

# ***Síndrome Nefrótica em Crianças: Uma Revisão Histórica do Século XX***

---

## **RESUMO**

Artigo com objetivo de demonstrar os fatos históricos no conhecimento da etiologia, patogenia, fisiopatologia e tratamento da Síndrome Nefrótica em crianças. Foram selecionados artigos publicados a partir de 1900, terminando com os artigos publicados pelo *International Study for Kidney Disease in Children* (ISKDC), baseados em estudos multicêntricos, uniformizando a abordagem destes pacientes a partir de então. (**J Bras Nefrol 2004;26(3): 153-164**)

**Descritores:** Síndrome nefrótica. Tratamento.

**Marcelo Militão Abrantes  
Eduardo Araújo de Oliveira  
Joel Alves Lamounier  
José Silvério dos Santos  
Diniz  
Luis Sérgio Bahia Cardoso  
Ryan Jefferson Villar  
Gonçalves**

## **ABSTRACT**

***Nephrotic Syndrome In Children: Historic Review Through the XXth Century.***

*Article aiming to describe historical facts of medical knowledge related to etiology, pathogeny, physiopathology and treatment of Nephrotic Syndrome in children. It was selected published articles from 1900 ending with articles published by the International Study for Kidney Disease in Children (ISKDC), with multicentric studies results which served as guidelines uniformizing the approach of these patients. (J Bras Nefrol 2004;26(3): 153-164)*

**Keywords:** Nephrotic syndrome. Treatment.

## **INTRODUÇÃO**

Síndrome nefrótica é doença relativamente rara na infância e adolescência, com prognóstico usualmente bom. Durante o século XX, avanços simultâneos nos conhecimentos científico-tecnológicos e ampliação e consolidação das pesquisas nas áreas básica e clínica propiciaram uma notável mudança na abordagem de várias doenças. Neste artigo, discute-se a evolução dos conceitos referentes à nomenclatura, etiopatogenia, fisiopatologia, tratamento e prognóstico de crianças e adolescentes com síndrome nefrótica ao longo do século XX.

*Faculdade de Medicina da UFMG e  
Unidade de Nefrologia Pediátrica  
do Hospital das Clínicas da UFMG,  
Belo Horizonte, MG.*

## **METODOLOGIA**

Revisão da literatura, feita em outubro de 2003, através de pesquisa bibliográfica de artigos indexados pelo MEDLINE, via Internet ([www.nlm.nih.gov](http://www.nlm.nih.gov)), inicialmente considerando-se o unitermo classificado no MESH (*Medical Subject Headings*, [www.nlm.nih.gov/cgi/mesh](http://www.nlm.nih.gov/cgi/mesh)) “*nephrotic syndrome*”. Foram utilizados, também, os seguintes limites: “*MESH Major Topic*” (assunto principal); “*All Child: 0-18 years*” (crianças) e “*Human*” (humanos).

O MEDLINE tem artigos indexados a partir do ano de 1965; sendo assim, foram inicialmente selecionados os artigos publicados entre 1965 e 1970. Foram

*Recebido em 08/12/2003  
Aprovado em 04/05/2004*

---

\* FINANCIAMENTO DO TRABALHO - O trabalho não foi financiado diretamente mas conta com a participação de bolsistas de iniciação científica do CNPq e FAPEMIG bem como pesquisadores do CNPq - \* TESE ACADÊMICA - Este trabalho faz parte da tese de Doutorado de Marcelo Militão Abrantes junto ao Departamento de Pós-Graduação em Medicina da UFMG, área de concentração em Pediatria

consultadas, então, as referências bibliográficas dos artigos inicialmente selecionados. No presente estudo, procurou-se citar sempre os artigos que apresentavam conceitos novos em relação aos conceitos vigentes. Não foi pretensão deste estudo determinar quais foram os autores responsáveis pelas descobertas/conceitos que modificaram a abordagem destes pacientes, mas, sim, determinar a época (ano ou década) e como o conhecimento científico relacionado à síndrome nefrótica foi sendo modificado ao longo do século XX.

A revisão deste estudo termina com os artigos publicados pelo *International Study for Kidney Disease in Children (ISKDC)* entre 1970 e 1997 que serviram como um consenso na abordagem destes pacientes. Estes artigos geralmente são baseados em estudos multicêntricos e serviram para uniformizar a abordagem destes pacientes.

## DISCUSSÃO

### Estabelecimento de uma entidade nosológica

O termo “nefrose”, originado de radicais gregos que significam “uma condição renal”, foi usado pela primeira vez em 1905<sup>1</sup> e englobava as “alterações degenerativas dos túbulos renais”. Contrapunha-se ao termo “nefrite”, que englobaria as doenças renais de origem inflamatória<sup>2</sup>. Na década de 1910, foi criado um termo adicional, “nefrose lipoídica”, com quadro clínico caracterizado por edema e albuminúria, presença de lipidúria e quadro histopatológico com degeneração tubular e alterações glomerulares mínimas ou ausentes<sup>3</sup>. Poucos anos depois, este quadro clínico seria também denominado de “nefrose genuína” ou “pura”<sup>4</sup>. Na década de 1940, foi proposta a hipótese de que estes pacientes teriam uma nefrite glomerular e que as manifestações clínicas da síndrome nefrótica representariam uma fase no ciclo da nefrite. Surgia, então, a diferenciação entre “nefrose lipoídica pura” e “estágio nefrótico de glomerulonefrite crônica”<sup>5</sup>.

As décadas de 1940 e 1950 foram dominadas pela discussão do diagnóstico diferencial, do quadro clínico e do prognóstico entre dois grupos: 1) “glomerulonefrite crônica no estágio nefrótico”: uma forma de síndrome nefrótica sem nenhum antecedente conhecido de glomerulonefrite aguda ou infecção piogênica, com proteinúria persistente e edema como sintomas iniciais; 2) “nefrose lipoídica (pura)”: uma forma de síndrome nefrótica com surgimento insidioso, manifesta por edema, proteinúria, lipemia, pressão arterial normal, valores baixos de proteína sérica e albumina<sup>5</sup>. A proporção entre 208 pacientes era de 161 (77,4%) casos de nefrose lipoídica e 47 (22,6%) como estágio nefrótico de glomerulonefrite crônica<sup>6</sup>.

Até o início da década de 1940, acreditava-se que a presença de hematúria e hipertensão arterial sistêmica seria suficiente para impedir a classificação do paciente como portador de nefrose lipoídica. As primeiras descrições destes sintomas nefríticos como parte ou ocasionalmente associados com síndrome nefrótica foram feitas em 1943<sup>5</sup>. Nesta época, alguns autores observaram que hematúria, hipertensão e retenção nitrogenada foram observados ocasionalmente em 83% dos pacientes com síndrome nefrótica. Contudo, vários autores relataram que, apesar da alta incidência de sintomas nefríticos, a evolução clínica das duas entidades era distinta<sup>7,8</sup>.

