

2067

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
CURSO DE MEDICINA

ASPECTOS CLÍNICOS E TERAPÊUTICOS DA
SÍNDROME NEFRÓTICA NA INFÂNCIA

FLORIANÓPOLIS, JULHO DE 1985

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
CURSO DE MEDICINA

*Alípio
Nota - 10*



ASPECTOS CLÍNICOS E TERAPÊUTICOS DA
SÍNDROME NEFRÓTICA NA INFÂNCIA

* ALÍPIO STAHELIN

* JORGE YUKIYOSHI MURATA

(*) DOUTORANDOS DO CURSO DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

FLORIANÓPOLIS, JULHO DE 1985

Agradecimentos:

*Ao Prof.Dr.Newton Djalma do Valle Pereira pelo auxílio, colaboração e orientação que tornaram possível a realização deste trabalho.

*Aos funcionários do Serviço e Arquivo Médico e Estatística do Hospital Infantil Joana de Gusmão, pela valiosa atenção e colaboração.

S U M Á R I O

RESUMO.	05
ABSTRACT	06
INTRODUÇÃO.	07
CASUÍSTICA E MÉTODO	09
RESULTADO	11
DISCUSSÃO	18
CONCLUSÕES.	21
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	22

R E S U M O

Os autores analisam os aspectos clínicos, laboratoriais e o resultado do tratamento em 16 crianças portadoras de síndrome nefrótica, internadas no Hospital Infantil Joana de Gusmão, no período de janeiro de 1983 a dezembro de 1984, sendo 9 submetidas à biópsia renal percutânea.

A proteinúria maciça, a hipercolesterolemia e a hipalbuminemia foram encontradas em 100% e o edema em 93,35% dos casos. Após o tratamento com prednisona observou-se: 11 pacientes córtico sensíveis. Destes, 4 de primo manifestação com remissão duradoura e 7 córtico dependentes. Os últimos 5 eram córtico resistentes.

Os córtico dependentes e córtico resistentes foram medicados com prednisona e ciclofosfamida, obtendo-se remissão total e duradoura em 6, recaídas em 2 (necessitando nova série, com remissão duradoura), remissão parcial em 2 e resistência ao tratamento em 2 pacientes.

Conclui-se que nos casos córtico dependentes com frequentes recaídas, a associação de prednisona com ciclofosfamida é bastante útil.

A B S T R A C T

The authors analyzed the clinical and laboratorial aspects and the treatment results in 16 (sixteen) children with nephrothic syndrome interned at Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG-Florianópolis-SC) in the period from january 1983 to december 1984, nine of them were submitted to percutaneous renal biopsy.

The massive proteinuria, the hypercholesterolemia and the hypoalbuminemia were encountered in 100% of the cases and the edema in 93,35% of them.

After the treatment with prednisone the following results were shown: eleven (11) patients were steroid-responsives, of them, four (4) with primo manifestations had total remission and seven (7) became steroid-dependents. The last five (5) were steroid-resistents.

The steroid-dependents and steroid-resistents were medicated with prednisone and cyclophosphamide, then, complete and long-term remission were obtained in six (6), recurrence occurred in two (2) (which were retreated and reached total remission), partial remission occurred in two other and resistance in the last two.

The authors have concluded that in the cases steroid-dependents with frequent recurrences the association of prednisone with cyclophosphamide was shown very useful.

I N T R O D U Ç Ã O

Síndrome nefrótica é uma entidade clínica de etiologia múltipla, caracterizada por aumento da permeabilidade glomerular, cursando com proteinúria maciça, edema, hipoalbuminemia e hiperlipemia.^{1,10,11,13,14,15,17,18} Considera-se pré-requisito para o diagnóstico da síndrome que a proteinúria seja superior a 40mg/h/m² superfície corporal.^{8,15,19}

Pode ser secundária a uma causa tóxico-alérgica, infecciosa, doença metabólica, doença do colágeno, doenças renais e mecânicas.^{1,10,15,17,18}

Quando congênita inicia-se precocemente, no primeiro ano de vida e apresenta prognóstico gravíssimo.^{7,13,15,17,18,20}

