

SCHISTOSOMIASIS MANSONI – DRUG THERAPEUTIC (ESQUISTOSSOMOSE MANSONI – TRATAMENTO MEDICAMENTOSO)

ALOISIO SALES DA CUNHA

Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Univ. Federal de Minas Gerais, Caixa Postal 2486, 31270-901 Belo Horizonte, MG, Brasil

It is the specific treatment of mansoni schistosomiasis that aims to act directed on the parasite, through chemotherapy. Constitutes fundamental indication to the treatment of schistosomiasis active forms, that is, these determined by the presence of living eggs in the feces or in material from rectal biopsy, since eventual contra indications are respected. Two are the medicaments actually used: oxamniquine, used in the single dosage of 15 mg/kg, V.O. for adults and 20 mg/kg V.O. for children divided in two doses, offers a percentage of 30 to 40% of cures, evaluated by quantitative "oogram" and praziquantel, in the single dose of 60 mg/kg V.O., presents a cure index of 30%, however in seriate doses, of 60 mg/kg during 3 days or 30 mg/kg, 6 days, cure percentage is elevated to 95%, evaluated by oogram. The evaluation of the treatment by quantitative or qualitative examination methods does not show the same sensibility. The percentage of cure according to feces examination, the quantitative of Kato-Katz or the qualitative (sedimentation), showed indexes from 90 to 100%, for either one of the drugs, even in single dose, which evidences the difference of methodology of therapeutic evaluation. Tolerance to both medicaments is from good to regular, with collateral effects in 30 to 40% of the patients.

Key words: chemotherapy – oxamniquine, praziquantel – therapeutic evaluation

A terapêutica clínica da esquistossomose mansoni tem recebido nestes últimos anos importantes contribuições, pela introdução de novos medicamentos, alguns de valor já reconhecido, outros ainda questionáveis e que merecem um estudo mais aprofundado. Assim, envolve medidas dirigidas contra o helminto, que constituem a *terapêutica específica e medidas de ordem geral*, que visam à correção do equilíbrio nutricional ou de eventuais complicações.

TRATAMENTO GERAL

Constitui um conjunto de medidas destinadas a melhorar o estado geral e a sintomatologia dos indivíduos infectados, a fim de permitir a utilização posterior da terapêutica específica e a sua melhor tolerância.

Associações mórbidas devem ser cuidadas. A *anemia*, se presente, deve ser corrigida, desde que não seja consequência do hiperesplenismo ou perdas sangüíneas decorrentes de ruptura de varizes esofagianas. As *parasitoses intestinais* merecem cuidado especial, pois a erradicação dos parasitos, muito concorrerá para

melhor recuperação do estado geral do paciente. O *estado nutricional* dos pacientes na fase crônica da doença é preservado, com exceção, é claro, dos pacientes com carências nutritivas adquiridas no meio onde vivem.

TRATAMENTO ESPECÍFICO

Constituem indicação fundamental ao tratamento as *formas ativas* da esquistossomose, manifestadas pela presença de ovos vivos nas fezes ou em material colhido por biópsia retal e indicativas de vermes vivos em franca postura ovular. A simples positividade da reação intradérmica ou outros métodos imunológicos não autoriza a instituição do tratamento. Tais reações, como vimos, permanecem positivas durante muitos anos, mesmo em pacientes curados, e traduzem apenas a presença de anticorpos circulantes.

Todavia, alguns autores divergem desse posicionamento, que é conceitual e doutrinário. Assim, na chamada *forma assintomática ou leve*, o indivíduo, embora infectado, pode não apresentar qualquer sintoma ou expressão bioquímica relacionados à helmintíase. Esta boa

tolerância ao parasitismo estaria na dependência de menor intensidade da infecção, ou de sua progressiva extinção, em virtude do prolongado afastamento do foco onde adquiriu a doença, bem como de uma adaptação do parasito ao hospedeiro.