Na década de 1950, diante das evidências clínicas, as entidades “nefrose lipoídica” e “estágio nefrótico da glomerulonefrite crônica” passam a ser chamadas exclusivamente de “nefrose”<sup>9</sup>. Ainda nesta década, surgiram os primeiros estudos que demonstraram que “nefrose lipoídica” surgia por alterações inicialmente glomerulares e não tubulares<sup>10</sup>. As lesões patológicas responsáveis pela evolução da síndrome nefrótica, independente de sua etiologia, foram consideradas como tendo um denominador comum que é a alteração da membrana basal glomerular. O termo glomerulonefrite membranosa foi proposto para denominar esta lesão patológica. No final da década de 1950, já era proposto que a intensidade da síndrome nefrótica fosse dependente da extensão e progressão da lesão glomerular<sup>11</sup>.

A primeira biópsia parece ter sido realizada em 1944 e, na década de 1950, alguns autores faziam biópsias durante cirurgias para decapsulação renal, uma das medidas terapêuticas da época<sup>12</sup>. Acreditava-se, na época, que a lesão glomerular fosse influenciada pela duração da doença, presença de sintomas nefríticos ou de insuficiência renal (azotemia, hipertensão e hematúria) e infecções bacterianas intercorrentes<sup>12</sup>. No início da década de 1960, foi ponderado que, como a síndrome nefrótica era uma doença com prognóstico razoavelmente bom, parecia ser antiético fazer biópsia de rotina, reservando-a para casos com evolução desfavorável e em unidades de pesquisa com microscopia eletrônica<sup>13</sup>.

Com o aperfeiçoamento da técnica de biópsia renal percutânea, novos avanços foram obtidos no conhecimento da correlação anátomo-clínica da Síndrome Nefrótica. Com a histopatologia, o estudo e a compreensão das nefropatias tiveram um grande impulso. Desde então, tem sido possível o estabelecimento de uma correspondência anátomo-clínica, com melhor orientação da terapêutica e estabelecimento de um prognóstico. Tornou-se evidente, também, que inúmeros fatores etiológicos de natureza e origens diversas poderiam causar a Síndrome Nefrótica e que, a esta, corresponderiam vários padrões histopatológicos.

## ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

No início do século XX, acreditava-se que a causa da nefrose fosse extra-renal e que os sintomas seriam causados por alterações no metabolismo protéico<sup>14</sup>, conceito que persistiu até quase o final da década de 1940. A reversão do padrão de albumina e globulina era interpretada como indício da doença sistêmica, e que as manifestações renais seriam apenas uma parte desta doença<sup>2</sup>. Como muitos autores relatavam aumento transitório do fígado, alguns acreditavam que a fonte deste distúrbio protéico estivesse neste órgão<sup>5</sup>. Contudo, os achados histopatológicos não corroboravam essa hipótese<sup>7</sup>.

Em 1924, com o achado de sinusite em todos os 11 pacientes de uma série, foi feita a hipótese de infecção *estafilocócica* ser a causa de nefrose<sup>15</sup>. Depois deste achado, alguns pesquisadores recomendaram a investigação dos seios paranasais em todos os pacientes para investigar a fonte de infecção<sup>6</sup>. Acreditava-se, nesta época, que o estafilococo predisporia nefrose, enquanto o estreptococo teria uma tendência a produzir nefrite<sup>2</sup>.

Ná década de 30, alguns autores passaram a defender que a etiologia não seria a infecção dos seios nasais<sup>16</sup>. Porém, a hipótese de etiologia infecciosa permaneceu vigente por muitos anos: alguns acreditavam ser “infecção pneumocócica”<sup>17</sup> e outros relatavam que infecção bacteriana seria a causa mais provável de nefrose e episódios nefríticos. A maioria dos pacientes teria uma história de infecção imediatamente antes do surgimento do edema. Lesões ativas de impetigo estreptocócico ou piodermite estafilocócica foram vistas em 21,4% dos pacientes e suspeitadas como etiologia<sup>8</sup>.

A hipótese de fatores dietéticos foi descartada, pois a “nefrose” se manifestava em todas as classes sócio-econômicas<sup>9</sup>. Além disso, alguns demonstraram que a história nutricional antes do surgimento da doença parecia não ter nenhuma relação com a ocorrência de nefrose<sup>7</sup>. Aleitamento materno também não parecia oferecer proteção contra o surgimento da nefrose<sup>6,7</sup>. No início da década de 1950, o conceito vigente de síndrome nefrótica não sugeria um processo inflamatório<sup>9</sup>. Porém, no final desta década, especulava-se que a síndrome nefrótica fosse causada por reação antígeno-anticorpo e complemento. Esta produziria lesão funcional e, quando persistente, lesão tecidual. Acreditava-se, ainda, que esta reação estaria presente em muitos capilares, não só os glomerulares, levando a aumento generalizado da permeabilidade glomerular e capilar<sup>18</sup>.

Maiores esclarecimentos sobre a fisiopatologia da síndrome nefrótica foram obtidos somente a partir da década de 1940. O primeiro passo foi a evidência de que

o déficit crônico nos aminoácidos plasmáticos geralmente acompanhava a nefrose<sup>19</sup>. Contudo, a ausência de melhora do edema nefrótico com infusão de albumina venosa fazia os pesquisadores rejeitarem a hipótese de albuminúria e hipoproteïnemia como único fator responsável pela patogênese do edema nefrótico<sup>8</sup>, e reforçavam a hipótese de doença sistêmica.

Para tentar justificar outro mecanismo na produção do edema que não estivesse relacionado com a proteinúria, foi aventada a possibilidade de aumento da reabsorção tubular<sup>8</sup>. O edema nefrótico seria, então, consequência de um esforço do rim para manter o volume plasmático através da reabsorção de sal, na tentativa de compensar a perda de líquido e eletrólitos para os tecidos causada por uma pressão osmótica reduzida<sup>20</sup>. Outra possibilidade aventada seria que houvesse uma produção aumentada de algum hormônio que provocaria a retenção de sal<sup>21</sup>. A hipótese de etiologia infecciosa também foi relacionada com a produção de edema<sup>9</sup>.

Somente na década de 1950 é que surgiram evidências científicas de que a proteinúria resultaria de um aumento da permeabilidade da parede glomerular<sup>22</sup>. Porém, a hipótese de etiologia infecciosa permanecia: com o achado de diminuição do complemento em 87% das 369 dosagens em 61 crianças indicando que este havia sido consumido provavelmente por infecção. Além disso, com o término da fase ativa da doença, os valores do complemento sérico retornavam ao normal<sup>18</sup>. Surgiu, então, a hipótese desta permeabilidade aumentada ser causada por uma reação antígeno-anticorpo-complemento secundária à infecção. Nesta época, já se acreditava que não existiam evidências de que as manifestações pudessem ser desencadeadas por fatores psicológicos<sup>9</sup>.

Somente na década de 70 consolidou-se o conhecimento atual da fisiopatologia e dos mecanismos envolvidos nos achados clínicos de proteinúria, hipoalbuminemia, hiperlipemia, edema e lipidúria<sup>23,24</sup>.

## TRATAMENTO

O tratamento da síndrome nefrótica, como de outras doenças, acompanhou os conhecimentos científicos acerca da etiologia e fisiopatologia.

### Dieta

As primeiras tentativas terapêuticas da síndrome nefrótica foram baseadas nos conhecimentos nutricionais vigentes na época e nos achados clínicos de edema e hipoalbuminemia. Na década de 10, recomendava-se dieta hiperprotéica na tentativa de aumentar os níveis séricos de

albumina<sup>14</sup>. Essa abordagem permaneceu até a década de 1950<sup>2,6,7,11,13</sup>, quando alguns autores defenderam que este tipo de dieta poderia ser mais lesiva do que benéfica<sup>9</sup>. Além disso, alguns estudos demonstraram que os pacientes só conseguiam assimilar quantidades de proteínas equivalentes a dietas normoprotéicas<sup>25</sup>.

