

ESQUISTOSSOMOSE: 1.000 PACIENTES TRATADOS *

Pedro Aquino Noleto ** Paulo F. Neves *** Octaviano Magalhães ***
e José Maria Silva ****

Os autores relatam sua experiência com o hycanthone em 1.000 pacientes de esquistossomose mansônica, até agora tratados no Hospital de Clínicas da Universidade do Estado da Guanabara. São pacientes oriundos de áreas endêmicas do País, especialmente do nordeste e sudeste, 53,9% do sexo masculino e 46,1% do sexo feminino, de idade entre 5 e 63 anos. A forma clínica predominante da parasitose foi a hêpato-intestinal (96,8%). O medicamento foi administrado em dose única, na razão de 3 mg/kg de peso corporal, a 33,6% de pacientes internados e a 66,4% em regime de tratamento ambulatorial. Os níveis séricos das transaminases, determinados, para confronto, antes e depois do uso do produto, em 60 dos pacientes internados, não se alteraram, ou apenas sofreram elevações inexpressivas. Não houve efeitos colaterais em 42,3% dos pacientes. Nos demais, esses efeitos foram de pequena e média intensidade, duraram apenas o 1º dia, na maioria das vezes, e consistiram, especialmente, de náuseas e de vômitos. O controle de cura parasitária estabelecido compreendeu 4 exames de fezes — aos 30, 60, 90 e 120 dias do emprego do medicamento, o que já se fez em 330 pacientes (33%), com 99% de cura. Incluída a biópsia retal, sempre que foi possível, por ocasião do 4º exame de fezes, o esquema funcionou até agora em 97 pacientes (9,7%), dos quais 92 (94%) estão curados, segundo esse critério. O presente trabalho confirma a ação esquistossomicida do hycanthone, bem como sua boa tolerabilidade, inclusive no que se refere ao hepatócito. Os doentes, entretanto, devem ser criteriosamente selecionados, tendo-se em vista as contra-indicações conhecidas, de modo especial em relação ao fígado.

A importância da esquistossomose nas regiões endêmicas do mundo é crescente e preocupa governos e particulares. Além da reconhecida morbidade, que assume aspectos e graus diversos, freqüentemente graves, a expansão da endemia, à custa do próprio homem, confere ao complexo médico-sanitário da parasitose feição mais grave ainda e perspectivas mais sombrias. No Brasil, o fenômeno é patente: migrações internas aceleradas, em função do sis-

tema de transporte, hoje ao alcance de todos, ocorrem como em nenhuma outra época da nossa história.

As más condições de vida do povo, em contato com águas poluídas, nas áreas infestadas, somadas aos graves e sérios problemas inerentes à profilaxia — vasto programa de engenharia sanitária e de recuperação social do homem — fazem da esquistossomose um tema de interesse público da maior atualidade, que deve figurar,

* Trabalho do Departamento de Medicina do Hospital de Clínicas da UEG. Apresentado no X Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.

** Professor Titular Interino. Professor-adjunto de Clínica Médica.

*** Assistentes.

**** Clínico do INPS.

prioritariamente, ao lado de outros, no que se refere às populações do interior, em qualquer esquema de desenvolvimento nacional.

Quantos são os esquistossomóticos do Brasil, hoje, não sabemos ao certo, mas a cifra gira em torno de 8% da população do País, ou seja, 8 milhões de pacientes, entre os quais se contam hipo-desenvolvidos, inválidos, em grau maior ou menor, e aqueles que, em número elevado, sucumbem em plena juventude ou quando mal atingem a maturidade.

Assim, o presente trabalho é uma contribuição que vem somar-se ao esforço de muitos para a solução de tão relevante problema de saúde coletiva. Empreendido no Estado da Guanabara, seu alcance torna-se maior, porquanto atende ao aspecto epidemiológico da parasitose, de capital importância quando se atua fora de áreas endêmicas. Reflete, por outro lado, nossa experiência no Hospital de Clínicas da UEG com o mais novo agente terapêutico, em uso, da Doença de Manson-Pirajá da Silva.