As *contra-indicações* à terapêutica da esquistossomose são as mais variadas, desde as chamadas *absolutas* até as *relativas* e mesmo as de ordem puramente temporária. São as seguintes: a) desnutrição pronunciada e doenças carenciais graves; b) anemias, em especial quando a hemoglobina estiver abaixo de 6g%; c) infecções graves e doenças consuntivas em geral, tuberculose, meningite, septicemias, neoplasias malignas; d) cardiopatias em evolução, em especial a insuficiência cardíaca; e) nefropatias em geral, em especial na insuficiência renal; f) hepatopatias graves, com insuficiência hepática, icterícia e ascite; g) doenças do colágeno, como o lúpus eritematoso disseminado, periarterite nodosa, esclerodermia, a artrite reumatóide, devido ao seu acometimento sistêmico; h) doenças pulmonares, tuberculose, pneumopatias agudas e crônicas, com insuficiências respiratórias; i) *a forma aguda ou toxêmica*. Na verdade, o medicamento administrado nessa fase, em que há intensas manifestações toxêmicas, com profundas alterações no estado geral do paciente, poderia agravar o estresse a que se encontra submetido, bem como acentuar os fenômenos toxêmicos, resultantes da ação da substância medicamentosa nos parasitos. Por outro lado, se o paciente se encontrar na fase pré-postural, refletindo que os vermes se acham em evolução no organismo, de nada adiantará a terapêutica específica, pois os medicamentos existentes não atuam sobre os vermes imaturos. Mesmo que o paciente esteja em fase aguda, já com o aparecimento recente de ovos nas fezes, é de todo conveniente esperar algum tempo, visto que nem todos os parasitos atingem a maturidade de modo simultâneo. Nesta fase, o tratamento deve ser efetuado sintomaticamente, além do uso de corticóides, protelando-se o tratamento específico; j) *na gestação e puerpério*. Neste caso, o tratamento deverá ser adiado temporariamente, pois os medicamentos antiesquistossomóticos são tóxicos para o feto e secretados pela glândula mamária.

MEDICAMENTOS ESQUISTOSSOMICIDAS

Desde a introdução do tartato emérito, antimonial trivalente, há mais de 70 anos, vários

têm sido os medicamentos utilizados na quimioterapia da esquistossomose: os outros antimoniais trivalentes, os antimoniais pentavalentes, os derivados tioxantônicos, o niridazol, o derivado hidroximetílico do miracil (Hycan-thone) e, finalmente, a oxamniquine e o praziquantel.

Destes medicamentos, os dois de introdução mais recente – a *oxamniquine* e o *praziquantel* – são os medicamentos disponíveis e em uso clínico.

Oxamniquine – Em 1971, Baxter & Richards descreveram uma nova série do grupo da 2-aminometil-tetrahydroquinoleínas, dotadas de grande atividade esquistossomicida em animais de laboratório. Entre os vários compostos ativos, o 6-hidroximetil-2-isopropilamino-metil-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinoleína, a oxamniquine, obtida por hidroxilação biológica, foi selecionada como um dos mais promissores agentes antiesquistossomóticos, por ser ativa em infecções do *Schistosoma mansoni* em roedores e primatas. Foi observada também alta atividade profilática do composto em camundongos infectados.

A oxamniquine é bem absorvida, tanto por via oral como por via intramuscular, sendo amplamente metabolizada em metabólicos ácidos biologicamente inativos e excretados em grande parte pela urina.

Os ensaios clínicos iniciais, levados a efeito com o medicamento por via intramuscular, nas doses de 7,5 a 10mg/kg de peso corporal, em dose única, demonstraram percentuais de curas de 90 a 100%, entre os vários pesquisadores, utilizando-se como método de avaliação terapêutica o exame parasitológico de fezes.

Devido aos inconvenientes da via parenteral, como a reação inflamatória e abscessos musculares, a preparação da oxamniquine por via oral permitiu maior exequibilidade na sua utilização, pois é bem tolerada e apresenta percentuais de curas de 81,55 a 100%, nas doses de 12,5 a 15 mg/kg de peso, em dose única. Katz et al. (1976) em 335 pacientes tratados com o medicamento por via oral, em sete grupos diferentes, com variações nas doses e separação entre adultos e crianças, puderam concluir que a oxamniquine propiciava curas de 78 a 93% para adultos e de 0 a 30,5% para crianças, nas doses de 10 a 12,5 mg/kg.