Inicialmente, não era preconizada a restrição de sódio, pois alguns estudos haviam demonstrado sua ineficácia no controle do edema, e pensava-se que esta restrição poderia ser prejudicial ao causar depleção de sódio<sup>9</sup>. No final da década de 40, foi observado que a ingestão de sal durante a fase ativa da nefrose aumentava a excreção de albumina na urina, sendo, então, iniciada a restrição deste componente na dieta<sup>8</sup>. Essa recomendação permaneceu durante as décadas subseqüentes<sup>11,13</sup>.

Mesmo na década de 30 e 40, permaneciam as tentativas de tratamento com alterações na dieta. Alguns autores relatavam bons resultados com “frutas e vegetais crus até início da diurese, quando eram iniciados cinco ovos cozidos com açúcar e laranja”<sup>26</sup>. Houve o relato de melhora com altas doses de vitamina A, não confirmada por outros autores<sup>5</sup>. Outros autores tentaram vitamina B, C e E sem sucesso<sup>7</sup>.

### Medicamentos

Um dos primeiros tratamentos “medicamentosos” para esta síndrome consistiu na administração de extrato de tireóide, pois as manifestações clínicas de colesterol elevado e metabolismo basal diminuído lembravam um quadro clínico de hipotireoidismo. Após alguns resultados satisfatórios<sup>27</sup>, passou a ser o tratamento preconizado na época. Relatos desta conduta persistiram até a década de 1950<sup>7,28</sup>.

Os maiores esclarecimentos acerca da fisiopatologia da síndrome nefrótica levaram à tentativa de tratá-la com o uso de expansores plasmáticos, entre eles acácia (em inglês *acacia*)<sup>7,29</sup>. Na década de 30, alguns estudos mostraram resultados insatisfatórios com este medicamento, pois a melhora do edema foi apenas transitória, seguida de efeitos hepatotóxicos<sup>29</sup>. Além disso, esta droga permanecia depositada nos tecidos por muitos anos após sua administração e interferia negativamente na síntese protéica<sup>30</sup>. Outras substâncias foram utilizadas com o mesmo intuito: transfusões de sangue e plasma, uso de sucrose 50%<sup>7</sup> (tabela 1).

Paralelamente aos expansores plasmáticos, foram feitas diversas tentativas com diuréticos (tabela 1). A observação da pouca eficácia destas classes de medicamentos iniciou-se na década de 1950<sup>9</sup>. Na década de 1960, foi demonstrado que o uso de diuréticos não melhorava a pressão oncótica e poderia resultar em hipovolemia importante nos pacientes nefróticos<sup>31</sup> quando esta classe de medicamentos deixou de ser usada.

No começo da década de 1940, alguns autores sugeriram o uso da aplicação endovenosa de aminoácidos<sup>19</sup> e albumina<sup>6</sup>, com efeito apenas transitório, sendo, então, descontinuada.

Alguns estudiosos concentraram seus esforços na tentativa de melhorar o metabolismo lipídico usando citrato de colina, com descrição de resultados favoráveis por alguns<sup>32</sup> e sem sucesso por outros<sup>7</sup>. Outra tentativa de reduzir o colesterol sanguíneo foi realizada com bile via oral, na tentativa de aumentar o fluxo de bile e, assim, a eliminação de colesterol. Análises de fezes não mostraram aumento de colesterol, e os níveis sanguíneos não diminuíram<sup>7</sup>.

## Tabela 01

## Infecções

Na década de 1930, surgiram os primeiros relatos de melhora do edema da síndrome nefrótica após uma infecção aguda<sup>33</sup>. Na década de 1940, diversos autores citaram “cura” da nefrose após episódios de vários tipos de infecção: etmoidite e faringite estreptocócica, pneumonia, febre tifóide, otite média, mastoidite, sinusite, peritonite pneumocócica e estreptocócica e escarlatina<sup>34</sup>.

Alguns autores ressaltavam que, “dentre as diversas infecções que têm sido relatadas como favoráveis à evolução da nefrose, em alguns casos, até com cura, sarampo é a com melhores e mais consistentes resultados”. Em artigo do final da década de 1940, encontram-se 16 referências bibliográficas com relatos favoráveis da infecção por sarampo, e alguns autores passaram a considerar a infecção por sarampo mais eficaz em causar remissão da nefrose do que qualquer outro agente terapêutico<sup>34</sup>, pois, “apesar de remissões de nefrose terem sido observadas de maneira espontânea, parece mais do que coincidência que elas ocorram tão freqüentemente e geralmente no mesmo estágio de evolução da doença (sarampo)”. Houve várias tentativas de esclarecer o mecanismo pelo qual o sarampo poderia curar a “nefrose”: atribuíram à duração e magnitude da elevação da temperatura, pois, em dois pacientes com melhores resultados clínicos, a febre foi mais elevada e com maior duração. Outros relacionaram com “a alteração metabólica causada pela resposta do organismo ao vírus do sarampo”. A melhora clínica era acompanhada de mudanças na proteína sérica e colesterol em todos os casos<sup>34</sup>.

Essa conduta foi ganhando mais aceitação, principalmente após maior acesso à antibioticoterapia, que poderia tratar as complicações infecciosas freqüentemente relacionadas com sarampo e “nefrose”: sepse, pneumonia e peritonite. Em um estudo experimental, 17 crianças foram inoculadas com vírus do sarampo, evoluindo com a doença 14 delas. Apenas três crianças não tiveram diurese, todas classificadas como estágio nefrótico da glomerulonefrite crônica. Dentre as 11 crianças que apresentaram remissão quase total do edema e albuminúria 1 a 12 dias após início do exantema, três permaneceram sem edema por dois anos<sup>6</sup>. Outros autores afirmavam que, com observação a longo prazo, alguns pacientes com melhora após sarampo mostraram recidiva do edema dez meses após uma cura aparente<sup>8</sup>. Alguns relataram, ainda, que “três quartos dos pacientes edematosos apresentavam diurese após a infecção, mas raramente com remissão permanente”<sup>35,36</sup>.

Surgiram, então, tentativas de explicar porque alguns não apresentavam remissão, relacionando a evolução com a extensão da lesão glomerular, pois os

pacientes com manifestações clínicas de nefrose sem complicações apresentaram os melhores efeitos, enquanto os pacientes com algum sinal/sintoma nefrítico (azotemia e hematuria) tiveram respostas menos satisfatórias<sup>34</sup>.

Alguns autores permaneciam cautelosos em indicar a exposição ao vírus do sarampo como tratamento, relatando que somente poucos pacientes foram seguidos por tempo suficiente para poder denominar as remissões de cura<sup>5</sup>.