PACIENTES E MÉTODOS

Os pacientes referidos neste trabalho, em número de 1.000, provêm na sua quase totalidade de áreas endêmicas de esquistossomose em nosso País; são de ambos os sexos e de idade entre 5 e 63 anos. Sem queixas, muitos deles, ou com queixas digestivas variáveis, de pequena monta, ou ainda com manifestações clínicas sugestivas da parasitose, tais pacientes foram submetidos a exames de fezes, e parte deles, após coproscopia negativa, também à biópsia retal para pesquisa de ovos de *S. mansoni*. Estabelecido o diagnóstico, que compreendeu as formas hépato-intestinal (96,8%) e hépato-esplênica (3,2%), seguindo-se o exame clínico para a avaliação do estado geral de saúde dos pacientes, tendo-se em vista as contra-indicações do medicamento a ser empregado, o Methanosulfonato de Hycanthone, administrado em dose única, na razão de 3 mg/kg de peso, até 200 mg, por via intramuscular. Em 66,4% dos pacientes o tratamento foi ambulatorial; enquanto que os 33,6% restantes receberam a medicação hospitaliza-

dos, seja em virtude de supostos riscos, seja porque necessitassem de tratamento prévio de outros estados mórbidos. Feita a medicação, o doente era observado, submetido a dieta adequada, se necessário, e a repouso relativo, permanecendo afastado do trabalho pelo menos no 1º dia. No intuito de pesquisar possíveis danos hepáticos causados pelo medicamento, determinamos a atividade das transaminases séricas em 60 desses pacientes, divididos em 3 grupos de 20, antes e 24, 48 e 72 h. após a medicação, respectivamente. O controle de cura parasitária constou de 4 exames de fezes: ao fim do 1º, 2º, 3º e 4º mês do uso do remédio. Um número menor de pacientes foi controlado com biópsia retal, além da coproscopia. (Tabelas I, II e III).

RESULTADOS E CONCLUSÕES

Desta série de pacientes tratados, apenas 33% terminaram até agora o controle de cura parasitária, segundo o critério adotado. Estão curados, de acordo com esse critério, 99% deles, ou seja, somente 3 pacientes continuaram eliminando ovos viáveis de *S. mansoni*. Em 97 desses 330 pacientes, entretanto, fizemos biópsia retal, que foi positiva em 5, o que fez cair para 94 a porcentagem de cura obtida.

Não houve efeitos colaterais em 42,3% dos paciente. Nes demais, esses efeitos foram de pequena e média intensidade, duraram apenas o 1º dia, na maioria das vezes, e consistiram, especialmente, de náuseas e de vômitos. Dois dos pacientes

TABELA I

Distribuição dos 1000 pacientes tratados com Hycanthone segundo idade, sexo e cor.

Idade	5 a 63 anos	
Sexo		
	Masculino	539 casos/53,9%
	Feminino	461 casos/46,1%
Cor		
	Branca	844 casos/84,4%
	Preta	156 casos/15,6%

NOTA: Parte dos pacientes aqui referidos foram atendidos pelos autores no Posto da SUCAM, em São Cristóvão, após entendimento com o Dr. Zamir de Oliveira, Chefe do Setor Guanabara daquele organismo. Salientamos, ainda, que no nosso ambulatório, contamos com a valiosa colaboração da Central de Medicamentos (CEME), que forneceu o remédio para os doentes de baixo poder aquisitivo.

TABELA II

Distribuição dos 1000 pacientes tratados com Hycanthone, segundo a procedência dos pacientes e a forma clínica.

Procedência	
Autóctones	3,5%
N/autóctones	96,5%
Formas clínicas	
Hi	96,8%
He	3,2%

TABELA III

Resultados do tratamento em 1000 pacientes tratados com Hycanthone.

Dose única	3mg/Kg/IM
Regime de tratamento	
Hosp.	336/33,6%
Amb.	664/66,4%
Controle de cura/4 meses	
Ex. fezes	330/33,0%
Biop. retal	97/ 9,7%
Cura	
Ex.fezes	327/ 99%
Biop. retal	92/ 94%

TABELA IV

Efeitos colaterais observados em 1000 pacientes tratados com Hycanthone

MAIS FREQUENTES

Náuseas
Vômitos
Tontteira
Cefaléia
Dor epigástrica
Anorexia
Diarréia
Dor local injeção

MENOS FREQUENTE

Astenia
Tremores generalizados
Mal-estar geral
Sonolência/Nervosismo
Febre/Formicamento no corpo
Insônia/Desconforto abdominal
Dor torácica/Calafrio
Sudorese/Alg'as

AUSÊNCIA DE EFEITOS COLATERAIS

42,3%

medicados no ambulatório, pela manhã, voltaram ao Hospital à noite, por causa de vômitos. Internados e medicados, obtiveram alto no dia seguinte, assintomáticos. Os níveis séricos das transaminases, nos 60 pacientes em que foram determinados, não se alteraram com a medicação, ou apenas sofreram elevações inexpressivas. (Tabelas III e IV).

