

TRATAMENTO DA GLOMERULOPATIA DA ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA

Efeito de corticosteróides, ciclofosfamida e esquistossomicidas

Margarida DUTRA (1), Edgar Marcelino de CARVALHO FILHO (2), Ernane Antunes GUSMÃO (3), Francisco Peltier QUEIROZ (4), Edilson BRITO (5) e Heonir ROCHA (6)

R E S U M O

Observou-se o comportamento terapêutico da nefropatia em 27 doentes adultos, de ambos os sexos (admitidos no Hospital Prof. Edgard Santos) com diagnóstico clínico de esquistossomose mansônica e glomerulonefrite. O diagnóstico de esquistossomose foi feito pelo achado de ovos viáveis de *S. mansoni* nas fezes e/ou de granulomas em biopsias de fígado contendo, no seu centro, ovos deste verme. Dos doentes com glomerulopatia, todos apresentavam proteinúria; em 22 a proteinúria foi maciça (maior que 3g%/dia), a albumina sérica baixa (menor que 3g%) e os doentes estavam edemaciados, o que permitiu o diagnóstico de síndrome nefrótica. Em cinco casos a proteinúria foi menos intensa, havendo edema em dois e hipertensão arterial em três deles. A quase totalidade dos doentes apresentava a forma hepatoesplênica da esquistossomose, sendo que apenas quatro evidenciavam a forma hepatintestinal. Todos os doentes foram acompanhados, após tratamento, pelo período mínimo de 1 ano. Em todos os casos foi realizada biópsia renal percutânea, sendo que 13 deles apresentavam o quadro de glomerulonefrite proliferativo-membranosa e, em 14, de esclerose focal glomerular. Dos doentes tratados, sete foram acompanhados apenas sintomaticamente persistindo o quadro clínico em seis deles, apenas um tendo evidenciado leve melhora clínica. Dos outros, sete foram tratados com corticosteróides e ciclofosfamida, nove receberam além disso, um esquistossomicida (oxamniquine ou hycanthone) e em quatro foi usado apenas um esquistossomicida. Dos 20 doentes que receberam algum tipo de medicação, em cinco a resposta foi considerada boa, em quatro apenas parcial, deixando de haver melhora clínica e laboratorial na maioria (11 casos). A falta de resposta terapêutica ocorreu tanto nos doentes com glomerulonefrite proliferativo-membranosa quanto naqueles com esclerose focal glomerular. O acréscimo ou o uso de esquistossomicida não modificou a resposta terapêutica, no período de observação deste estudo. Os Autores sugerem que após manifestações clínicas do tipo síndrome nefrótica, com ou sem hipertensão arterial, já existem lesões irreversíveis em grande quantidade, tornando inviável uma resposta terapêutica. É admissível que o tratamento em fase inicial, incluindo o extermínio da parasitose que é a fonte de alteração imunológica, possa resultar em cura dessa condição.

I N T R O D U Ç Ã O

Embora não se constituindo ocorrência freqüente, glomerulopatia é uma importante complicação da esquistossomose mansônica, observada particularmente nas formas hepatoesplênicas desta parasitose^{2,7,10}. Alguns doentes com esta condição já se apresentam ao hospital com síndrome nefrótica, hipertensão arterial ou mesmo urêmicos^{3,9,10}. Sabe-se que nas

plênicas desta parasitose^{2,7,10}. Alguns doentes com esta condição já se apresentam ao hospital com síndrome nefrótica, hipertensão arterial ou mesmo urêmicos^{3,9,10}. Sabe-se que nas

(1) Mestranda em Medicina Interna

(2) Mestre em Medicina Interna

(3) Professor Assistente, Disciplina de Nefrologia

(4) Auxiliar de Ensino, Disciplina de Nefrologia

(5) Professor Assistente, Disciplina de Patologia

(6) Professor-Titular e Chefe do Departamento de Medicina

Trabalho realizado no Departamento de Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, Salvador, Brasil

formas clínicas aparentes do envolvimento renal na esquistossomose mansônica, a glomerulonefrite proliferativo-membranosa é a apresentação histológica mais comum, seguida da esclerose focal glomerular, sendo mais raras as outras de glomerulopatia^{4,9}. De qualquer modo, a glomerulopatia nesta parasitose é evolutiva, conduzindo o paciente à uremia, justificando-se, portanto, a adoção de tentativas terapêuticas que visem estacionar ou reverter o processo. Isto se torna mais evidente quando, nesta condição, se presume que a alteração imunológica de que resulta a glomerulonefrite está ligada à parasitose⁸, propiciando a oportunidade de se observar a evolução do processo após extermínio ou acentuada redução da fonte antigênica.