Porém, a teoria de melhora do quadro após infecção aguda permanecia: estudando um total de 208 pacientes, foi demonstrado que, em 383 episódios de infecção, 24,3% destes episódios foram acompanhados de remissão nos primeiros 15 dias; 49,6% acompanhados de exacerbação e 26,1% sem nenhuma alteração no edema<sup>6</sup>. Especulou-se, ainda, que infecções respiratórias virais das vias áreas superiores seriam raramente seguidas de remissões e geralmente por exacerbações, enquanto a taxa de remissão é aproximadamente de 40% após a maioria dos outros tipos de infecção. Nesta época, especulou-se que a febre, que raramente é elevada nas infecções respiratórias superiores, seria responsável pela resposta mais favorável a outros tipos de infecção<sup>6</sup>. Esta especulação sobre ação da febre levou à tentativa de tratar a síndrome nefrótica com a “terapia da febre” (tabela 1). Ainda no final da década de 1950, permanecia o conceito de que as infecções virais do trato respiratório superior são acompanhadas de recidiva, enquanto as outras infecções, como peritonite pneumocócica e sarampo, seriam acompanhadas por remissão<sup>37</sup>. Malária também foi tentada como tratamento da síndrome nefrótica<sup>38</sup>.

A crença no tratamento com infecção permaneceu até meados da década de 1950, mesmo após advento dos corticoesteróides, como mostra o relato de um autor afirmando que “diurese era produzida com uma freqüência muito maior pela administração de ACTH do que qualquer outro agente terapêutico com exceção da rubéola”<sup>9</sup>.

## Paracentese

Paracentese foi um procedimento de rotina usado no tratamento de pacientes com nefrose<sup>7</sup>. Era preconizada juntamente com a toracocentese, para aliviar o desconforto dos pacientes, e alguns autores recomendavam que sua indicação não deveria se restringir ou aguardar procedimentos de emergência<sup>9</sup>. Em uma série de 208 pacientes, foi utilizada em 74 (35,6%), sendo mais eficaz nos pacientes com evolução mais prolongada<sup>6</sup>.

## Antibióticos

No final da década de 1940, surgiram os primeiros antibióticos, e o tratamento da síndrome nefrótica passou a

ser baseado em profilaxia e tratamento de infecções bacterianas, descanso no leito durante a fase ativa do edema, dieta apropriada (concentrada em vitaminas e proteínas e com pouco sal, com restrição do volume hídrico) e terapia com proteína administrada intravenosamente (plasma sérico humano concentrado e sangue)<sup>8</sup>.

A redução da mortalidade pelas infecções e o entusiasmo fez com que, na década de 1950, alguns autores preconizassem o uso de antibioticoterapia profilática<sup>28</sup>. Outros, preocupados com a emergência de cepas resistentes, desencorajavam o uso contínuo, mas recomendavam a utilização de doses terapêuticas ao menor sinal de febre ou mesmo com gripe comum, visando minimizar o perigo de uma infecção descontrolada. Recomendavam que o corticóide deveria ser descontinuado quando surgisse um episódio infeccioso<sup>9</sup>. No final da década de 1950, uma extensa revisão propunha que os antibióticos fossem usados profilaticamente em pacientes nefróticos, pois a “ocorrência de infecções sistêmicas sérias causadas por um organismo que tenha adquirido resistência a um antibiótico usado profilaticamente parece mais uma preocupação teórica do que real<sup>11,13</sup>.

O tratamento destes pacientes era, principalmente, hospitalar, e alguns pacientes ficavam por quase dois anos (90 semanas) internados<sup>7</sup>. Após uso de corticóide e antibióticos, as internações tornaram-se menos frequentes e a atividade física das crianças deixou de ser restrita<sup>38,39</sup>.

Infecção bacteriana era a complicação mais frequente e fator responsável por elevada mortalidade durante os estágios iniciais da nefrose. Peritonite pneumocócica foi diagnosticada clinicamente e bacteriologicamente em 24 de um total de 66 crianças. No tratamento, injeções intraperitoniais de penicilina para infecções pneumocócicas e de estreptomicina para infecções por *E. coli* e *Salmonella* tiveram o melhor resultado<sup>8</sup>.

### Corticoesteróides

Os primeiros estudos com corticoterapia são datados do início da década de 1950, pois a corticotropina e a cortisona foram disponibilizadas comercialmente no ano de 1949. O primeiro uso desta substância parece ter sido em um paciente com artrite reumatóide<sup>40,41</sup>. Algumas hipóteses foram levantadas para se tentar o tratamento da nefrose com ACTH. O efeito das infecções na indução de diurese poderia ser resultado de estimulação adrenal pelo mecanismo do estresse. Uma segunda consideração era de que pacientes não nefróticos recebendo ACTH evoluíam inicialmente com retenção de sal e água e, em seguida, diurese. A terceira consideração era de que o ACTH tinha demonstrado ser eficaz em muitas doenças crônicas com

remissão espontânea, caso da síndrome nefrótica<sup>9</sup>.

Outra hipótese vigente era a de que deveria existir um período de hipofunção adrenocortical após término do estímulo de ACTH exógeno, e esta poderia ser a razão para eliminação de sal e água. No entanto, a observação de que a diurese poderia ocorrer enquanto o paciente estivesse recebendo a medicação falava contra esta hipótese<sup>9</sup>.

No final da década de 1950, com a hipótese da síndrome nefrótica ser causada por uma reação antígeno-anticorpo e com diminuição do complemento sérico, acreditava-se que os corticóides poderiam diminuir a formação de anticorpos, e/ou aumentar o *clearance* renal<sup>18</sup>.

Foram publicados diversos estudos com doses e tempo de tratamento variados, como, por exemplo, 25 unidades de corticotropina por via intramuscular ou 50 unidades de cortisona por via oral a cada seis horas por 10 dias<sup>42</sup> e prednisona 60-80mg independente do peso, reduzida gradualmente em um período de seis semanas e mantida com 10-20mg por um período entre 6 e 42 semanas<sup>13</sup>. A diurese geralmente se restabelecia após oito a 12 dias depois do início do tratamento. Alguns autores relatavam que a eficácia dos dois agentes era similar<sup>42</sup>, e que o fato de o ACTH ser administrado parentalmente poderia assegurar absorção quando o trânsito intestinal estivesse alterado por edema de alças intestinais<sup>9</sup>.

Inicialmente, os primeiros relatos de tratamento com corticoesteróides consistiram de um período curto entre 7 e 14 dias de tratamento contínuo. Apesar destes demonstrarem eficácia na indução da diurese, o controle dos sintomas foi apenas transitório na maioria dos casos<sup>38</sup>. Havia relato de ausência de resposta com tempo de tratamento menor do que cinco dias e 100mg de cortisona por dez dias<sup>6</sup>.

Devido ao seu bom resultado, 88% de sucesso com 42 crianças<sup>18</sup>, novos esquemas foram preconizados: segundo curso quando o paciente estava sem edema, e que resultou em melhora bioquímica<sup>43</sup>, uso de três dias por semana, consecutivos ou não, com doses elevadas e que resultaram em manutenção do complemento sérico em níveis normais e resultados favoráveis por períodos de tempo maiores<sup>18,44,45</sup>. Outros tratamentos, encorajados pelos resultados dos esquemas descritos, tentavam doses de manutenção: contínuo<sup>46</sup>, 28 dias consecutivos<sup>47</sup>, e manter dose diária até normalização dos valores de hemossedimentação por até 28 dias<sup>9</sup>. No final da década de 1950, foi adotada a terapia de manutenção com hormônios (quatro dias consecutivos por semana) para pacientes que permanecessem com sinais de atividade da doença (proteinúria e VHS aumentada) após perda completa do edema<sup>11,38</sup>. Os esquemas de tratamento com prazo maior eram acompanhados de resultados mais favoráveis<sup>48</sup>.