Assim, as conclusões do presente trabalho confirmam a ação esquistossomicida do Hycanthone, já bem conhecida, inclusive no nosso meio, do mesmo modo que sua boa tolerabilidade, de maneira geral, afastadas, necessariamente, as contra-indicações existentes e observados os devidos cuidados na vigência do tratamento. Esta a experiência que resultou na presente observação.

COMENTARIOS

Importada da África, como se acredita, com o tráfico de escravos, a esquistossomose mansônica encontrou no Brasil condições naturais para desenvolver-se: o meio físico e a presença indispensável do hospedeiro intermediário do *Schistosoma*, o caramujo. Os hábitos de vida das populações rurais, impostos pelo estado de subdesenvolvimento reinante, e ainda a atividade agrícola dos habitantes, como a cultura de cana-da-açúcar, — em terreno úmido, como convém ao caramujo — vieram completar os requisitos ideais que tornariam inevitável a implantação da parasitose em nosso País, tal como ocorreu. Do Nordeste, para onde foi maior, no início, o fluxo de escravos, a endemia expandiu-se,

levada pelo homem; nas suas andanças, atingiu o sudeste e o centro, e hoje ameaça o País todo. O próprio desenvolvimento nacional a que assistimos, as facilidades de transporte existentes e a política de colonização do governo respondem por essa expansão, que, todavia, em última análise, vai depender da presença do molusco, elo da cadeia epidemiológica da parasitose.

No capítulo da terapêutica, as investigações na esquistossomose sucedem-se de longa data, em busca do agente específico, que reúna alto poder curativo e baixa toxicidade. Os antimoniais trivalentes, a começar pelo tártaro emético, introduzido por Christopherson, em 1918; o Lucanthone (Miracil D), um derivado tioxantônico, e o Niridazol, da série dos nitrotiazólicos, haviam sido até há pouco os medicamentos mais usados em todo o mundo na cura da esquistossomose. Embora eficazes, estão fora de uso, em vista dos efeitos tóxicos que produzem (6, 17, 19).

A partir de 1964, novo esquistossomicida foi incorporado à terapêutica. Trata-se do Metanossulfonato de Hycanthone, derivado hidroximetílico do Miracil D, do qual representa o metabólito final, obtido graças à atividade enzimática do *Aspergillus sclerotiorum*. Produto de pesquisa dos Laboratórios Winthrop (26), foi empregado na esquistossomose humana, primeiramente por Rosi e col. em 1965, e mais tarde, em 1967, por esses mesmos pesquisadores (20, 21). A seguir, numerosas observações foram feitas com o novo produto, por vários investigadores, inclusive na esquistossomose urinária, tal o interesse que os primeiros ensaios despertaram. No Brasil, multiplicaram-se igualmente os estudos sobre o novo quimioterápico, desde 1967, com os trabalhos de Argento e col. (2) e Katz e col. (14), e é hoje extensa a bibliografia nacional pertinente, que abrange experimentação, farmacologia clínica, e, especialmente, o aspecto terapêutico da parasitose, expresso em termos de cura parasitológica (3, 7, 8, 9, 12).

O mecanismo íntimo de ação dos esquistossomicidas até agora estudados, é mal conhecido. Alterações metabólicas produzidas por tais compostos seriam responsáveis, primeiramente, por lesões dos órgãos reprodutores dos vermes, e portanto pela interrupção da postura de ovos, 1ª evidência clínica de atividade do medicamento.

Posteriormente, os vermes, descasalados e imobilizados, são destruídos, em consequência de processos degenerativo (4, 9, 11, 15, 16, 24, 25).

Efeitos colaterais tóxicos, inerentes à medicação específica até hoje empregada, têm sido o grande entrave à terapêutica da endemia. Com o Hycanthone, respeitadas as contra-indicações já conhecidas, sobretudo em relação à célula hepática, tais efeitos, embora frequentes, são bem tolerados e predominam na esfera digestiva, representados por náuseas, vômitos e hiporexia.