No presente estudo apresentaremos a resposta terapêutica a corticosteróides e ciclofosfamida de pacientes esquistossomóticos hepatoesplênicos ou hepatintestinais com glomerulonefrite, nos quais se realizou ou não o tratamento da parasitose. Procurou-se ver, de outra parte, se o tratamento da esquistossomose trazia algum efeito maléfico imediato à glomerulopatia instalada. Todos estes dados foram buscados na tentativa de se observar se havia alguma peculiaridade na glomerulopatia da esquistossomose mansônica particularmente no que respeita ao seu controle terapêutico.

MATERIAL E MÉTODOS

PARTE I

Todos os 27 doentes incluídos no estudo foram adultos, de ambos os sexos, com idade variando de 11 a 54 anos (a maioria entre 20 e 40 anos) hospitalizados no Hospital Prof. Edgard Santos (Salvador-Bahia), que tiveram o diagnóstico de esquistossomose mansônica feito através demonstração de ovos viáveis de *S. mansoni* nas fezes ou pela presença de granulomas hepáticos contendo, no centro, ovos deste parasita. Destes doentes 23 apresentavam a forma hepatoesplênica e quatro a forma hepatintestinal da esquistossomose. O diagnóstico de glomerulonefrite foi feito, em todos os casos, através biópsia renal percutânea (agulha de Vim-Silvermann, modificação de Franklin). O material da biópsia foi fixado em Bouin, e os cortes de 2 μ de espessura foram corados pela hematoxilina eosina, ácido periódico de Schiff (PAS), prata metanamina (PASM) e pelo co-

rante de Heidenhain, para tecido conectivo (AZAN).

Os doentes com diagnóstico de glomerulonefrite, para fins de avaliação terapêutica, foram divididos em quatro grupos:

Grupo I — Doentes que receberam corticosteróides e/ou imunossupressores — 7 casos.

Grupo II — Doentes que receberam corticosteróides e/ou imunossupressores associados a esquistossomicida — 9 casos.

Grupo III — Doentes que receberam apenas esquistossomicidas — 4 casos.

Grupo IV — Doentes que receberam apenas tratamento sintomático (diurético, dieta hipossódica etc...) — 7 casos.

A distribuição dos casos se fez por acaso, não tendo havido randomização, tampouco, houve seleção de pacientes para este ou aquele grupo. O tratamento com corticóide foi feito à base de prednisona, 60 mg ao dia durante 30 dias, seguido de período intermitente (3 vezes por semana) em doses decrescentes, por período de 6 a 8 meses. A ciclofosfamida foi usada na dose inicial de 200 mg ao dia por 15 dias, seguida de 100 mg em dias alternados (3 vezes por semana, alternando com a prednisona), por período de 3 a 6 meses. A oxamniquine foi usada na dose de 12,5 mg/kg de peso, dose única — Os doentes tratados com hycanthone receberam uma injeção intramuscular, na dose de 3,5 mg/kg de peso.

Todos os doentes tratados foram acompanhados por período de, pelo menos, um ano para a avaliação da resposta terapêutica.

Em 6 doentes foi feita nova biópsia renal percutânea para a comparação da histologia com aquela antes do tratamento.

As respostas terapêuticas foram qualificadas como:

Resposta boa — quando houve desaparecimento das manifestações clínicas do envolvimento renal, e normalização dos achados laboratoriais.

Resposta parcial — quando houve grande melhora clínica, persistindo entretanto, algumas alterações laboratoriais (especialmente a proteinúria).

Resposta nula — quando não houve melhora clínica ou laboratorial.

Todos os doentes incluídos no estudo tiveram acompanhamento clínico no Ambulatório

rio de Nefrologia por período de, pelo menos um ano após tratamento.

PARTE II

O efeito imediato do tratamento com oxamniquine sobre alguns parâmetros funcionais de rim foi observado em 7 outros doentes com glomerulopatia e esquistossomose hepatoesplênica, diagnosticados e estudados à semelhança do grupo anterior. O produto foi usado na dose de 12,5 mg/kg de peso, e todos os doentes foram submetidos, antes do tratamento, e depois de um, três e sete dias a determinações de uréia, creatinina, "clearance" de creatinina, proteinúria quantitativa e níveis da globulina β 1A/1C.