Na grande maioria das vezes, a síndrome nefrótica é de causa renal primária, perfazendo cerca de 80 a 90% dos casos, sendo destes, 80% com lesão glomerular mínima (LGM).^{11,17,18}

A incidência da síndrome nefrótica é cerca de 1,8:1 para o sexo masculino.^{13,15,18} A faixa etária mais atingida varia de 2 a 6 anos.^{10,13,15,20} Não há predileção geográfica. A cor branca apresenta uma preferência de 70%, sendo a parda de 22% e a preta de 8%.^{17,18}

O dado clínico mais importante é o edema que tende a dominar todo o quadro.^{11,15} Em alguns casos a hipertensão está presente principalmente nas lesões glomerulares complexas.^{1,16,18}

A proteinúria maior que 40mg/h/m² superfície corporal é o dado laboratorial predominante.^{2,15} A eletroforese da proteína plasmática demonstra albumina inferior a 2,5g/dl, aumento de

alfa₂ globulina e diminuição acentuada de gama globulina. ^{2,14,20} Alterações de lípidos e lipoproteínas são freqüentes. A concentração do colesterol sérico pode atingir cifras elevadas. Há distribuição anormal das frações lipoprotêicas e aumento de todas as lipoproteínas. ^{1,11,13,20} O exame de urina além da proteinúria apresenta, em alguns casos, leucocitúria. ¹³ A hematúria ocorre em lesões complexas, sendo um achado ocasional em LGM. Cilindros hialinos são encontrados freqüentemente. Não costuma haver aumento da uréia, nem da creatinina sérica. ^{15,18}

Os corticóides são as drogas de escolha na terapia da síndrome nefrótica. ^{7,18} Atuam sobre a estabilidade da membrana basal, permitindo o controle da proteinúria e impedindo que os doentes entrem em desnutrição importante. ^{7,12,13} Dentre os corticóides, o mais usado é a prednisona. ¹⁸ Diversos esquemas são empregados internacionalmente. A dosagem e o tempo de tratamento pouco altera-se, por isso será citado apenas o esquema preconizado pelo ISKDC: prednisona 60mg/24hs/m² (máxima dosagem 80mg/24hs) dados em doses divididas, por quatro semanas, seguido de 40mg/24hs/m² (máxima dosagem 60mg/24hs) em doses divididas. Dar três dias consecutivos, na semana, descansando quatro, por quatro semanas. ^{2,15}

Segundo o efeito da droga a síndrome nefrótica pode ser classificada em: córtico sensível, córtico dependente e córtico resistente. ^{4,10,12,13}

Os casos córtico dependentes, bem como alguns córtico resistentes ou com recaídas freqüentes obtêm melhora do seu quadro, com remissões prolongadas, quando se associa imunossupressor. ^{3,5,6}

O imunossupressor de preferência é a ciclofosfamida na dosagem de 2 a 3mg/kg/dia, por um período de 8 semanas. ^{3,13,18}

O presente trabalho visa analisar os aspectos clínicos e os resultados do tratamento de crianças portadores de síndrome nefrótica.

CASUÍSTICA E MÉTODO

A casuística consiste de 16 casos de síndrome nefrótica, em crianças internadas no Hospital Infantil Joana de Gusmão no período de janeiro de 1983 a dezembro de 1984, sendo acompanhadas em ambulatório, até 31/05/85.

Todos os pacientes satisfizeram os seguintes critérios: proteinúria maior que 40mg/h/m², hipoalbuminemia inferior a 2,5mg/dl, hipercolesterolemia maior que 250mg/dl.

Das crianças analisadas, 6 eram do sexo masculino e 10 do sexo feminino com idades variando de 10/12 a 13 8/12 anos. Foram biopsiados 9 pacientes, sendo os 7 restantes considerados clinicamente, como LGM.

São analisados os dados clínicos e laboratoriais, o resultado anatomopatológico e a resposta terapêutica. Em relação a esta última, aspecto central do trabalho, observou-se o resultado global, análise individual de cada caso e os efeitos colaterais dos medicamentos utilizados (prednisona e ciclofosfamida).