Quando crianças recebiam doses mais elevadas, como de 20 mg/kg em dose única ou 10 mg/kg duas vezes ao dia, os percentuais de curas foram, respectivamente, 66 a 85%, avaliados pelo exame de fezes quantitativo de Kato (1966) modificado por Katz et al. (1972).

Vários autores, em especial no Brasil, têm mostrado excelentes resultados terapêuticos com esse medicamento no tratamento da esquistossomose mansoni, embora seja patente constatar a discrepância dos resultados terapêuticos obtidos por diferentes autores, utilizando-se o mesmo processo de avaliação, isto é, o método de Kato-Katz, com posologias semelhantes tanto para adultos como para crianças (Bina & Prata, 1975; Coutinho & Domingues, 1988).

Por outro lado, Cunha (1982) estudando a eficiência da oxamniquine em pacientes adultos, nas doses de 15 a 18 mg/kg de peso corporal, em dose única, através do oograma quantitativo por biópsia de mucosa retal, encontrou percentuais de cura muito baixos, contrariando os trabalhos até então publicados. Refere-se a percentuais de cura de 38,3%, com recidivas de 61,7%. Essa diferença de resultado é explicada pela metodologia de avaliação terapêutica do tratamento, no que concerne ao controle de cura (biópsia retal e exame de fezes).

Toxicidade – Os efeitos colaterais da oxamniquine são de pequena intensidade. Ocorrem em 40% dos casos, sendo de leve a moderada, surgindo logo após a tomada do medicamento, com duração de algumas horas. Predominam o mal-estar, prostração, sonolência, náuseas, dores abdominais, azia, cefaléia e, às vezes, diarreia. Das provas bioquímicas de laboratório, observa-se em alguns casos ligeiro aumento das transaminases séricas, em especial a fração glutâmico-pirúvica. Todavia, não se observa aumento da determinação das bilirrubinas.

Praziquantel – É um novo composto esquistossomicida derivado de isoquilino-pirazino, sintetizado por Gonnert & Andrews (1977) dotado de baixa toxicidade e ativo contra as três espécies de *Schistosoma*, o *mansoni*, o *hematobium* e o *japonicum*.

Nas infecções pelo *S. mansoni*, tanto em animais de experimentação como em infecção humanas, o medicamento revelou ser dotado de elevada eficiência terapêutica. (Andrews, 1981).

Na esquistossomose mansoni humana, com o uso de dose única de 40 a 60 mg/kg do medicamento por via oral, têm-se obtido percentuais de cura em 80% dos casos, avaliados pelo exame de fezes quantitativo de Kato-Katz.

Todavia, o praziquantel na dose única de 65 mg/kg/dia, por via oral, mostrou, para Cunha, através da avaliação pelo oograma quantitativo, percentuais de cura da ordem de 30% e recidivas de 70%. Desde que o praziquantel, em dosagem única por via oral possui acentuada atividade terapêutica, promovendo a interrupção da oviposição, ainda que de modo temporário Cunha et al. (1987) decidiram utilizá-lo em esquemas posológicos seriados. Assim, na dose de 60 mg/kg/dia, durante três dias seguidos, e 30 mg/kg/dia, durante seis dias, por via oral, conseguiram 90% de curas parasitológicas, avaliando-se a terapêutica pelo oograma por biópsia retal.

Toxicidade – Os efeitos colaterais têm sido de leve a moderados, ocorrendo em aproximadamente 40% dos casos. Aumentando-se a dose diária do medicamento, em esquemas terapêuticos de dois e três dias, ocorre também aumento da intensidade dos parafeitos, isto é, guardam relação direta com a posologia. Mas com o término do tratamento os sintomas desaparecem rapidamente.