Quanto ao fígado, as manifestações clínicas descritas, às vezes graves e até fatais, têm sido raras (9, 13). Contudo, o produto é realmente hépato-tóxico, haja vista os estudos de Andrade e col. (1), em material de necrópsia e em material de biópsia de agulha, praticada antes e 48 h depois do uso do medicamento. No primeiro caso as alterações histológicas foram consideradas características de hepatite tóxica aguda. No segundo, a microscopia eletrônica revelou diversas alterações estruturais hepáticas, após a administração da droga. Observação interessante e útil, de cunho eminentemente prático dos mesmos pesquisadores, é que os pacientes desnutridos estão mais sujeitos aos efeitos nocivos do medicamento, no que se refere ao fígado. Independentemente desta referência específica à célula hepática, a desnutrição já constituía, na opinião geral, contra-indicação ao emprego do produto.

Para o lado do sistema nervoso, os sintomas de impregnação tóxica referidos, seriam os vômitos, tidos, assim, como de origem central (10). Já em relação ao miocárdio, estudos eletrocardiográficos efetuados logo após o uso do hycanthone, não evidenciaram alterações significativas, do mesmo modo que não há na literatura referência a manifestações clínicas cardíovasculares atribuíveis ao medicamento (9, 18, 22).

O Hycanthone presta-se, portanto, nem só para tratamento ambulatorial, como se vem fazendo largamente, mas também para tratamento em massa, nas zonas endêmicas, como igualmente já se faz, inclusive entre nós (3, 23). Abre-se, desta maneira, nos dias atuais, para a terapêutica da esquistossomose, perspectiva nova, do maior alcance clínico e epidemiológico.

SUMMARY

The authors report their experiment with Hycanthonone in a thousand patients suffering from schistosomiasis mansoni, who have been treated in the Clinical Hospital of Guanabara University so far. The patients come from the endemic areas of the country, specially from northeast and southeast, being 53,9% males and 46,1% females, aged between 5 and 63. The prevailing clinical form of the parasitosis was the hepatic-intestinal (96%). The medicine has been applied in a single dosage, at the rate of 3 mg/kg of body weight, 33.6% in in-patients and 66.4% at the stage of ambulatorial treatment. The serum levels of the transaminases determined for comparison before and after the use of the product, in 60 of the in-patients, did not modify, or just suffered inexpressive raising. There were no side-effects in 42.3% of the patients. In the others, those effects were of little and medium intensity and lasted only the first day in most cases, and consisted specially of nausea and vomits. The parasitological cure control was performed through 4 stool examinations, at the end of 30, 60, 90 and 120 days of the medicine employment, and it has been done in 330 patients (33%), with 99% of cure. By including the rectal biopsy whenever it was possible, by the time of the 4th stool examination, the procedure had worked out well with 97 patients (9.7%), and among them 92 (94%), are now cured, according to that criterion. This paper confirms the schistosomicidal activity of the Hycanthonone, as well as its good tolerance, including regarding the hepatic cells. The patients, however, must be carefully selected, taking into account the known counter-indications, mainly concerning the liver.

REFERÊNCIAS BIOGRÁFICAS

- 1 — ANDRADE, Z., SANTOS, H. A., BOREJOVIC, R. & GRIMAUD J. A. — Lesões hepáticas produzidas pelo Hycanthonone. X Cong. Soc. Bras. Med. Trop. Curitiba, 1974.
- 2 — ARGENTO, C. A., NEVES, P. F., GALVÃO, F. A., PENNA, D. R. & SILVA, J. R. — Novos esquistossomicidas. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 1: 37-48, 1967.
- 3 — BINA, J. C. & PRATA, A. — Hycanthonone no tratamento da esquistossomose em uma área rural com baixo índice de transmissão da doença. Gaz. Med. Bahia, 70: 127-130, 1970.
- 4 — BRENER, Z. Contribuição ao estudo da terapêutica experimental da esquistossomose mansoni. Tese. Belo Horizonte, 1962.
- 5 — BUEDING, E. — Mechanisms of action of schistosomicidal agents. J. Pharmacy & Pharmacol. 11: 385-392, 1959.
- 6 — CHRISTOPHERSON, J. B. — The successful use of antimony in bilharziasis administered as intravenous infections of antimony tartaratum. Lancet 2: 325-327, 1918.
- 7 — COUTINHO, A. — Present status of the treatment of schistosomiasis mansoni, Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo 11: 363-376, 1969.
- 8 — CUNHA, A. S. & CANÇADO, J. R. — Avaliação terapêutica do Win 24.933-2 (derivado hidroximetil do Miracil D) e do A-16.612 (composto de piperazina) na esquistossomose mansoni humana pelo método do oograma quantitativo. Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo 10: 118-123, 1963.
- 9 — CUNHA, A. S. — Tratamento clínico da esquistossomose. In Esquistossomose Mansoni. Ed. Univ. São Paulo, 1970.
- 10 — DENNIS, E. W. & ARCHER, W. S. — Chemotherapy of schistosomiasis (past and present) with special reference to Hycanthonone. A Summary. Proc. II Simpósio sobre esquistossomose. Salvador, 1970.
- 11 — DODIN, A., MOREAU, J. P. & RE-TOVON-DRAHETY. — Perspective d'avenir en ce qui concerne le traitement et la profilaxie de la bilharziose. Bull. Soc. Path. Exot. 59: 106-109, 1966.