Todas as crianças foram submetidas a tratamento com corticosteróide; prednisona na dose de 60mg/dia/m² superfície corporal (dosagem máxima 80mg/dia), durante quatro semanas, diariamente, em doses divididas; seguindo-se 40mg/dia/m² superfície corporal, diariamente, também administradas em doses divididas, durante quatro semanas. (Grupo I).

Segundo a resposta instituída, os pacientes foram classificados em:

Córtico sensível, os casos que apresentaram proteinú

ria negativa.

Córtico dependente, aqueles córticos sensíveis, que recaíram quando diminuído ou descontinuado o tratamento.

Córtico resistente, aqueles que, após realizado o tratamento não negativaram a proteinúria.

Os casos em que não houve resposta aos corticosteróides, ou ela foi precária ou apresentaram recaídas (córtico resistente, córtico dependente) receberam corticoterapia nas doses citadas, associado com imunossupressor (ciclofosfamida) na dose de 2 a 3mg/kg/dia, durante oito semanas. (Grupo II).

Após o tratamento analisou-se a resposta, conceituando da seguinte forma:

Remissão total, houve desaparecimento dos sinais e sintomas clínicos, negativando a proteinúria.

Remissão parcial, desaparecimento dos sinais e sintomas clínicos, diminuindo, porém não negativando a proteinúria.

Resistente, não houve desaparecimento dos sinais e sintomas clínicos, nem da proteinúria.

RESULTADO

A maioria dos casos incidiram entre as idades de 2 a 4 anos (9 casos 56,25%). Houve um caso menor que um ano; a idade máxima foi de 13 8/12 anos. Os 16 paciente pertenciam à raça branca.

Quanto ao sexo, 10 eram meninas (62,5%), 6 eram meninos (37,5%), numa proporção de 1,6:1. (Tabela I).

Foi achado em 100% das crianças proteinúria maciça, hipercolesterolemia e hipoalbuminemia. Edema em 93,35%. Hipertensão arterial observou-se nos casos 6, 14, 15 e 16 (25,00%). No caso 14, com lesão glomerular complexa (ESF), verificou-se hematúria macroscópica (6,25%). Esteve presente, nos casos 6,7,15 e 16, hematúria microscópica.

A biópsia renal percutânea realizada em 9 pacientes mostrou: 6 LGM (37,50%); 2 ESF (12,50%); 1 GNMP (6,25%). Os 7 pacientes restantes, que não realizaram biópsia renal, foram considerados como LGM (43,75%). Associando-se com os biopsiados, pode-se dizer que 81,25% eram de LGM. (Tabela II).

Os 16 pacientes foram medicados, inicialmente, com prednisona. (Tabela II). Destes, 11 crianças responderam à corticoterapia (córtico sensível).

Os casos 1, 3 e 4, de primo manifestação (primeira ocorrência de síndrome nefrótica), córtico sensíveis, não recaíram durante o período de acompanhamento deste trabalho (21, 14 e 12 meses respectivamente).

O caso 2 teve uma recaída durante a fase 2 do tratamento, quando recebia 20mg/dia de corticosteróide, devido a uma

infecção gastrointestinal. Tratado com antibiótico e aumentado a dose de prednisona, negativou a proteinúria em 8 dias; suspenso o medicamento, não mais recaiu durante 5 meses de acompanhamento.

Estes 4 casos analisados foram considerados, clinicamente, como LGM, pois não efetuaram biópsia.

Os casos 5, 6, 7, 8, 9, 10 e 11 mostraram córtico dependência, devido a várias recaídas; receberam corticóide mais imunossupressor.

Os casos 5 e 6, (biópsia renal revelando LGM), receberam esquema terapêutico após uma recaída, pois tratavam-se de pacientes com tratamentos anteriores, em outras localidades. A resposta foi satisfatória não havendo nova recaída, após a suspensão da droga (26 e 13 meses).

O caso 7 (LGM) apresentou córtico resistência parcial, após o 4º esquema terapêutico, recebendo ciclofosfamida, com boa resposta, não mais recaído em 18 meses de observação.

