crianças com infecção foi significativamente maior em comparação com crianças sem infecção (12 versus 8 dias,  $p < 0,001$ ).

Houve 71 episódios de infecções graves em 162 internações, representando 43,8% de incidência de infecções graves em crianças hospitalizadas com SN. De 71 episódios de infecções graves, peritonite bacteriana ( $n = 17$ , 24%), pneumonia ( $n = 13$ , 18%), infecção do trato urinário ( $n = 11$ , 15%) e celulite ( $n = 10$ , 14% representaram a maioria (71%), seguidos de diarreia aguda ( $n = 4$ ), hepatite viral aguda ( $n = 4$ ), tuberculose ( $n = 3$ ), febre tifoide ( $n = 3$ ), sarampo, varicela, malária e seps

( $n = 1$  cada). *Streptococcus pneumoniae* foi o organismo predominante isolado de sangue e líquido ascítico ( $n = 9$ , 8 no sangue e um no líquido ascítico). *E. coli* foi o organismo mais comum isolado da urina ( $n = 7$ ), seguido por *Enterococcus faecium* ( $n = 2$ ), *Klebsiella* ( $n = 1$ ) e *Proteus* ( $n = 1$ ). *Nocardia* e *Cryptococcus neoformans* foram isolados do líquido pleural e cefalorraquidiano, respectivamente, de uma criança cada (Tabela 3).

Na análise de regressão logística, a albumina sérica  $< 1,5$  mg/dL foi encontrada como o único fator de risco para infecções graves (OR 2,6; 95% CI, 1,2-6;  $p = 0,01$ ), bem como peritonite (OR 29; IC 95% 3-270,  $p = 0,003$ ). Idade, gênero, duração da doença, tipos de SN, terapia imunossupressora e colesterol sérico elevado não foram associados a risco aumentado de infecções maiores e peritonite (Tabela 4).

**TABELA 1.** CARACTERÍSTICAS BASAIS DA POPULAÇÃO DO ESTUDO

Parâmetros	(n = 162)
Idade em anos, médias e DP	5,3 ± 3,0
Idade em anos, mediana (IIQ)	4,5 (3-8)
Idade de início da doença (anos)	3,5 ± 2,3
Duração da síndrome nefrótica (anos), mediana, IIQ	1 (0-2,5)
Masculino, n (%)	86 (53%)
Tipo de SN, n (%)	
Episódio inicial	49 (30,2)
SNRI	33 (20,4)
SNRF/ SNDC	50 (31)
SNRC	30 (18,5)
Estado da remissão	
Remissão	11 (7)
Recidiva	102 (63)
Episódio inicial	49 (30)
Tratamento recebido	
Sem tratamento	36 (22,2)
Somente prednisolona	88 (54,3)
Prednisolona com Levamisol	6 (3,7)
Prednisolona com ciclosporina	15 (9,3)
Prednisolona com ciclofosfamida	12 (7,4)
Prednisolona com MMF	3 (1,9)
Rituximabe	2 (1,2)
Peso (Kg)	18,8 ± 9,1
Altura (cm)	104 ± 20
Hb (g/dL)	11,5 ± 2,1
Creatinina sérica (mg/dL)	0,58 ± 0,3
Albumina sérica (g/dL)	1,5 ± 0,5
Colesterol sérico (mg/dL)	473 ± 151
Tipos de infecções, n (% do número total de infecções)	
Peritonite	17 (24,2)
Pneumonia	13 (18,5)
ITU	11(15,7)
Celulite	10 (14,2)
Diarréia aguda	4 (5,7)
Tifoide	3 (4,3)
Hepatite	4 (5,7)
Tuberculose	2 (2,8)
Meningite	2 (2,8)
Varicela	1 (1,4)
Sarampo	1 (1,4)
Malária	1 (1,4)
Sepse	2 (2,8)
Óbito, n (%)	4 (2,5)
Duração da hospitalização (dias)	10 ± 6,8

IIQ: intervalo interquartil; SN: síndrome nefrótica; SNRI: Síndrome nefrótica de recidiva infrequente; SNRF: Síndrome nefrótica de recidiva frequente; SNDC: síndrome nefrótica dependente de corticosteroide; SNRC: síndrome nefrótica resistente a corticosteroide; MMF: micofenolato mofetil; ITU: infecção do trato urinário.