Os pacientes que não responderam no primeiro

esquema terapêutico com corticoesteróide, o fizeram após vários esquemas de tratamento ou após esquema com tempo de tratamento maior do que o preconizado inicialmente: 20 dias contra 10 dias<sup>18</sup>. Principais características dos pacientes que não respondiam ao esquema terapêutico eram: tempo de evolução maior, sinais de lesão glomerular mais intensa, como azotemia prolongada, hipertensão, cilindros granulares na urina e anemia<sup>18</sup>. Alguns autores defendiam que, se a indução da diurese não tivesse ocorrido em 28 dias, a continuação do tratamento não traria resultados, devendo ser utilizada infusão de albumina concentrada ou dextran hipertônico<sup>38</sup>.

Os primeiros estudos mais elaborados, utilizando análise de sobrevida, demonstraram que a sobrevida após três anos de evolução dos pacientes que receberam corticóide somente para o tratamento do edema, sem dose de manutenção, mantiveram taxa de mortalidade semelhante à do grupo sem tratamento<sup>9</sup> ou taxa de mortalidade maior<sup>18</sup>. Estes resultados levaram os pesquisadores a preconizar o tratamento dos pacientes não só na fase de edema, mas com alguns dos esquemas propostos em que o corticóide era usado por tempo maior do que o necessário para induzir remissão. No entanto, alguns pacientes nem sempre apresentavam remissão total da proteinúria e, por isso, deveriam ser tratados continuamente, o que seria imprudente<sup>9</sup>.

A tentativa de determinar as diferenças entre os grupos que respondiam ou não ao tratamento foram feitas desde o início do uso da corticoterapia: frequência de manifestações tais como hematuria, azotemia e hipertensão, comumente tidas como significativas de “nefrite”, e tempo de evolução de doença não foram significativamente diferentes<sup>49</sup>. Havia uma primeira impressão de que a média de idade dos pacientes que respondiam ao tratamento era menor do que a idade média dos pacientes que não respondiam ao tratamento<sup>49</sup>.

Recidivas ocorriam, mas normalmente respondiam novamente ao tratamento<sup>6</sup>. Metade dos pacientes recidivava até seis meses após tratamento, e 69% em 12 meses<sup>18</sup>. No final da década de 1950, alguns autores denominavam recidiva a manifestação de síndrome nefrótica que ocorria sem infecção associada, e recorrência quando as manifestações clínicas se iniciavam após uma infecção<sup>18</sup>. Nas recidivas, o sucesso terapêutico foi menor do que no episódio inicial: 63% contra 82% de diurese após corticoterapia.

No final da década de 1950, foi publicado um artigo de revisão com citações de diversos efeitos colaterais graves em 340 crianças com uso de ACTH e hormônios adrenocorticais. Os autores concluíram que “os médicos deveriam reconhecer estes hormônios como agentes farmacológicos potentes que são, e deveriam usá-

los somente quando claramente indicados, após avaliar a relação custo-benefício de sua aplicação clínica”<sup>41</sup>.

Ainda nesta década, alguns autores citaram que o tratamento oral seria equivalente ao parenteral, com óbvias vantagens do esquema oral<sup>38</sup>. Mas os insucessos estavam presentes e uma frase de um artigo de 1952 sintetizava bem o sentimento dos pesquisadores da época: “nefrose ocupa uma posição pertencente a poucas doenças na medicina; sua etiologia é desconhecida; sua evolução não pode ser prevista; seu prognóstico é incerto e seu tratamento insatisfatório”<sup>43</sup>.

Os primeiros relatos de preocupação com o efeito dos corticoesteróides no crescimento das crianças aparecem na década de 1960. Este efeito, na maioria dos casos, era temporário, com normalização da velocidade do crescimento após interrupção do tratamento. Mas, em alguns casos, principalmente quando administrado por um período de tempo maior, poderia ser irreversível<sup>50</sup>. Estudando 10 crianças com doença crônica, sendo duas com síndrome nefrótica, um autor sugeriu que a corticotrofina não inibe o crescimento com a mesma intensidade do que o uso de corticoesteróides, embora sem citar nenhuma explicação definitiva para este fato. A partir destes resultados, os autores preconizaram o uso de corticotrofina em todas as crianças que necessitassem de terapêutica prolongada<sup>50</sup>.

No início da década de 1960, estudando 63 crianças com idade entre 18 meses e 14 anos, foi sugerido que as crianças que iniciaram o tratamento da doença nos primeiros três meses apresentariam maiores taxas de evolução favorável, frequência de crianças com apenas uma internação, menor tempo de tratamento e menor persistência de proteinúria com diferença estatisticamente significativa<sup>39</sup>. Posteriormente, alguns autores sugeriram que os resultados deste estudo poderiam ter sido influenciados por um viés na seleção dos pacientes com relação à intensidade da doença: os pacientes tratados mais precocemente teriam formas mais leves da doença. Além disso, os resultados não foram repetidos em outros estudos<sup>48</sup>.

No início da década de 1960, foi relatado o óbito de uma criança com a descrição de sintomas semelhantes aos da insuficiência adrenal<sup>39</sup>. Posteriormente, após o relato de outros casos, esta entidade passou a ser bem caracterizada e relacionada à administração de corticoesteróides, sendo recomendada, a partir de então, a suplementação de corticoesteróides em pacientes submetidos a situações estressoras<sup>51</sup>.

Ainda na década de 1960, foram publicados resultados de uso intermitente de corticoesteróides em adultos asmáticos. A dose utilizada para administração a cada dois dias (dias alternados) correspondia à dose total que seria usada neste intervalo de tempo, com

administração fracionada. Os autores discutiram que o intervalo de 48hs foi escolhido porque intervalos menores (12, 24 e 36 horas) eram acompanhados de inibição da adrenal e um intervalo maior (72 horas) não foi acompanhado de efeitos terapêuticos adequados<sup>52</sup>.

Os primeiros estudos com administração de corticoesteróides em dias alternados em crianças nefróticas foram realizados no final da década de 1960, e mostraram que, apesar do uso de prednisona por tempo longo (média de 23 meses) com dose alta (média de 42mg/dia), a inibição da adrenal foi mínima<sup>51,53</sup>. O uso de corticoesteróides em dias alternados teria pequeno efeito deletério no crescimento e não causaria mais do que uma disfunção mínima da adrenal ou do metabolismo de carboidratos. Sendo assim, a tentativa de evitar um estado cushingóide quando os corticoesteróides são administrados via oral estimulam o uso de doses maiores, talvez com benefício maior para o paciente<sup>51,53</sup>.

Na segunda metade da década de 1960, os autores começavam a dividir os pacientes de acordo com a resposta ao tratamento com corticoesteróide e evolução clínica: 40% dos pacientes respondiam bem a um esquema de tratamento (ou apresentavam remissão espontânea) e não recidivavam depois; 53% respondem ao tratamento, mas recidivam e precisam de novo esquema; 7% não respondem ao tratamento e deveriam ser tratados com altas doses de diuréticos, antagonistas de aldosterona, além de tratamento suportivo. Nesta época, já foi aventada a hipótese de uso de imunossuppressores no grupo que não respondia aos corticoesteróides e da contra-indicação de corticoesteróide contínuo nos pacientes do grupo que evoluía sem recidivas<sup>54</sup>.