O caso 8 (LGM) córtico sensível, recebeu ciclofosfamida após a 3ª recaída, com boa resposta. Recaiu após 18 meses, recebendo corticosteróide. Depois de 16 meses teve nova recaída, havendo remissão total com corticosteróide. Apresentou uma recaída 19 meses após, tendo recebido corticosteróide mais ciclofosfamida, não mais recaído em 29 meses.

O caso 9 (LGM) recebeu corticóide e ciclofosfamida, pois tratava-se de paciente córtico dependente, 3 esquemas anteriores, permanecendo em remissão total por 30 meses. Teve, após este período, uma recaída tratada com corticosteróide e ciclofosfamida, com remissão total, em 6 meses de acompanhamento.

O caso 10, sem biópsia renal, recebeu duas séries de corticosteróide com recaída. Recebeu corticosteróide e ciclofosfamida havendo remissão total em 2 meses.

O caso 11, sem biópsia renal, com 2 recaídas durante o uso de corticosteróide, recebeu este medicamento e ciclofosfamida estando em remissão total por 17 meses.

O caso 12, (LGM) mostrou córtico resistência. Com o uso de ciclofosfamida, houve remissão clínica, permanecendo discreta proteinúria, por 10 meses.

O caso 13, sem biópsia renal não respondeu à corticosteróide em 28 dias de tratamento, havendo remissão total com introdução de ciclofosfamida. Após 8 meses, teve nova recaída, tratada com corticosteróide mais ciclofosfamida, mostrando remissão total e permanente por 8 meses.

Caso 14, (ESF), córtico resistente, recebeu associação com ciclofosfamida, com resposta parcial durante 8 meses. Nesta ocasião foi internado com desnutrição de III grau, gastroenterite, proteinúria positiva, indo a óbito.

Caso 15, (ESF), recebeu corticosteróide e ciclofosfamida em virtude de córtico resistência total. Não respondeu em 4 meses de observação. A paciente abandonou o tratamento ambulatorial.

Caso 16, (GNMP), córtico resistente, também não respondeu ao esquema com ciclofosfamida, indo a óbito por processo infeccioso, após 3 meses de internação.

No grupo I, observou-se 11 casos de córtico sensibilidade, sendo que destes 7 tornaram-se córtico dependentes. Somente 4 pacientes apresentaram remissão duradoura. 5 foram córtico resistentes. (Tabela III).

No grupo II, observou-se 8 remissões totais, sendo 6 duradouras após o primeiro tratamento. Apresentaram recaídas 2 casos, recebendo outra série de tratamento, com remissão total e duradoura. Mostraram remissão parcial 2 casos e 2 resistentes. Dos 5

casos c^or^otico resistentes, apenas 1 com LGM teve remiss^oo total. A associa^oo de prednisona e ciclofosfamida pouco ou nada beneficiaram os pacientes c^or^otico resistentes. Houve 2 obitos (ESF e GNMP) durante o per^oodo deste estudo. (Tabela IV).

Todos os pacientes tratados com corticoster^oide, apresentaram aspecto cushing^oide. Alopec^oia apenas no caso 14 pelo uso de ciclofosfamida. A infec^oo foi respons^ovel por 2 obitos e 1 reca^oida, no caso 2 de primo manifesta^oo.

Tabela I - Síndrome nefrótica na infância

Distribuição por idade e sexo

H.I.J.G. - Jan.83 - Dez.84

Idade	Sexo		Total	%
	M	F		
0 - 1	1	-	1	6,25
1 - 3	2	2	4	25,00
3 - 6	2	6	8	50,00
6 - 9	1	1	2	12,50
9 - 12	-	-	-	-
12 - 15	-	1	1	6,25
	6	10	16	100,00