**TABELA 2.** CARACTERÍSTICAS BASAIS CLÍNICAS E HEMATOLÓGICAS EM CRIANÇAS NEFRÓTICAS COM E SEM

Idade (anos)	Infeção (n = 71)	Sem infeção (n = 91)	Valor de p; RR, 95% IC
Idade do início da doença (anos)	5,4 ± 3,1	5,2 ± 2,9	0,67
Duração da síndrome nefrótica (anos), mediana IIQ	3,4 ± 2,2	3,6 ± 2,3	
Masculino, n (%)	1 (0,5-3)	0,8 (0-2)	0,46
Tipo de SN, n (%)	38 (53%)	48 (53%)	
Episódio inicial			0,49
SNRI	17 (24)	32 (35)	
SNRF/SNDC	16 (23)	17 (19)	
SNRC	23 (32)	27 (30)	
Estado de remissão	15 (21)	15 (16)	
Remissão			0,30
Recidiva	6 (9)	5 (6)	
Episódio inicial	48 (67)	54 (59)	
Tratamento recebido	17 (24)	32 (35)	
Sem tratamento			0,09
Prednisolona apenas	13 (19)	23 (24)	
Prednisolona com Levamisol	41 (57)	47 (52)	
Prednisolona com ciclosporina	0 (0)	6 (6,6)	
Prednisolona com ciclofosfamida	9 (13)	5 (5,5)	
Prednisolona com MMF	6 (9)	6 (6,6)	
Rituximabe	1 (2)	2 (2,2)	
Peso (Kg)	1 (2)	2 (2,2)	
Altura (cm)	19,1 ± 9,4	18,6 ± 9	0,79
Hb (mg/dL)	103,6 ± 20	104 ± 20	0,84
Hb (mg/dL)	11,6 ± 2,2	11,5 ± 2	0,66
S. Creatinine (mg/dL)	0,5 ± 0,3	0,6 ± 0,3	0,23
S. Albumin (g/dL)	1,5 ± 0,5	1,6 ± 0,5	0,28
S. Cholesterol (mg/dL)	447 ± 145	488 ± 133	0,06
Death, n (%)	4 (5,6)	0	0,03*; 2,4 (1,9-2,8)
Duration of hospital stay (days)	12 ± 8	8 ± 5	0,001*

RR: risco relativo; IIQ: intervalo interquartil; SN: síndrome nefrótica; SNRI: síndrome nefrótica de recidiva infrequente; SNRF: síndrome nefrótica de recidiva frequente; SNDC: síndrome nefrótica dependente de corticosteroide; SNRC: síndrome nefrótica resistente a corticosteroide; MMF: micofenolato mofetil. \* p valor significativo.

**TABELA 3.** PADRÃO DE CRESCIMENTO DE MICROORGANISMOS EM IMPORTANTES INFEÇÕES EM CRIANÇAS COM SÍNDROME NEFRÓTICA

Sítio da cultura	Amostras triadas	Amostra positiva para crescimento, n (%)	Organismo identificado, n (%)
Sangue	148	12 (8)	Streptococcus pneumoniae: 8 (66)
			Salmonella typhi: 3 (25)
			Pseudomonas: 1(9)
Urina	85	11 (13)	E. coli: 7 (64)
			Enterococcus fecium: 2 (18)
			Klebsiella: 1 (9)
			Proteus: 1 (9)
Líquido ascítico	34	1 (3)	Streptococcus pneumoniae, 1 (9)
Líquido pleural	1	1	Nocardia, 1 (9)
LCR	2	1	Cryptococcus Neoformans, 1 (9)