As manifestações de intolerância se iniciaram algumas horas após o uso do medicamento, não excedendo em duração mais do que 24. Houve predomínio de sintomas, como o mal-estar geral, cefaléia, tonturas, dores musculares, inapetência, enjôos e, às vezes, vômitos. Podem ocorrer mais raramente, febre e erupção cutânea.

ASSOCIAÇÃO OXAMNIQUINE COM PRAZIQUANTEL

Em camundongos albinos infectados pelo *S. mansoni*, Shaw & Brammer (1983) se utilizaram da associação da oxamniquine e do praziquantel, em doses menores que a habitual, obtendo bons resultados terapêuticos. Com isso, os autores levantaram a hipótese da ação sinérgica dos dois medicamentos na esquistossomose e sugerem sua aplicação clínica.

Da mesma forma, Campos et al. (1989) associaram a oxamniquine ao praziquantel em camundongos albinos e puderam constatar a ação sinérgica dos dois fármacos, em relação

aos mesmos medicamentos utilizados isoladamente.

Assim, Dietze & Prata (1986) trataram 164 pacientes esquistossomóticos em Caatinga do Moura, área endêmica situada na Bahia, usando a oxamniquine na dose de 250 mg e o praziquantel na dose de 300 mg, em dose única, por via oral, para todos os pacientes, independentemente do peso. O controle de cura consistiu de oito exames parasitológicos de fezes pelo método de Kato-Katz, em um período de seis meses. A percentagem de curas foi de 39,6%, e a possibilidade de reinfeção, na opinião dos autores, pôde ser afastada. Não observaram, também, nenhum efeito colateral do medicamento.

Estes resultados evidenciam o baixo percentual de curas com a associação da oxamniquine com o praziquantel e, com isso, aparente ausência de sinergismo dos dois medicamentos na esquistossomose mansoni.

AVALIAÇÃO TERAPÊUTICA

Na avaliação do tratamento medicamentoso específico da esquistossomose mansoni, dois são os critérios: clínico e parasitológico.

A cura clínica é aquela em que, findo o tratamento, surge a remissão dos sintomas da doença desde que se devam exclusivamente à esquistossomose, ao lado da melhora do estado geral, aumento do peso corpóreo e outros indícios de extinção do parasitismo, visto tratar-se da eliminação de seu agente causador. Não resta dúvida de que esse critério é falho, dado a existência de doenças intercorrentes que se somam ao parasitismo em apreço, em especial outras verminoses. E não é só. Pode haver melhora clínica sem cura da parasitose e pode haver cura da parasitose sem melhora clínica, por causa de lesões orgânicas irreversíveis ou concomitância de outros fatores mórbidos.

Não raro se observam casos de formas ativas de esquistossomose que evoluem de modo assintomático. Por outro lado, devemos lembrar ainda a influência psíquica criada pelo uso do medicamento. A satisfação que o tratamento proporciona a determinados doentes é o bastante para produzir melhoras consideráveis.

Esses motivos levam-nos a adotar um meio mais seguro que o critério clínico, de valor,

sem dúvida, para determinados casos particulares, mas insuficiente para se avaliar a ação terapêutica dos medicamentos.

Assim, o critério de cura que realmente deve ser considerado na esquistossomose mansoni é o parasitológico, o qual se baseia no desaparecimento dos ovos vivos do *S. mansoni*, em exames de fezes, ou em tecidos removidos do reto. Como a presença dos ovos vivos do parasito indica que as fêmeas do *S. mansoni* estão em plena atividade ovipositora, o seu desaparecimento após o tratamento, por um período suficientemente longo, permite-nos concluir pela morte dos vermes e constitui a base do critério de cura parasitológica. (Cunha & Cançado, 1970; Cunha, 1978).

Dessa forma, podemos deixar claro que, para avaliação do tratamento medicamentoso da esquistossomose, dispomos de dois recursos: 1) O exame parasitológico de fezes, por métodos qualitativos ou quantitativos (Chaia 1970); 2) O oograma quantitativo por biópsia de mucosa retal (Cunha, 1963; Cunha & Carvalho, 1966).