Tabela II - Síndrome nefrótica na infância

Dados gerais dos 16 casos analisados

H.I.J.G. - Jan.83 - Dez.84

Casos	Idade	Sexo	Pred*	Ciclo**	Biópsia	Resultado do tratamento	
						Grupo I	Grupo II
01	10m	M	Sim	Não	Não	Córt.sens.	-
02	1a 3m	M	Sim	Não	Não	Córt.sens.	-
03	2a 4m	F	Sim	Não	Não	Córt.sens.	-
04	3a 5m	F	Sim	Não	Não	Córt.sens.	-
05	3a 2m	F	Sim	Sim	LGM	Córt.depe.	Remis.total
06	3a 9m	M	Sim	Sim	LGM	Córt.depe.	Remis.total
07	6a	F	Sim	Sim	LGM	Córt.depe.	Remis.total
08	8a	F	Sim	Sim	LGM	Córt.depe.	Remis.total
09	1a 8m	F	Sim	Sim	LGM	Córt.depe.	Remis.total
10	2a 11m	M	Sim	Sim	Não	Córt.depe.	Remis.total
11	3a 7m	F	Sim	Sim	Não	Córt.depe.	Remis.total
12	5a 11m	M	Sim	Sim	LGM	Córt.resi.	Remis.parcial
13	13a 8m	F	Sim	Sim	Não	Córt.resi.	Remis.total
14	2a 4m	M	Sim	Sim	ESF	Córt.resi.	Remis.parcial
15	7a 7m	F	Sim	Sim	ESF	Córt.resi.	Resistente
16	4a 1m	F	Sim	Sim	GNMP	Córt.resi.	Resistente

* Prednisona

** Ciclofosfamida

Tabela III - Síndrome nefrótica na infância

Resposta à prednisona

H.I.J.G. - Jan.83 - Dez.84

Resposta	Nº de casos	%
Córtico sensível	11	68,75
Córtico sensível com resposta duradoura	4	25,00
Córtico dependente	7	43,75
Córtico resistente	5	31,25

Tabela IV - Síndrome nefrótica na infância

Resposta do tratamento com prednisona e ciclofosfamida

H.I.J.G. - Jan.83 - Dez.84

Resposta	Nº de casos	%
Remissão total	8	66,66
Remissão parcial	2	16,67
Resistente	2	16,67

D I S C U S S Ã O

Na síndrome nefrótica os aspectos clínicos e anatomopatológico estão bem definidos. Quanto aos parâmetros laboratoriais, principalmente, a proteinúria maciça ocorrem pequenas divergências, segundo a literatura consultada.

A síndrome nefrótica de (LGM) é uma enfermidade renal freqüente na infância, atingindo uma incidência, aproximadamente, em 80% dos casos. Obteve-se, neste estudo, um índice de 81,25%, somando-se aos biopsiados e não biopsiados.

O sexo mais comumente atingido é o masculino^{10,13,15} enquanto se observou o predomínio do sexo feminino, neste estudo.

Interessante salientar que 11 pacientes apresentaram síndrome nefrótica pura e completa, com dados clínicos predominantes em (LGM). Hipertensão arterial e a hematúria observou-se em pacientes com lesão glomerular complexa, (LEF, GNMP). Apenas o caso 6 (LGM), mostrou hipertensão arterial moderada e hematúria microscópica. Hematúria macroscópica isolada encontrou-se somente no caso 7 (LGM).

Pacientes com lesão glomerular complexa a hipertensão e a hematúria são^{6,17} os sintomas clínicos mais comuns. Na (LGM) observaram-se graus mínimos e transitórios de hipertensão e hematúria. Schreines encontrou hipertensão em mais da metade dos casos. Outros, porém, encontraram em menos percentagem (6 a 13%). A hematúria microscópica tem sido relatado em (LGM), em percentuais que vão de 13 a 30%¹⁷.

Discute-se muito a indicação da biópsia renal em pacientes pediátricos, com síndrome nefrótica. Recomenda-se usar pri

meiro o corticosteróide e após a avaliação da resposta terapêutica, decide-se ou não pela realização deste procedimento propedêutico. Esta é a conduta adotada pelo serviço de nefrologia pediátrica do HJG., motivo pelo qual nem todas as crianças foram biopsiadas.

O tratamento inicial com prednisona, por um período de 8 semanas, naqueles que apresentaram boa resposta, a probabilidade de ter (LGM) é alta, embora não seja 100%. Destes não há necessidade de realizar-se biópsia renal, a menos que apresente curso clínico posterior desfavorável.