LCR- líquido cefalorraquidiano

**TABELA 4.** FATORES DE RISCO PARA IMPORTANTES INFECÇÕES E PERITONITE EM CRIANÇAS COM SÍNDROME NEFRÓTICA

Fatores de risco para infecção			
Parâmetros	Odds Ratio (OR)	95% IC	Valor de <i>p</i>
Masculino	1,3	0,6-3	0,45
Idade	1	0,8-1,3	0,58
Duração da doença	1	0,8-1,2	0,78
Albumina sérica < 1.5 mg/dL	2,6	1,2-6	0,01*
Colesterol sérico > 500 mg/dL	0,6	0,2-1,3	0,22
Plaquetas > 500 cels/mm <sup>3</sup>	0,8	0,4-1,8	0,66
SNRF/SNDC	4,5	0,8-26	0,09
SNRI	5	0,8-32	0,08
SNRC	6,6	0,9-46	0,06
Tratamento imunossupressor	0,3	0,05-2	0,22
Fatores de risco para peritonite			
Parâmetros	Odds Ratio (OR)	95% IC	Valor de <i>p</i>
Masculino	2,8	0,7-10,3	0,10
Idade	0,9	0,7-1,2	0,80
Duração da doença	1,2	0,9-1,8	0,18
Albumina sérica < 1.5 mg/dL	29	3-270	0,003*
Colesterol sérico > 500 mg/dL	0,2	0,05-1,2	0,08
Plaquetas > 500 cels/mm <sup>3</sup>	2,1	0,6-8,3	0,25
SNRF/SNDC	1,5	0,2-19	0,74
SNRI	3,1	0,2-42	0,38
SNRC	11,1	0,8-157	0,07
Terapia imunossupressora	1,8	0,08-40	0,71

SNRI: síndrome nefrótica de recidiva infrequente; SNRF: síndrome nefrótica de recidiva frequente; SNDC: síndrome nefrótica dependente de corticosteroide; SNRC: síndrome nefrótica resistente a corticosteroide; MMF: micofenolato mofetil. \* *p* valor significativo, IC: Intervalo de confiança.

## DISCUSSÃO

Em nosso estudo, a incidência de infecções graves em crianças hospitalizadas com SN foi de 43,8%, sendo a peritonite a infecção mais comum, seguida por pneumonia e ITU. O nível sérico de albumina menor que 1,5 mg/dL foi o único fator de risco independente para infecções graves, incluindo peritonite. A duração da internação hospitalar foi significativamente maior nas crianças com infecções em comparação com as sem infecção. Houve quatro mortes (2,5%) em nosso estudo, todas devido a sepse com falência de múltiplos órgãos.

As principais infecções em crianças com SN têm sido relatadas em diferentes partes da Índia e países vizinhos, com incidência variando de 20 a 38%.<sup>3-8</sup> A incidência relativamente maior de infecção em nossa população de estudo pode ser explicada por viés de referência e alto índice de suspeita clínica de infecções nessas crianças. Em contraste, estudos em que infecções menores também foram incluídas<sup>9-15</sup>, como infecções do trato respiratório superior, relataram incidência muito alta de infecção variando de 76% a 84%.

A peritonite (24%) foi a infecção mais comum em nosso estudo, semelhante a estudos de outras partes do país.<sup>4-8</sup> Estudos mostraram incidência de peritonite em SN na infância variando de 2,6 a 26%.<sup>7-9,13</sup> Diferentemente do nosso estudo, onde o *Streptococcus pneumoniae* foi o único organismo isolado de crianças com peritonite, Senguttuvan et al.<sup>7</sup> encontraram *E. coli* e *Klebsiella* como organismos predominantes na peritonite. Nenhuma das crianças do nosso estudo foi imunizada com a vacina antipneumocócica. Como a vacina antipneumocócica não está incluída em nosso calendário nacional de imunização, a maioria das crianças que chegam a hospitais públicos está em risco de doenças pneumocócicas invasivas. No entanto, as diretrizes revisadas sobre o manejo de SN do Grupo Indiano de Nefrologia Pediátrica sugerem que todas as crianças com SN devem receber vacinação contra infecções pneumocócicas.<sup>12</sup>