Os métodos imunológicos empregados no diagnóstico da esquistossomose, são considerados como testes indiretos. Diante de um resultado positivo para um destes testes, como a reação intradérmica, a reação de fixação de complemento, ou a reação periovular, não significa necessariamente a presença do parasitismo, pois somente corresponde à resposta do sistema imune do hospedeiro frente a antígenos parasitários. Pacientes já curados da esquistossomose podem continuar com estas provas positivas por tempo prolongado. São provas utilizadas para o esclarecimento do diagnóstico da esquistossomose mansoni em casos individuais ou a realização de levantamentos epidemiológicos. A possibilidade de se avaliar a eficiência da terapêutica por exames imunológicos dessa natureza não tem sido comprovada.

ENSAIOS CLÍNICOS

Exemplos de estudos terapêuticos clínicos, através da avaliação pelo oograma quantitativo e exame parasitológico de fezes (métodos qualitativo de Hoffman, Pons e Janer e quantitativo de Kato-Katz).

Estudo duplo-cego comparando praziquantel e oxamniquine – Apesar de estudos já

realizados, decidimo-nos pela avaliação terapêutica do praziquantel e da oxamniquine, em estudo duplo-cego, tendo por base o método do oograma quantitativo por biópsia de mucosa retal e os exames de fezes pelos métodos de Hoffman, Pons e Janer e de Kato-Katz, para efeito de comparação, com o objetivo de investigar a eficiência de cada método na avaliação do tratamento de cada um dos medicamentos (Cunha & Pedrosa, 1986).

Foram incluídos no estudo um total de 54 pacientes adultos, de ambos os sexos, com forma crônica da esquistossomose mansoni (formas intestinal ou hépato-intestinal), a nível ambulatorial, compreendida na faixa etária de 18 a 50 anos de idade, com peso corporal entre 38 a 82 kg. Todos os pacientes residiam em Belo Horizonte e estavam há muito tempo afastados do foco e não tinham recebido nenhuma medicação esquistossomocida prévia.

Os pacientes foram incluídos em um estudo duplo-cego comparativo, segundo o esquema de grupos paralelos. Todos os dois medicamentos foram apresentados em cápsulas de idêntica aparência. O praziquantel foi administrado na dose de 65 mg/kg/dia, e a oxamniquine na dose de 18 mg/kg dia, ambos divididos em duas tomadas, sempre pela manhã, guardando-se um intervalo máximo entre as duas tomadas de aproximadamente quatro

horas. Todos os pacientes foram submetidos a minucioso exame clínico antes do início do tratamento, bem como após a terapêutica, de conformidade com a evolução de cada caso.

Antes do tratamento, todos os pacientes foram submetidos à biópsia da mucosa retal para feitura do oograma quantitativo. Com exceção de seis casos, nos quais o número de ovos vivos do *S. mansoni* por oograma de tecido se situava no limite de 1.500 a 1.800 ovos, todos os outros oogramas apresentavam mais de 2.000 ovos. O exame de fezes foi repetido de acordo com o método da sedimentação espontânea de Hoffman, Pons e Janer (HPJ) e o método quantitativo de Kato-Katz (K-K). O exame de fezes de K-K era feito em três lâminas de cada vez para cada paciente, sendo o resultado a média aritmética de contagem das três amostras. Utilizamos o Kit Vermi-Fec^R do Laboratório Boehringer Mannheim.

A avaliação do tratamento para a determinação do critério de cura parasitológica foi realizada ao final do primeiro, segundo, quarto e sexto meses após o término da medicação, compreendendo o oograma quantitativo, bem como os exames de fezes pelo HPJ e K-K.