PARTE I

RESULTADOS

1) Apresentações clínicas dos doentes com glomerulopatia associada à esquistossomose mansônica, submetidos a tratamento

Dos 27 doentes, 22 apresentaram quadro clínico de síndrome nefrótica (proteinúria > 3g nas 24 horas, albumina sérica < 3g% e edemas), sendo que destes, 13 estavam hipertensos (tensão arterial mínima igual ou superior a 90 mmHg e máxima igual ou superior a 150 mmHg). Outros cinco doentes apresentaram-se com proteinúria discreta associada quer à hipertensão arterial (3 casos), quer a edema de membros inferiores (2 casos).

2) Tipos histológicos de glomerulopatia associada à esquistossomose nos doentes tratados

Dos 27 doentes do estudo, 14 apresentavam o quadro histopatológico de esclerose glomerular focal, e 13 o diagnóstico de glomerulonefrite proliferativo-membranosa.

3) Resposta terapêutica ao uso de corticóides e ciclofosfamida

Dos 7 doentes que receberam um ou ambos os produtos mencionados, em 2 houve boa resposta (1 com glomerulonefrite membrano-proliferativa e outro com esclerose glomerular focal). A resposta terapêutica foi apenas parcial ou nula em 5 dos 7 casos tratados (Tabela I).

TABELA I
 Resposta terapêutica da glomerulopatia associada à esquistossomose mansônica — dados gerais

Terapêutica	Resposta			Total
	Boa	Parcial	Nula	
Corticóide				
+	2	2	3	7
Ciclofosfamida				
Corticóide				
+				
Ciclofosfamida	3	2	4	9
+				
Esquistossomicida				
Esquistossomicida	0	4	0	4
Sintomática	0	1	6	7
Total	5	9	13	27

4) Resposta terapêutica ao uso de corticóides, ciclofosfamida e esquistossomicida associados

Dos 9 doentes submetidos a este esquema terapêutico, apenas 3 apresentaram boa resposta, todos eles evidenciando histologicamente, uma esclerose glomerular focal.

5) Resposta terapêutica ao uso de esquistossomicida

Quatro pacientes receberam apenas oxamniquine ou hycanthone, havendo resposta parcial em todos eles (2 com glomerulonefrite proliferativo-membranosa e 2 com esclerose glomerular focal).

6) Resposta ao tratamento apenas sintomático

Dos 7 doentes deixados aleatoriamente fora dos esquemas mencionados, 6 tiveram resposta nula, e apenas um apresentou resposta parcial, durante todo o período de acompanhamento dos casos.

7) Influência do tipo histológico da glomerulopatia e da apresentação clínica, na resposta terapêutica

De modo geral, tanto os doentes com glomerulonefrite proliferativo-membranosa quanto aqueles com esclerose focal glomerular não responderam bem (resposta nula ou apenas parcial) aos esquemas terapêuticos — Merece destaque o fato de 3 doentes com esclerose glomerular focal terem respondido bem ao esquema

de corticóides associado a esquistossomicida e ciclofosfamida (Tabela III).

De outra parte, qualquer que tenha sido a apresentação clínica, a resposta terapêutica foi sempre parcial ou nula na maioria dos casos (Tabela IV).

TABELA II

Resposta terapêutica da glomerulopatia associada à esquistossomose mansônica — casos de glomerulonefrite membrano-proliferativa

Terapêutica	Resposta			
	Boa	Parcial	Nula	Total
Corticóide				
+	1	0	2	3
Ciclofosfamida				
Corticóides				
+				
Ciclofosfamida		2	2	4
+				
Esquistossomicida				
Esquistossomicida	0	2	0	2
Sintomática	0	1	3	4
Total	1	5	7	13

TABELA III

Resposta terapêutica da glomerulopatia associada à esquistossomose mansônica — casos de esclerose glomerular focal

Terapêutica	Resposta			
	Boa	Parcial	Nula	Total
Corticóide				
+	1	2	1	4
Ciclofosfamida				
Corticóides				
+				
Ciclofosfamida	3	0	2	5
+				
Esquistossomicida				
Esquistossomicida	0	2	0	2
Sintomática				
Total	4	4	6	14

PARTE II

8) Efeito imediato da oxamniquine sobre alguns parâmetros laboratoriais do esquistossomótico com glomerulopatia

Sete doentes com glomerulopatia foram tratados com oxamniquine, tendo sido acompanhados, na semana que se seguiu à terapêutica, alguns parâmetros laboratoriais.