Em nosso estudo, a ITU foi a 3ª infecção mais comum, compreendendo 15% de todas as principais infecções. Em contraste, estudos sobre infecções em SN



de duas partes diferentes da Índia relataram ITU como a infecção mais comum, com incidência variando de 13,7 a 46%.<sup>3,7</sup> Em outro estudo da Arábia Saudita, a ITU foi a infecção mais comum, sendo responsável por 25% do total de infecções.<sup>14</sup> Em uma das maiores análises retrospectivas em crianças com SN para determinar a incidência de ITU, 15% das crianças apresentaram ITU, sendo mais de 50% assintomáticas e diagnosticadas como parte das investigações de triagem para recidiva e ausência de resposta.<sup>15</sup> Isso ressalta a importância da triagem de ITU em todas as crianças com SN com recidiva ou sem resposta aos corticosteroides, pois os sintomas podem ser mascarados devido à ação anti-inflamatória desses últimos.

Poucos estudos avaliaram fatores de risco para infecções graves em crianças com SN. Em concordância com a literatura, encontramos hipoalbuminemia como um risco para peritonite em nosso estudo.<sup>2,3,13</sup> A gravidade da hipoalbuminemia serve como um marcador de perda urinária de imunoglobulinas e fatores complementares necessários para a opsonização, fagocitose e defesa do hospedeiro. Não encontramos a hipercolesterolemia como um fator de risco para infecção, em contraste com um estudo do sul da Índia,<sup>8</sup> onde o colesterol sérico > 400 mg/dL foi considerado um fator de risco independente para peritonite. Em contraste com estudos anteriores,<sup>3,8,11</sup> não observamos um risco maior de infecção em crianças que sofrem de tipos mais graves de SN em comparação aos episódios iniciais. Senguttuvan et al,<sup>7</sup> mostraram maior risco de infecção em crianças que receberam uma combinação de prednisolona e ciclofosfamida. No entanto, não encontramos risco aumentado de infecção em crianças recebendo prednisolona isoladamente ou em combinação com qualquer outro agente imunossupressor em comparação a nenhum tratamento, confirmando que essas crianças permanecem em estado de imunossupressão e aumento do risco de infecção, independentemente da terapia imunossupressora.

Em nosso estudo, quatro crianças (2,5%) morreram de sepse com falência de múltiplos órgãos. O Estudo Internacional da Doença Renal na Criança (ISKDC) acompanhou quase 389 crianças com doença de alteração mínima por 5-10 anos e relatou dez mortes, das quais seis foram devidas a infecção.<sup>16</sup> Em contraste, Srivastava et al.<sup>4</sup> relataram taxa de mortalidade de 13% das crianças morrendo de infecção, principalmente dentro de 24 horas de internação, indicando a natureza fulminante de infecções associadas à SN. O

menor número de óbitos em nosso estudo pode ser explicado pela apresentação precoce, alto índice de suspeita de infecções e pronta instituição do tratamento.

Para concluir, as infecções são comuns em crianças hospitalizadas com SN, resultando em morbidade e mortalidade significativas. A hipoalbuminemia foi um fator de risco independente para infecções importantes, incluindo peritonite. Como o pneumococo foi a causa mais prevalente de infecções em nossa população de estudo, deve-se atentar para a imunização pneumocócica em crianças com SN. Essas crianças devem receber doses recomendadas de vacina conjugada contra o pneumococo (PCV-13), seguidas pela vacina pneumocócica polisacarídica (PPSV-23) no início do curso da doença.<sup>17</sup>

As limitações do nosso estudo incluem não medir a imunoglobulina sérica, bem como os níveis de complemento. Nosso estudo não teve poder adequado para avaliar os fatores de risco para infecção. Estudos adequados com maior tamanho de amostra são necessários para avaliar os fatores de risco para infecções graves e peritonite em crianças nefróticas.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

MK e DS conceituaram o estudo. JG inscreveu os pacientes, coletou os dados e esteve envolvido no manejo dos pacientes. MK preparou o esboço inicial e realizou a análise e interpretação dos dados. MK, DS e VM revisaram o manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito. MK atuará como responsável pelo manuscrito.

## CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não terem conflito de interesses relacionado à publicação deste manuscrito.

## REFERENCES

- Noone DG, Iijima K, Parekh R. Idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet*. 2018 Jul 7;392(10141):61-74.
- Hingorani SR, Weiss NS, Watkins SL. Predictors of peritonitis in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2002 Aug;17(8):678-82.
- Gulati S, Kher V, Gupta A, Arora P, Rai PK, Sharma RK. Spectrum of infections in Indian children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1995 Aug; 9(4):431-4.
- Srivastava RN, Moudgil A, Khurana O. Serious infections and mortality in nephrotic syndrome. *Indian Pediatr*. 1987 Dec;24(12):1077-80.
- Wei CC, Yu IW, Lin HW, Tsai AC. Occurrence of infection among children with nephrotic syndrome during hospitalizations. *Nephrology (Carlton)*. 2012 Nov;17(8):681-8.
- Krishnan C, Rajesh TV, Shashidhara HJ, Jayakrishnan MP, Geeta MG. Major infections in children with nephrotic syndrome. *Int J Contemp Pediatr*. 2017 Mar/Apr;4(2):346-50.

7. Senguttuvan P, Ravanan K, Prabhu N, Tamilarasi V. Infections encountered in childhood nephrotics in a pediatric renal unit. *Indian J Nephrol.* 2004;14:85-8.
8. Ajayan P, Krishnamurthy S, Biswal N, Mandal J. Clinical spectrum and predictive risk factors of major infections in hospitalized children with nephrotic syndrome. *Indian Pediatr.* 2013 Aug;50(8):779-81.
9. Alwadhi RK, Matthew JL, Rath B. Clinical profile of children with nephrotic syndrome not on glucocorticoid therapy, but presenting with infection. *J Paediatr Child Health.* 2004 Jan/Feb;40(1-2):28-32.
10. Moorani KN, Raj M. Spectrum of infections in children with newly diagnosed primary nephrotic syndrome. *Pak J Med Res.* 2012 Jan/Mar;51(1):10-14.
11. Sinha A, Hari P, Sharma PK, Gulati A, Kalaivani M, Mantan M, et al. Disease course in steroid sensitive nephrotic syndrome. *Indian Pediatr.* 2012 Nov;49(11):881-7.
12. Indian Pediatric Nephrology Group, Indian Academy of Pediatrics, et al. Management of steroid sensitive nephrotic syndrome: revised guidelines. *Indian Pediatr.* 2008 Mar;45(3):203-14.
13. Uncu N, Bülbül M, Yildiz N, Noyan A, Koşan C, Kavukçu S, et al. Primary peritonitis in children with nephrotic syndrome: results of a 5-year multicenter study. *Eur J Pediatr.* 2010 Jan;169(1):73-6.
14. Alfakeekh K, Azar M, Sowailmi BA, Alsulaiman S, Makedob SA, Omair A, et al. Immunosuppressive burden and risk factors of infection in primary childhood nephrotic syndrome. *J Infect Public Health.* 2018 Jan/Fev;12(1):90-94.
15. Narain U, Gupta A. Urinary Tract Infection in Children With Nephrotic Syndrome. *Pediatr Infect Dis J.* 2018 Feb;37(2):144-146.
16. International Study of Kidney Disease in Children. Minimal change nephrotic syndrome in children, deaths occurring during the first 5 to 15 years' observation. *Pediatrics.* 1984 Apr;73(4):497-501.
17. Nuorti JP, Whitney CG, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of pneumococcal disease among infants and children - use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2010 Dec;59(RR-11):1-18.