Resultados – A distribuição dos 54 pacientes nos dois grupos de medicamentos, de acor-

TABELA I

Distribuição dos 54 pacientes esquistossomóticos nos dois grupos de tratamento, de acordo com a idade, sexo, peso corporal, forma clínica e carga parasitária (oograma quantitativo)

Grupo de tratamento		Praziquantel (27 casos)	Oxamniquine (27 casos)
Idade	Média	31,3 a	25,4 a
	Mediana	30 a	25 a
	Limites	15-55 a	15-53 a
Sexo	Masculino	13 casos (48,1%)	15 casos (55,6%)
	Feminino	14 casos (51,9%)	12 casos (44,4%)
Peso	Média	59,7 kg	57,2 kg
	Mediana	61 kg	57 kg
	Limites	42-79 kg	38-86 kg
Forma Clínica	Intestinal	17 casos (63,0%)	12 casos (44,4%)
	Hépato-intestinal	10 casos (31,0%)	15 casos (55,6%)
Número de ovos vivos	Média	3.156 ovos	3.539 ovos
	Mediana	3.001 ovos	2.842 ovos
	Limites	1.083-6.789 ovos	1.525-9.442 ovos
Número de ovos vivos	> 5.000	3 casos (11,1%)	5 casos (18,5%)
	3.000-5.000	11 casos (40,7%)	8 casos (29,9%)
	2.000-3.000	8 casos (29,6%)	12 casos (44,4%)
	1.000-2.000	5 casos (18,5%)	3 casos (11,1%)

TABELA II

Positividade dos resultados para ovos do *Schistosoma mansoni* antes do tratamento de acordo com os diferentes métodos em cada grupo de tratamento

Grupo	Oograma quantitativo		Exame de fezes					
	Nº	%	HPJ		K-K			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Praziquantel	27	100,0%	27	100,0%	9			33,3%
Oxamniquine	27	100,0%	27	100,0%	10			37,0%
Total	54	100,0	54	100,0	19			35,2

HPJ = Hoffman, Pons & Janer; K-K = Kato-Katz.

TABELA III

Avaliação da eficiência terapêutica de acordo com os diferentes métodos de controle parasitológico

Grupo de tratamento	Praziquantel			Oxamniquine		
		65mg/kg		18mg/kg		
	Oograma quantitativo	Exame de fezes HPJ	Exame de fezes K-K	Oograma quantitativo	Exame de fezes HPJ	Exame de fezes K-K
Dose oral única						
Casos tratados		27			27	
Casos controlados		24			22	
Casos curados	7	12	22	5	11	19
Índices de curas	29,2%	50,0%	91,7%	22,7%	50,0%	86,3%
Recidivas	17	12	2	17	11	3
Índices de recidivas	70,8%	50,0%	8,3%	77,3%	50,0%	13,7%

HPJ = Hoffman, Pons & Janer; K-K = Kato-Katz.

do com a idade, sexo, peso corporal, forma clínica e número de ovos vivos nos oogramas, é mostrada na Tabela I. Ambos os grupos se mostraram com uma população homogênea.

A positividade para os ovos do *S. mansoni* antes do início do tratamento, para os três métodos, bem como para os dois medicamentos, está registrada na Tabela II. Como se pode verificar, o oograma e o HPJ foram positivos em todos os pacientes antes do início do tratamento, enquanto o K-K foi positivo somente em 35,2% deles.

O estudo clínico-terapêutico duplo-cego com o praziquantel e a oxamniquine mostrou, após seis meses de controle, de acordo com o método do oograma quantitativo, percentuais de curas para o praziquantel de 29% e 23% para a oxamniquine e recidivas de 71% a 77%, respectivamente (Tabela II). Logo, os dois medicamentos se comportaram de modo semelhante no estudo.

É necessário frisar que todos os pacientes residiam em Belo Horizonte e estavam afastados dos focos de infecção há muito tempo, bem como todos eles foram orientados no sentido de não se exporem a novos contatos com águas naturais, portanto, podemos excluir seguramente que não se tratava de reinfeção pelo *S. mansoni*.

Por outro lado, de acordo com os resultados dos exames de fezes, os percentuais de cura foram: 50% para ambos os medicamentos utilizando o HPJ; 92% com o praziquantel e 86% com a oxamniquine pelo método K-K. Fica bastante evidente a diferença nos percentuais de curas observados entre os três métodos. O oograma se mostrou como o processo de maior fidelidade, seguido pelo HPJ e, por último, pelo método K-K.