TABELA IV

Resposta terapêutica da glomerulopatia associada à esquistossomose mansônica — influência da forma de apresentação clínica

Apresentação clínica	Resposta			
	Boa	Parcial	Nula	Total
Síndrome nefrótica	2	3	4	9
Síndrome nefrótica				
+	2	5	6	13
Hipertensão arterial				
Proteinúria/hipertensão arterial e/ou edema	1	3	1	5
Total	5	11	11	27

a) Dos 7 doentes, 6 apresentavam inicialmente a fração $\beta 1C/1A$ do complemento sérico baixo; destes, em 2 houve queda desta fração no 2.º ou 3.º dia do tratamento (de 60 mg% para 16 mg%, na doente M.S.A., e de 84 mg% para 44 mg%) — Em outros, houve alterações menores, para menos ou para mais (Tabela V).

TABELA V

Glomerulopatia associada à esquistossomose mansônica. Efeito imediato do tratamento com oxamniquine sobre o complemento sérico

Pacientes	Fração $\beta 1A$ (mg%)				
	Antes do tratamento	Após o tratamento (dias)			
		1	2	3	7
MSA	60	40	60	16	40
JCA	84	52	52	44	40
MSB	46	30	32	37	37
MSCS	52	66	68	67	72
MJ	156	140	148	172	140
MSP	35	30	33	32	35
JS	52	45	48	47	50

TABELA VI

Glomerulopatia associada à esquistossomose mansônica. Efeito imediato do tratamento com oxamniquine sobre a proteinúria quantitativa

Pacientes	Proteinúria quantitativa (g/l)		
	Antes do tratamento	Após o tratamento	
		3 dias	7 dias
MSA	0,7	0,6	0,7
JCA	1,5	1,5	1,0
MSB	1,5	—	1,2
MSCS	—	—	—
MG	0,3	0,6	0,5
MSP	2,4	1,6	1,6
JS	0,2	0,2	0,4

TABELA VII

Glomerulopatia associada à esquistossomose mansônica. Efeito imediato do tratamento com oxamniquine sobre o «clearance» de creatinina

Pacientes	«Clearance» de creatinina (ml/min/1.70)		
	Antes do tratamento	Após o tratamento	
		3 dias	7 dias
MSA	44,1	50,08	61,64
JCA	58,5	74,2	75,00
MSB	33,9	31,4	26,20
MSCS	98,7	101,5	97,6
MJ	90,8	87,8	88,6
MSP	34,5	50,8	59,5
JS	101,5	114,0	90,0

b) A proteinúria de 24 horas não se elevou em nenhum dos casos (Tabela VI).

c) Não houve elevação da creatinina sérica; a uréia se elevou discretamente no 3.º e 7.º dia em dois doentes (de 70 mg% para 99 mg% no 3.º dia, na doente M.S.A.; de 55 mg% para 72 mg% no 7.º dia, no doente J.C.A.).

d) Não houve queda do «clearance» de creatinina em nenhum dos doentes tratados, no período de 7 dias de observação — Isso foi observado mesmo nos doentes com redução inicial deste parâmetro (Tabela VII).

DISCUSSÃO

De modo geral, pôde-se documentar neste estudo que a glomerulopatia observada no esquistossomótico (geralmente na forma hepatoesplênica da parasitose) não responde bem aos esquemas terapêuticos oferecidos. Este fato, por si só não é surpreendente. A série tratada foi de adultos, apresentando-se com manifestação clínica de síndrome nefrótica na sua quase totalidade, com quadro histológico de glomerulonefrite proliferativo-membranosa ou esclerose focal glomerular, e nestes casos o esperado deveria ser mesmo uma falta de resposta terapêutica na maioria dos casos às medidas usuais empregadas^{1,11,12}. O motivo de ainda se ter insistido no uso de corticóides e de imunossuppressores foi por se tratar de condição clínica que poderia apresentar aspectos peculiares, desde quando se tratava de glomerulopatia considerada como secundária a uma parasitose vigente. Este fato tornou de grande importância a observação do efeito

de um esquistossomicida, associado a outros medicamentos ou isoladamente. A idéia de ter-se que afastar a fonte de antígenos, e, portanto, a manutenção de complexos antígeno-anticorpo circulantes para melhoria mais definitiva da glomerulopatia imunológica, pareceu-nos óbvia no particular. Já se sabe bem da existência de imune-complexos circulantes nesta parasitose, com antígenos do verme e seus produtos^{5,6}. Entretanto, mesmo o uso de esquistossomicidas não trouxe significante melhora, no período de observação de nosso estudo.