O tratamento inicial deve ser com corticosteróide. Entre os diversos esquemas terapêuticos, escolheu-se o recomendado pelo International Study of Kidney Disease in Children, com algumas modificações orientadas por aspectos fisiológicos e psicológicos da clientela.

A resposta ao tratamento em 16 pacientes com prednisona foi o seguinte: córtico sensíveis 68,75%. Destes 63,63% com recaídas frequentes, tornaram-se córtico dependentes. Córtico resistentes ocorreram em 31,25%. Os 13 pacientes com (LGM), córtico sensibilidade, ocorreram em 84,62%. Apenas em 2 (12,50%) mostraram córtico resistência.

Cerca de 10 a 20% dos casos, a síndrome nefrótica (LGM) não se beneficia com o emprego de corticosteróide¹⁰.

Segundo Reis¹⁶ a incidência de recaídas foi bem elevada (81,8%). O estudo realizado nos pacientes portadores de síndrome nefrótica, observou-se após o tratamento com prednisona: Córtico sensibilidade em (44,3%); córtico dependência (13,1%) e córtico resistência em 42,6%)⁰⁴.

Quanto aos efeitos colaterais, verificou-se aspecto

cushingóide em todos os pacientes, porém, de nequena intensidade.

A resposta global dos 12 pacientes, que receberam ciclofosfamida e prednisona, pode ser considerada boa ⁵. Não mais recaíram, 5 (41,66%) pacientes, durante o período de acompanhamento. Recaíram após 2 anos de tratamento 2 (16,66%) pacientes, sendo realizado novo esquema com ciclofosfamida,

A remissão total observou-se em apenas 1 (LGM) 8,33%. Ocorreu remissão parcial em 2 (LGM e ESF) 16,66%. Apresentaram resistência ao tratamento (ESF e GNMP) 16,66%.

A associação de prednisona e ciclofosfamida aumentou o intervalo de remissão nos pacientes córtico dependentes, mas a resposta dos córtico resistentes foi precária, principalmente os que apresentaram lesão glomerular complexa.

Num levantamento recente, realizado em mais de 200 crianças, seguidas por 10 anos, mostrou que o emprego de corticosteróide e imunossupressor, obteve-se os seguintes resultados, em pacientes com (LGM). Remissão completa em cerca de 70% dos casos, remissão parcial em 12%, persistência da síndrome nefrótica em 10% e óbito em 8% dos pacientes ¹⁰.

Nos pacientes que receberam ciclofosfamida observou-se alopecia em 1 caso. Em relação à azoospermia, isto somente poderá ser avaliado futuramente, uma vez que todos os pacientes masculinos eram pré-escolares. A azoospermia, aumentando a dose e prolongando seu tempo de uso, a incidência tende a ser maior ⁹. O tratamento com corticosteróide e imunossupressor tem melhorado o padrão de vida dos pacientes acometidos de síndrome nefrótica idiopática, principalmente os portadores de (LGM).

CONCLUSÕES

A partir do estudo efetuado em 16 crianças, portadoras de síndrome nefrótica, internadas no Hospital Infantil Joana de Gusmão, no período de janeiro de 1983 a dezembro de 1984, concluiu-se:

1 - A síndrome nefrótica é uma doença de fácil diagnóstico (quadro clínico e laboratorial definido).

2 - As primeiras manifestações têm boa resposta ao corticosteróide com remissão prolongada.

3 - As lesões glomerulares complexas (ESF e GNMP) mostram resposta deficiente.

4 - Nos casos corticóide dependentes com (LGM) o uso de ciclofosfamida e prednisona, aumenta o período de remissão.

5 - A infecção é a principal complicação e causa dos óbitos e das recaídas.

6 - Na síndrome nefrótica o tratamento é prolongado e de complexo manuseio.

7 - O efeito colateral mais frequente do corticosteróide é o cushing, encontrado em todos os pacientes.

8 - Não se observou efeito colateral importante com o uso da ciclofosfamida.