Procuramos analisar as razões dessa acentuada diferença de resultados. Primeiro, na fase diagnóstica, o exame de fezes foi sempre positivo pelo método HPJ, acompanhando o

oograma, enquanto o método K-K muitas vezes se mostrou negativo. Com o tratamento, observamos recidivas em boa parte dos pacientes com os dois grupos (praziquantel e oxamniquine). No entanto, verifica-se que ocorre redução apreciável do número de ovos vivos do parasito (Tabela IV). Significa, pois que existe, sem dúvida, redução da carga parasitária, desde que o número de ovos vivos se reduza de forma tão acentuada. Analisando a Tabela IV, a média do número de ovos vivos por grama de tecido removido por biópsia de mucosa retal antes do tratamento para os dois grupos foi de 3.348 ovos e decresceu para 371 após a terapêutica, significando uma redução de 83% da carga de ovos vivos.

Por outro lado, tomando o oograma como ponto referencial de 100% e procurando correlacionar a positividade do exame de fezes com o número de ovos vivos encontrados nos oogramas, podemos verificar que a positividade do exame coprológico é diretamente proporcional ao maior número de ovos vivos nos oogramas (Tabela V).

A positividade do exame de fezes é diferente quando se trata do HPJ ou do K-K. Enquanto que o HPJ tem maior positividade em termos percentuais, o método de K-K é sempre inferior. Para exemplificar, quando o número de ovos vivos nos oogramas está acima de 4.000 ovos/g de tecido, o HPJ se mostra positivo em todos os casos (100%) e o K-K também em boa percentagem (72,8%). Com 1.000 a 2.000 ovos/g de tecido, a positividade do HPJ se reduz para 66,7% e K-K para 9,1%. E, com menos de 1.000 ovos/g, o HPJ se mostra positivo em 38% e a do K-K para apenas 6%.

Ora, como o número de ovos vivos se reduz de modo tão acentuado após o tratamento, é natural que a positividade do exame de fezes diminua, tanto o HPJ e em especial para o método de K-K.

Confrontando nossos resultados com o de outros investigadores que usam o exame de fezes na avaliação do tratamento, verifica-se que existe diferença acentuada na eficiência terapêutica encontrada. Tal discrepância já foi apontada por Cunha (1982) em estudo prévio com a oxamniquine. Em relação ao praziquantel, vários autores têm registrado elevados índices de cura: 84% com dose de 25 mg por kg, duas vezes ao dia, em um dia, na forma hépato-esplênica; 92% com dose única de 50 mg/kg e 97% com dose de 20 mg/kg, três vezes ao dia, em um dia; 93% em casos de forma aguda e 87,5% na forma crônica, com 25 mg/kg, duas vezes ao dia, em um dia; 94,4% com a dose de 40 mg/kg, em dose única, em pacientes de forma hepatoesplênica.

Ora, em nosso estudo, se nos basearmos somente no exame de fezes, podemos dizer que o praziquantel, na dose de 65 mg/kg, conduziu a cura parasitológica de 91,7%, quando avaliada pelo método de K-K e de 50% pelo HPJ. Da mesma forma, a oxamniquine na dose de 18 mg/kg leva à cura parasitológica de 86% pelo método de K-K e de 50% pelo HPJ. Conseqüentemente, podemos inferir que a divergência existente entre nossos resultados terapêuticos, tanto para o praziquantel como para o oxamniquine e àqueles referidos pelos outros investigadores, reside na eficiência da metodologia aplicada para o estabelecimento do critério de cura.