Alguns autores demonstraram que a seletividade da proteinúria estaria relacionada com a resposta ao tratamento com corticoesteróides<sup>55</sup>.

No final da década de 70, foi publicado um artigo do ISKDC, apresentando resultados de um ensaio clínico randomizado com crianças córtico-sensíveis, em que um novo esquema terapêutico com corticoesteróides com dobro da dose total e tempo de tratamento maior era testado. O novo esquema foi acompanhado de menor taxa de recidivas durante o tratamento e maior tempo de remissão. No entanto, todos os pacientes dos dois grupos recidivaram no período até oito meses após tratamento, e, após a recidiva, tanto a frequência de recidivas como a média do número de proteinúrias foi semelhante nos dois grupos. Foi concluído que não havia evidências para preconizar a exposição destas crianças a doses maiores<sup>56</sup>.

Em 1992, o ISKDC concluiu que, para pacientes com classificação histopatológica de glomerulonefrite mesângiocapilar, um tratamento mais prolongado com

prednisona seria benéfico nestes pacientes<sup>57</sup>.

### Imunossuppressores

O primeiro artigo publicado pelo ISKDC em 1970, um ensaio clínico-randomizado com 197 crianças, concluiu que não havia benefícios da azatioprina, em relação a placebo, em pacientes córtico-resistentes, e também não foram observadas vantagens significativas nos pacientes com recidivas freqüentes aos corticoesteróides<sup>(58)</sup>. Ainda na década de 70, foram demonstrados os benefícios da ciclofosfamida em pacientes com recidivas freqüentes e nos pacientes que permaneciam com proteinúria após oito semanas de tratamento com corticoesteróides<sup>59</sup>. Na segunda metade da década de 1990, foi demonstrado que esta droga não tinha efeito nos pacientes com classificação histopatológica de glomeruloesclerose segmentar e focal<sup>60</sup>.

### PROGNÓSTICO

Os primeiros relatos de melhora espontânea da síndrome nefrótica foram feitos na década de 1940 em 2 crianças “sem nenhuma infecção ou outro tratamento”<sup>8</sup>. Outros relatos falavam que, nos primeiros dois meses de doença, remissão espontânea ocorria em 55% dos pacientes com nefrose e 60% dos pacientes com estágio nefrótico de glomerulonefrite crônica. Após dois meses de evolução da doença, este índice era reduzido para 42% e 26% respectivamente<sup>6</sup>. Aproximadamente 25% apresentaram remissão total com seguimento entre dois e dez anos<sup>16</sup>. Sendo assim, na década de 1930, iniciou-se a divisão das crianças com síndrome nefrótica em dois grupos: aqueles com sintomas de curta duração e aqueles com longa duração.

Alguns autores defendiam que a velocidade de hemossedimentação poderia ser um índice confiável de atividade da doença nos casos de nefrose<sup>7</sup>, e acreditavam poder prever tanto a melhora quanto a recidiva através de um aumento ou diminuição no valor deste exame<sup>9</sup>. Este exame complementar permaneceu sendo indicado no acompanhamento dos pacientes até o final da década de 1950<sup>11</sup>.

Mortalidade de 50% foi descrita em 36 crianças acompanhadas ao longo de 15 anos durante a década de 30. Dentre as 18 crianças que faleceram, 17 foram por infecção, 15 destas por peritonite<sup>16</sup>. Na década de 1940, a mortalidade permanecia quase a mesma, atingindo 55%: 22 em 40 crianças, sendo 50% dos óbitos por infecção<sup>7</sup>. Foi demonstrado que 88% dos pacientes nefróticos com infecção grave morreram antes da era da antibioticoterapia. Após a introdução destes, a mortalidade por



infecção grave foi reduzida para cerca de 40%<sup>7</sup>, sendo relatado que, após uso mais liberal da sulfadiazina e outros antibióticos, em 1942, poucas mortes foram causadas por infecção, reduzindo a taxa de mortalidade de 6,8% para 3,1% pacientes/ano<sup>6,7</sup>. Outros relatavam uma redução da taxa de mortalidade por infecção bacteriana de 25% para 13,5% com antibioticoterapia<sup>8</sup>.

Antes da terapêutica com hormônios adrenocorticais, esperava-se que, após três anos da evolução da doença, um terço dos pacientes teria evoluído para óbito, um sexto teria evoluído com “cura” e o restante permaneceria vivo, mas com manifestações da doença<sup>9</sup>.

Como os resultados com o uso de hormônios adrenocorticais no tratamento desta doença foram satisfatórios, passaram a recomendar um período de tempo maior do que um ano para definir “cura”. Ainda assim, persistia a dúvida se os pacientes “curados” teriam alguma deterioração da função renal na idade adulta, pois já tinham sido relatados casos de pacientes com síndrome nefrótica com evolução para “nefrite crônica”<sup>9</sup>.

Os primeiros casos sugestivos de alterações glomerulares mais complexas parecem ter sido descritos ainda na década de 1940. Com o relato de duas crianças com sintomatologia típica de nefrose até a fase terminal da doença, quando evidências de “nefrite crônica” foram observadas, o autor sugeriu que, diante dessas observações, alguns casos de nefrose poderiam evoluir para nefrite crônica com azotemia persistente e óbito. Esse autor ressaltou, ainda, que podem ser necessários muitos meses antes do prognóstico poder ser estabelecido<sup>7</sup>.

Desde então, alguns autores já tentavam estabelecer alguns fatores preditivos que poderiam identificar precocemente aquelas crianças de mau prognóstico. Inicialmente, tentou-se estabelecer uma correlação entre presença e intensidade da hematúria com a extensão da lesão glomerular. Contudo, no final da década de 1940, já se aceitava a hematúria como manifestação possível na evolução de pacientes com nefrose lipoídica<sup>8</sup>. Na década de 1950, o prognóstico começou a ser diferenciado para alguns grupos com evoluções clínicas diferentes: certas características da síndrome nefrótica classificadas como nefrose lipoídica têm um prognóstico relativamente bom, enquanto aqueles nos quais os padrões de glomerulonefrite crônica predominam têm um prognóstico pior, sendo sugerido que a persistência de hipertensão arterial e/ou retenção nitrogenada por mais de um mês seriam sugestivas de alteração glomerular mais complexa<sup>6</sup>. A partir de então, considerava-se que pacientes com um ou mais sinais nefríticos persistentes durante a evolução da nefrose geralmente têm um desfecho menos favorável do que os pacientes sem

estes sintomas<sup>38</sup>. No início da década de 1960, foi citado que a mortalidade de crianças com hematúria entre os sintomas iniciais foi de 62%, comparada a uma mortalidade de 33% de crianças sem hematúria<sup>13</sup>. Na segunda metade da década de 1960, o prognóstico das crianças tentava ser determinado o mais precoce possível, e alguns autores citaram que, no diagnóstico, pacientes com um ou mais sinais de lesão glomerular difusa (uréia > 25mg%, hipertensão diastólica, ou hematúria) teriam um prognóstico pior do que os pacientes sem estes achados<sup>48</sup>.