- 12 — FIGUEIREDO, J. F. M. & PRATA, A. — Eficácia do Hycanthono no tratamento da esquistossomose mansoni. *Gaz. Med. Bahia*. 69: 16-19, 1969.
- 13 — JORGE, F. C. — Considerações clínico-laboratoriais sobre um caso de hepatite tóxica medicamentosa pelo Hycanthono com esquema posológico de 3,5 mg/kg — dose única. X Cong. Soc. Bras. Med. Trop. Curitiba, 1974.
- 14 — KATZ, N. & PELLEGRINO, J. — Ensaio laboratorial e clínico com Hycanthono. Novo agente esquistossomicida. *Rev. Bras. Med. Trop.* 1: 219-230, 1967.
- 15 — KILKUTH, W. & GONNERT, R. — Experimental studies on the therapy of schistosomiasis. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 42: 756-567, 1948.
- 16 — MANSOUR, T. E. & BUEDING, E. — The actions of antimonials on glycolytic enzymes of *Schistosoma mansoni*. *Brit. J. Pharmacol.* 9: 459-462, 1954.
- 17 — NOLETO, P. A., CARNEIRO Fº, D. A., BRANDÃO, E. D. & TUMA, M. — O emprego do Niridazol na esquistossomose mansônica. *A Folha, Med.* 57: 245-255, 1968.
- 18 — PASSOS, J. N., BALDY, J. L. S., SIQUEIRA, L. T., SOARES, E. C. ZEF-TUNE, J. M. R. & REIS, S. R. — Estudo eletrocardiográfico seriado de 80 casos de esquistossomose mansônica — Fase crônica — tratados com Hycanthono. X Cong. Soc. Bras. Med. Trop. Curitiba, 1974.
- 19 — RODRIGUES DA SILVA, J. — Quimioterapia por via oral na esquistossomose mansoni. Tese. Rio, 1955.
- 20 — ROSI, D., PERUZZOTTI, G., DENNIS, F. W., BERBERIAN, D. A., FREELE, H. & ARCHER E. — A new active metabolite of "Miracil D". *Nature* 208: 1005-1006, 1965.
- 21 — ROSI, D., PERUZZOTTI, G., DENNIS, E. W., BERBERIAN, D. A., FREELE, H., TULLAR, B. F. & ARCHER, S. — Hycanthono, a new active metabolite of Lucanthono. *Jour. Med. Chem.* 10: 867-876, 1967.
- 22 — SALGADO, J. A., VELOSO, C., OLIVEIRA, C. A., CHAMONE, D. A. F., LEMOS, M. S., KATZ, N. & PELLEGRINO, J. — Alterações eletrocardiográficas observadas em pacientes com esquistossomose mansoni tratados com um derivado hidroximetílico do Miracil D (Hycanthono). *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo* 10: 312-315, 1968.
- 23 — SANDIA, O. G. & AGUIRRE, G. H. — Controle da esquistossomose mansoni pela terapêutica oral na população de Santa Clara (RJ). Avaliação preliminar — abril, 1969, agosto, 1970. *Proc. XVIII Cong. Bras. Hig. São Paulo*, 1970.
- 24 — STANDEN, O. D. — Experimental schistosomiasis III. Chemotherapy and mode of drug action. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 47: 26-43, 1953.
- 25 — STANDEN, O. D. — The treatment of experimental schistosomiasis in mice: sexual maturity and drug response. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 49: 183-192, 1955.
- 26 — STFRNG — WINTHROP RESEARCH INSTITUTE. A summary of laboratory data on Hycanthono (Win 24 9332), a schistosomicidal agent. Rensselaer, New York, 1964.