É verdade que estes doentes quando não tratados tendem a evoluir com manifestações clínicas persistentes de nefropatia, e, mesmo após 2 a 3 anos de observação, mantêm um quadro de síndrome nefrótica sem tendência a remissão. Foi o que aconteceu com 6 de 7 doentes deixados como controle, e apenas recebendo terapêutica sintomática (dieta hiposódica, diuréticos e/ou outros anti-hipertensivos). Apenas um doente apresentou no período de observação (média de 2 anos) uma remissão parcial.

Dos doentes recebendo corticóide e ciclofosfamida (sem esquistossomicida), dois apresentaram boa resposta, e três tiveram uma resposta nula, com apenas melhora clínica de 2 (total de sete casos). Padrão semelhante foi observado quando ao lado de corticóide e ciclofosfamida se acrescentou uma esquistossomicida: de nove casos, apenas três respostas boas e quatro doentes não tiveram melhora clínica ou laboratorial. Embora o número de casos ainda esteja muito pequeno, também não houve boa resposta apenas com o uso de esquistossomicida.

De qualquer modo, houve certa tendência a melhora clínica nos doentes que receberam corticóides e imunossuppressores (nove de 16 doentes melhoraram, embora quatro destes apenas clinicamente) quando comparados ao pequeno grupo sem tratamento (somente um de sete doentes não tratados teve melhora clínica). Esta limitada melhora foi, de certo modo, similar ao que já havíamos observado anteriormente no tratamento de adultos com síndrome nefrótica com o uso destes medicamentos¹¹.

A falta de uma boa resposta terapêutica em casos desta ordem pode apenas significar

que o tratamento foi feito em fase muito avançada e irreversível de lesão glomerular. Todos os doentes tratados apresentavam lesão renal bem estabelecida e geralmente grave, podendo já ter atingido fase impossível de reversão, mesmo após eliminação da fonte de antígenos ou o bloqueio de algumas reações imunológicas no hospedeiro comprometido. É admissível que o tratamento feito em fase anterior, antes do desenvolvimento de lesões tão avançadas, possa resultar em estacionamento ou cura das alterações. Isto aumenta a importância de dispormos de índices sugestivos de lesão glomerular na fase inicial, provavelmente ainda sem determinações clínicas aparentes. Este aspecto, de grande interesse prático, merece ser investigado.

Finalmente, o fato de não se ter observado qualquer efeito adverso imediato para os rins com o uso de esquistossomicida, apenas nos permite mais liberdade no manuseio desses medicamentos nos doentes com glomerulopatia associada à esquistossomose. Poder-se-ia imaginar uma agressão renal adicional resultante da degradação de vermes com invasão circulatória de antígenos em excesso. Mas isso não foi detectado nos sete dias seguintes ao uso de oxamniquine — A continuação destes estudos envolvendo 14, 21 e até 28 dias parece-nos ainda necessária, até melhor acompanhamento das possíveis alterações decorrentes do tratamento desta parasitose.

SUMMARY

Treatment of the glomerulopathy of *S. mansoni* infection. The effect of corticoid, ciclofosfamida and anti-schistosomal drugs.

Therapeutic response of the glomerulopathy associated with *S. mansoni* infection was observed in 27 adult patients of both sexes (admitted to Hospital Prof. Edgard Santos). The diagnosis of the parasitic disease was made by the demonstration of viable eggs of *S. mansoni* in the stools, or by the finding in liver biopsy, of granulomas centered by eggs of the worm. The glomerular disease was demonstrated by percutaneous renal biopsy. The patients presented a clinical picture of nephrotic syndrome with or without hypertension (22 cases), or mild proteinuria with edema or hypertension (5 cases). All patients

included in the study were followed up for at least one year. A total of 7 cases received only symptomatic therapy (diuretics, low salt diet), 7 cases were treated with corticosteroids plus ciclofosfamida, 9 received corticosteroids, ciclofosfamida and an anti-schistosome drug (oxamniquine or hycanthone), and 4 received only drugs for the parasitic infection.