Nesta época, afirmava-se que o prognóstico parecia não estar relacionado com o número e duração das exacerbações<sup>6</sup>.

Os pacientes passaram a ser divididos em três grupos de acordo com a resposta ao tratamento com corticoesteróides: 1) remissão completa (sem edema e sem proteinúria); 2) melhora (sem edema, mas com proteinúria); 3) refratário (sem melhora evidente)<sup>11</sup>. O primeiro grupo apresentou grau de lesão histológica mínima, enquanto os pacientes refratários tinham grau mais grave de lesão indicados geralmente por queda da filtração glomerular. A comparação dos valores médios de ritmo de filtração glomerular, proteinúria e excreção protéica renal dos pacientes dos grupos com remissão completa e do grupo refratário, foi diferente com significância estatística<sup>11</sup>. A partir destes achados, os autores propuseram “a possibilidade de que o prognóstico a longo-prazo dos pacientes nefróticos poderia ser predito pela observação da resposta ao tratamento intensivo com corticoesteróides e resposta a curto prazo (três meses)”<sup>11</sup>.

Os autores citaram, ainda, que 65% dos pacientes tratados com prazo mais longo ainda permaneciam em remissão ou sem edema 3 meses depois do tratamento. Nenhum dos pacientes classificados como remissão ou livre de edema três meses após início da terapia tornou-se refratário a novo esquema terapêutico com corticoesteróides com nova recidiva. Nenhum destes desenvolveu evidências de perda de função renal após seguimento por 3 anos<sup>11</sup>.

O crescimento e desenvolvimento foram razoáveis, mesmo nas crianças com exacerbações frequentes e intensas<sup>7</sup>. Crescimento e desenvolvimento normalmente estão atrasados durante a fase ativa de nefrose, mas com recuperação dos canais normais de crescimento após recuperação<sup>6</sup>. Alguns autores relatavam que o uso de corticóide em dose de manutenção por um ano não afetava o crescimento<sup>18,38</sup>. Porém, no final da década de 1960, já estava determinado que os corticoesteróides poderiam inibir o crescimento diretamente no crescimento da cartilagem<sup>51</sup>, e que o déficit de crescimento estaria presente em crianças com outras doenças com tratamento baseado na corticoterapia<sup>51</sup>.

A relação entre a classificação histopatológica e resposta ao tratamento começou a ser estabelecida mais diretamente na década de 1970, com um artigo do ISKDC<sup>61</sup>. No ano de 1978, foi publicado, também pelo ISKDC, um estudo indicando que as biópsias renais deveriam ser reservadas para pacientes que não respondessem ao tratamento inicial com corticoesteróides, ou cujas características clínico-laboratoriais sugerissem glomerulonefrite membranoproliferativa<sup>62</sup>.

No início da década de 1980, foi publicado um estudo demonstrando que a acurácia da resposta inicial ao tratamento com corticoesteróides na identificação de crianças com síndrome nefrótica por lesões mínimas era alta. No entanto, a predição de que um paciente que não respondesse ao tratamento inicial com corticoesteróides teria uma classificação histopatológica outra que não lesões mínimas estaria errada em 25% destes casos<sup>63</sup>.

Em 1982, um estudo demonstrou, em crianças córtico-sensíveis com lesões mínimas, que o número de recidivas durante os primeiros seis meses de tratamento apresentava uma forte correlação com o prognóstico e evolução clínica. A classificação histopatológica, características clínico-laboratoriais, tempo para resposta inicial e o intervalo entre a resposta inicial e primeira recidiva não estavam associados com prognóstico e evolução clínica<sup>65</sup>. Dois anos depois, foi demonstrado que a resposta inicial ao tratamento, e não a classificação histopatológica, poderia estar relacionada com a evolução para óbito<sup>66</sup>. Ainda na década de 90, foi confirmada a relação entre a resposta inicial ao tratamento com corticoesteróides e evolução para insuficiência renal crônica e óbito em crianças com classificação histopatológica de lesões mínimas. Foi recomendado que os pacientes classificados como córtico-resistentes deveriam receber uma terapêutica mais agressiva<sup>67</sup>.

## CONCLUSÃO

Podemos concluir que o conhecimento médico-científico acerca dos diversos aspectos da 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 das formas histopatológicas mesângio-proliferativa e glomerulosclerose segmentar e focal ainda é escasso. Um grande avanço na compreensão da síndrome nefrótica, especialmente dos quadros complexos, poderá ser proporcionado neste século pelos estudos de genética e biologia molecular.

## AGRADECIMENTOS

Este estudo foi parcialmente apoiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), pelo Conselho de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e pela Pró-Reitoria de Pesquisa-UFMG.

## REFERÊNCIAS

1. Müller F. Morbus Brightii, Verhandl d. deutsch. Path. Gesellsch 1905;9:64.
2. McElroy JB. Nephroses. JAMA 1927;89:940-5.
3. Munk F. Klinische Diagnostik der degenerativen Nieren-erkrankungen. Ztschr F Klin Med;1913;78-1.
4. Volhard F, Fahr T. Die Brightsche Nierenkrankheit. Berlin:Julius Springer, 1914.
5. Schwarz H, Kohn JL, Weiner SB. Lipid nephrosis. AJDC 1943;65:355-63.
6. Barnett HL, McNamara H, Mc Crory W, Forman C, Rapoport M, Michie A, et al. The effects of ACTH and cortisone on the nephrotic syndrome. AJDC 1950;80:519-20.
7. Block WM, Jackson RL, Stearns G, Butsch MP. Lipoid Nephrosis. Clinical and Biochemical studies of 40 children with 10 necropsies. Pediatrics 1948;1:733-53.
8. Galan E. Nephrosis in Children. AJDC 1949;77:328-50.
9. Riley CM, Davis RA. Childhood Nephrosis. Pediatr Clin North Am 1955;893-910.
10. Bell ET. Lipoid nephrosis. Am J Path 1929;5:587.
11. McCrory WW, Rapoport M, Fleisher DS. Estimation of severity of the nephrotic syndrome in childhood as a guide to therapy and prognosis. Pediatrics 1959;861-73.
12. Galan E, Masó C. Needle biopsy in children with nephrosis. A study of glomerular damage and effect of adrenal steroids. Pediatrics 1957;20:610-25.
13. Arneil GC. 164 children with nephrosis. Lancet 1961;II:1103-10.
14. Epstein AA. The nature and treatment of chronic parenchymatous nephritis (nephrosis). JAMA 1917;69:444.
15. Clausen SW. Parenchymatous nephritis. AJDC 1925;29:581.
16. Schwarz H, Kohn JL. Lipoid nephrosis. AJDC 1935;49:579-93.
17. Blackman SS Jr. Pneumococcal lipid nephrosis and the relation between nephrosis and nephritis. Bull Johns Hopkins Hosp 1934;55:85.
18. Lange K, Strang R, Slobody LB, Wenk EJ. The treatment of the nephrotic syndrome with steroids in children and adults. Arch Int Med 1957;760-70.
19. Farr LE, MacFadyen DA. Hypoaminocidemia in children with nephrotic crises. AJDC 1940;59:782-92.
20. McCall MF, Ross A, Wolman B, Burns AD, Harpur EM, Goldbloom A. The nephrotic syndrome in children treated with ACTH and cortisone. Arch Dis Child 1952;309-21.
21. Fox CL, Slobody LB. Tissue changes in the nephrotic syndrome:

- demonstration of potassium depletion. *Pediatrics* 1951;7:186-92.
22. Chinard FP, Lauson HD, Eder HA, Greif RL, Hiller A. A study of the mechanism of proteinuria in patients with the nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 1954;33:621-8.
23. Diniz JSS. Síndrome Nefrótica na Criança [tese de livre-docência]. Belo Horizonte: UFMG, 1976.
24. James JA. Nephrotic syndrome. In: *Renal Disease in Childhood*. 2ª ed. Saint Louis: The C.V. Mosby, 1972. p. 196-222.
25. Farr LE. The assimilation of protein by young children with the nephrotic syndrome. *Am JM Sc* 1938;195:70.
26. Schiff E. Über die Lipoidnephrose im Kindesalter: Ernährungstherapie und einige klinische Beobachtungen. *Jahrb F Kinderh* 1932;137:1.
27. Epstein AA. Thyroid therapy and thyroid tolerance in chronic nephrosis. *JAMA* 1926;87:913.
28. Cooke RE. Nephrotic syndrome in children. *Connecticut* 1953;17:988.
29. Dick MW, Warweg E, Andersch M. Acacia in the treatment of nephrosis. *JAMA* 1935;105:654-7.
30. Falkenstein DF, Jackson RL. Acacia therapy in a child with nephrosis. *J Pediatr* 1940;16:700-3.
31. Garnett ES, Webber CE. Changes in blood-volume produced by treatment in the nephrotic syndrome. *Lancet* 1967;ii:798-9.
32. Major RH. Observations on treatment of lipoid nephrosis. *Ann Int Med* 1939;12:1555.
33. Tezner D, Stross J. Der Einfluss der Masern und des Nirvanol Exanths und der Verlauf der genuinen Nephrose. *Monatschr F Kinderh* 1932;49:1.
34. Blumberg RW, Cassady HA. Effect of measles on the nephrotic syndrome. *AJDC* 1947;73:151-66.
35. Janeway CA, et al. Diuresis in children with nephrosis; comparison of response to infection of normal serum albumin and to infection, particularly measles. *Tr A Am Physicians* 1948;61:108.
36. Rosenbaum AH, Lander HB, Fisher RM. Measles in the nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1949;35:574.
37. Todd RM. The natural history of nephrosis. *Arch Dis Child* 1957;32:99-105.
38. McCrory WW, Macaulay D. Recent advances in the management of renal disease in children (part I). *Pediatrics* 1957;19:481-98.
39. Heymann W, Hunter JLP. Importance of early treatment of the nephrotic syndrome. *JAMA* 1961;175:563-8.
40. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dexydrocortisosterone: compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis: preliminary report. *Proc Staff Meet Mayo Clinic* 1949;24:181.
41. Good RA, Vernier RL, Smith RT. Serious untoward reactions to therapy with cortisone and adrenocorticotropin in pediatric practice. *Pediatrics* 1957;19:95-118, 272-380.
42. Riley CM. The management of the nephrotic syndrome. *Bull New York Acad Med* 1952;28:630.
43. Kramer B, Goldman H, Cason L. The treatment of the non-edematous child with ACTH. *J Pediatr* 1952;41:792.
44. Lange K, Slobody L, Strang R. Prolonged intermittent ACTH and cortisone therapy in the nephrotic syndrome; immunologic basis and results. *Pediatrics* 1955;15:156.
45. Lange K, Slobody L, Strang R. Treatment of the nephrotic syndrome with interrupted ACTH or oral cortisone therapy. *Proc Soc Exper Biol Med* 1953;82:315.
46. Merrill AJ, Mitchel GL. Continuous ACTH therapy of nephrotic syndrome in children. *J Clin Investigation* 1953;32:589.
47. Greenman L, Weigand FA, Danowski TS. Therapy of the nephrotic syndrome. *Am J Dis Child* 1955;89:169.
48. Cornfeld D, Schwartz MW. Nephrosis: a long-term study of children treated with corticosteroids. *The J Ped* 1966;68:507-15.
49. Riley CM. Nephrotic syndrome. Effect of Adrenocorticotrophic hormone. *Pediatrics* 1951;4:457-71.
50. Friedman M, Strang LB. Effect of long-term corticosteroids and corticotrophin on the growth of children. *Lancet* 1966;ii:568-72.
51. Sadeghi-Nejad A, Senior B. Adrenal function, growth, and insulin in patients treated with corticoids on alternate days. *Pediatrics* 1969;43:277-83.
52. Harter JG, Reddy WJ, Thorn GW. Studies on intermittent-corticosteroid dosage regimen. *New Eng J Med* 1963;269:591-6.
53. Soyka LF, Saxena KM. Alternate-day steroid therapy for nephrotic children. *JAMA* 1965;192:225-30.
54. Arneil GC, Lam CN. Long-term assessment of steroid therapy in childhood nephrosis. *Lancet* 1966;2:819-21.
55. Soothill JF, Hendrickse RG. Some immunologic studies of the nephrotic syndrome of Nigerian children. *Lancet* 1967;ii:629-32.
56. [No authors listed] Nephrotic syndrome in children: a randomized trial comparing two prednisone regimens in steroid-responsive patients who relapse early. Report of the international study of kidney disease in children. *J Pediatr*;95(2):239-43.
57. Tarshish P, Bernstein J, Tobin JN, Edelmann CM Jr. Treatment of mesangiocapillary glomerulonephritis with alternate-day prednisone – a report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol* 1992;6(2):123-30.
58. Abramowicz M, Barnett HL, Edelmann CM Jr, Greifer I, Kobayashi O, Arneil GC, et al. Controlled trial of azathioprine in children with nephrotic syndrome. A report for the international study of kidney disease in children. *Lancet* 1970;1(7654):959-61.
59. [No authors listed] Prospective, controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with nephrotic syndrome. Report of the International study of Kidney Disease in Children. *Lancet* 1974;2(7878):423-7.
60. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM Jr. Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol* 1996;10(5):590-3.
61. Churg J, Habib R, White RH. Pathology of the nephrotic syndrome in children: a report for the International Study of Kidney Disease in Children. *Lancet* 1970;760(1):1299-302.
62. [No authors listed] Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int* 1978;13(2):159-65.
63. [No authors listed] The primary nephrotic syndrome in chil-

- 
- dren. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr* 1981;98(4):561-4.
64. [No authors listed] Primary nephrotic syndrome in children: clinical significance of histopathologic variants of minimal change and of diffuse mesangial hypercellularity. A Report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int* 1981;20(6):765-71.
65. [No authors listed] Early identification of frequent relapsers among children with minimal change nephrotic syndrome. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr* 1982;101(4):514-8.
66. [No authors listed] Minimal change nephrotic syndrome in children: deaths during the first 5 to 15 years' observation. Report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatrics* 1984;73(4):497-501.
67. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM Jr. Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome: report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Am Soc Nephrol* 1997;8(5):769-76.

**Endereço para correspondência:**

Marcelo Militão Abrantes  
Rua Prof. Norton Kaiserman 45, ap. 304  
30310-570 Belo Horizonte, MG