9 - A biópsia renal em crianças com síndrome nefrótica, principalmente entre 2 a 6 anos merece melhor critério uma vez que a maioria responde bem ao corticosteróide ou a este associado a ciclofosfamida, sem necessidade da orientação deste recurso complementar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. ARCURI, P.L.S.: Síndrome nefrótica na infância. Pediatria Prática,34: 1-10, 1963.
02. ARMENDARIZ, V.Z.; CARRUYO, E.U.; PANIAGUA, G.G.: Ensayo terapêutico con levamisol en niños con síndrome nefrotico idiopático de lesiones glomerulares mínimas. Investigacion Pediatrica,40: 82-88, 1983.
03. BARRAT, T.M.; SOOTHILL, J.F.: Controlled trial of cyclophosphamide in steroid-sensitive relapsing nephrotic syndrome of childhood. The Lancet,2: 479-482, 1970.
04. CARRAPATOSO, M.; FARIA, J.B.; LANNA, A.M.; LIBERAL, E.; RIBEIRO, E.A.; ROCHA, R.S.: Síndrome nefrótica em criança. Jornal brasileiro de medicina,43: 91-94, 1982.
05. CHIU, J.; DRUMMOND, K.N.: Long-term follow-up of cyclophosphamide therapy in frequent relapsing minimal lesion nephrotic syndrome. The journal of Pediatrics,84: 825-830, 1974.
06. ERIKSON, M.; HERIN, P.: Cytotoxic treatment in children with idiopathic nephrotic syndrome. Acta Paediatr Scand,69:315-320, 1980.
07. GRAGNANI, J.O.: Síndrome nefrótica idiopática infantil. Pediatria Prática,34: 21-24, 1963.

08. International Study of Kidney Disease in Children: The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. The Journal of Pediatrics, 98: 561-564, 1981.
09. LEWY, J.E.; LU, W.H.; MCCRORY, W.W.; SHIBUYA, M.: Therapeutic and toxic effects observed with different dosage programs of cyclophosphamide in treatment of steroid-responsive but frequently relapsing nephrotic syndrome. The Journal of Pediatrics, 82: 616-618, 1973.
10. MANISSADJIAN, A.; OKAY, Y.; PENNA, H.A.O.; RUIZ Jr, G.: Síndrome nefrótica. In: ALCANTARA, P.; MARCONDES, E.: Pediatria Básica. 6a ed. São Paulo, Sarvier, 1978. Vol. 3, Cap. 14, p. 1500-1512.
11. MELLO, V.R.: Síndrome nefrótica na criança. Jornal de pediatria, 53: 25-28, 1982.
12. MELLO, V.R.; TOPOVSKI, J.: Síndrome nefrótica na infância. Atualidades médicas, 9: 3-5, 1973.
13. MELLO, V.R.: Síndrome nefrótica. In: MURAHOVŠCHI, J.: Pediatria Diagnóstico e Tratamento. 3a ed. São Paulo, Sarvier, 1984. Cap. 12, p. 509-512.

14. MUSSO, A.; REIS, S.I.; VILLELA, R.: Eletroforese das proteínas séricas no decurso da terapêutica com altas doses de prednisona. Boletim do Instituto de Puericultura da Universidade do Brasil,17: 327-338, 1960.
15. PANIAGUA, G.G.: Síndrome nefrótica. Pediatria Moderna,6: 6-14, 1971.
16. REIS, S.I.: Síndrome nefrótica da infância. Boletim do Instituto de Puericultura Martagão Gesteira,27: 1-13, 1971.
17. REIS, S.I.: Síndrome nefrótica. Ars Cvrandi,15: 53-65, 1982.
18. REIS, S.I.: Síndrome nefrótica. In: REIS, S.I.: Nefrologia Infantil. Rio de Janeiro, Cultura Médica, 1984.Cap.15, p.144-156.
19. SCHOENEMAN, M.J.: Minimal change nephrotic syndrome: Treatment with low doses of hydrocortisone. Clinical and laboratory observations,102: 791-793, 1982.
20. TOPOROVSKI, J.: Síndrome nefrótica infantil. Jornal de pediatria,49: 478-480, 1980.