The untreated group (only symptomatic therapy), showed the persistence of the clinical picture throughout the follow-up period in 6 out of 7 cases; only one showed clinical improvement, with maintenance of laboratory findings — Out of 20 patients treated with several regimens, 5 showed a complete remission, 4 only a clinical remission, and 11 patients evidenced no response. The addition of anti-schistosome drugs did not seem, in the present observation, to change the pattern of response of the patients. There was no difference in the therapeutic response of patients with membranoproliferative glomerulonephritis (13 cases) or focal glomerular sclerosis (14 cases). The use of oxamniquine (12.5 mg/kg. of body weight, single oral dose) did not seem to significantly interfere with the level of quantitative proteinuria, urea and creatine levels as well as creatinine clearance within 7 days of observation; there was a slight decrease $\beta 1C/1A$ in two such patients. Tolerance to the drug was considered good in most patients. The Authors suggest that when the patient with glomerular disease in the course of *S. mansoni* infection presents a picture of nephrotic syndrome, with or without hypertension, the renal lesion is usually too advanced and irreversible in the majority of cases.

It seems possible that the early detection of significant glomerulopathy and consequent therapy including the removal of the parasite—which seems to be the source of immunological derangements, — could result in cure of this condition.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADAMS, D. A.; MAXWELL, M. H. & BERNSTEIN, D. — Corticosteroid therapy of glomerulonephritis and the nephrotic syndrome: a review. *J. Chron. Dis.* 15: 29-50, 1962.
2. ANDRADE, Z. A. & QUEIROZ, A. C. — Lesões renais na esquistossomose hépato-esplênica. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 10: 36-40, 1968.

DUTRA, M.; CARVALHO FILHO, E. M. de; GUSMÃO, E. A.; QUEIROZ, F. P.; BRITO, E. & ROCHA, H. — Tratamento da glomerulopatia da esquistossomose mansônica. Efeito de corticosteróides, ciclofosfamida e esquistossomicidas. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 21:99-105, 1979.

3. BRITO, T. de; GUNGI, J.; CAMARGO, M. E.; PENNA, D. O. & SILVA, L. C. da — Advanced renal disease in patients with hepato-splenic Manson's schistosomiasis. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 12: 225-235, 1970.
4. BRITO, E. — *Patologia renal na esquistossomose mansônica hépato-esplênica*. (Tese). Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, Salvador, 1973.
5. BRITO, E.; SANTORO, F.; ROCHA, H.; DUTRA, M. & CAPRON, A. — *Schistosoma mansoni* circulating immune complexes in patients with and without nephropathy. *Exp. Parasit.* (In press), 1977.
6. BOUT, D.; SANTORO, F.; CARLIER, Y.; BINA, J. C. & CAPRON, A. — Circulating immune complexes in schistosomiasis. *Immunology* 32: 1-6, 1977.
7. LIMA, R. R.; BRITO, E. & ROCHA, H. — Glomerulonefrite crônica associada à hépato-esplenomegalia esquistossomótica. *Gaz. Med. Bahia* 69: 43-50, 1969.
8. MORICARTY, P. L. & BRITO, E. — Elution of renal anti-schistosome antibodies in human schistosomiasis mansoni. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 26: 717-722, 1977.
9. QUEIROZ, F. P.; BRITO, E.; MARTINELLI, R. & ROCHA, H. — Nephrotic syndrome in patients with *Schistosoma mansoni* infection. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 22: 622-628, 1973.
10. ROCHA, H.; CRUZ, T.; BRITO, E. & SUSIN, M. — Renal involvement in patients with hepato-splenic schistosomiasis mansoni. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 25: 108-115, 1976.
11. ROCHA, H.; TORRES, E. V.; LESSA, I. & VINHAES, L. A. — O uso de ciclofosfamida e corticoides no tratamento da síndrome nefrótica do adulto: estudo controlado. *Rev. Brasil. Pesq. Med. Biol.* 5: 21-28, 1972.
12. SHARPSTONE, P.; OGG, C. S. & CAMERON, J. S. — Nephrotic syndrome due to primary renal disease in adults. II — A controlled trial of prednisolone and azathioprine. *Brit. Med. J.* 2: 535-539, 1969.

Recebido para publicação em 11/1/1978.