TABELA IV

Correlação entre o número de ovos vivos nos oogramas, antes e após o tratamento com praziquantel e oxamniquine

Número de ovos vivos	Antes do tratamento	Após o tratamento
Média	3.348 ovos	571 (-83%) ovos
Mediana	2.972 ovos	1.033 ovos
Limites	1.085-9.442 ovos	29-2.736 ovos
> 4.000	11 casos	- casos
2.000-4.000	35 casos	4 casos
1.000-2.000	8 casos	58 casos
< 1.000	- casos	50 casos
Total	54 casos	112 casos

TABELA V

Correlação entre o número de ovos vivos nos oogramas e a positividade dos dois métodos de exame de fezes antes e após o tratamento com praziquantel e oxamniquine

Oograma	Quantitativo		Exames de fezes Positivos			
	Exames		HPJ		K-K	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
> 4.000	11	100,0	11	100,0	8	72,7
2.000-4.000	39	100,0	39	100,0	10	25,6
1.000-2.000	66	100,0	44	66,7	6	9,1
< 1.000	50	100,0	19	38,0	3	6,0
Antes do tratamento	54	100,0	54	100,0	19	35,2
Após o tratamento	112	100,0	59	52,7	8	7,1
Total	116	100,0	113	68,1	27	16,3

HPJ = Hoffman, Pons & Janer; K-K = Kato-Katz.

TABELA VI

Distribuição dos pacientes com esquistossomose mansoni de acordo com o esquema posológico do praziquantel, sexo, idade, peso corporal, forma clínica da doença e carga parasitária baseada no oograma quantitativo

Pacientes tratados		20	20	20	20
Dosagem de praziquantel		60mg/kg 1 dia	60mg/kg diariamente 2 dias	60mg/kg diariamente 3 dias	30mg/kg diariamente 6 dias
Sexo	Masculino	45%	20%	50%	50%
	Feminino	55%	80%	50%	50%
Idade (anos)	Média	30	24	27	26
	Limites	15-55	15-45	18-44	18-40
Peso (Kg)	Média	59,8	55,8	56,0	59,6
	Limites	42-79	38-79	41-66	42-84
Forma Clínica	Intestinal	65%	70%	65%	55%
	Hépto-intestinal	35%	30%	35%	45%
Número de ovos vivos/g de tecido	Média	3340	3640	3382	3278
	Mediana	3025	2463	3195	3315
	Limites	1823-6879	1653-12875	1910-5657	1171-5333
	> 5000	10%	15%	5%	5%
	3001-5000	50%	15%	50%	65%
	2001-3000	30%	50%	35%	15%
	1001-2000	10%	20%	10%	15%

Estudo terapêutico do praziquantel em diferentes esquemas posológicos – Desde que o praziquantel na dose única de 65 mg/kg possui acentuada atividade terapêutica na esquistossomose mansoni, promovendo a interrupção da oviposição, ainda que de modo temporário, mas com elevado índice de recidiva, decidimo-nos a realizar um estudo mais amplo desse medicamento com diferentes esquemas posológicos.

Um total de 80 pacientes com esquistossomose, sem tratamento prévio, foi utilizado no ensaio. Quanto ao sexo, 41% eram masculinos e 59% femininos, com idades entre 15 e 55 anos (média de 27 anos) e peso médio de 57,8 kg. Todos apresentavam a forma crônica da esquistossomose, sendo 64% na forma intestinal e 36% na hépto-intestinal, bem como todos os pacientes eram voluntários e residiam em Belo Horizonte (Tabela VI).

Os pacientes foram tratados em regime de ambulatório e instruídos para não terem contato com águas naturais, no período mínimo de seis meses subseqüentes à terapêutica.

De acordo com a distribuição randomizada, os pacientes foram divididos em quatro grupos de igual número, diferindo apenas quanto ao esquema posológico: 60 mg/kg, um dia; 60 mg/kg, dois dias, 60 mg/kg, diariamente, três dias e 30 mg/kg, diariamente, seis dias. O número de ovos vivos por grama de tecido obtido pela biópsia retal variou de 1.173 a 12.875, com média de 3.400 ovos. Nove por cento dos pacientes apresentavam mais de 5.000 ovos vivos, 45% de 3.001 a 5.000, 32% de 2.001 a 3.000 e 14% de 1.001 a 2.000 ovos vivos.

O praziquantel apresentado em cápsulas de 300 mg e a dose total diária era administrada por via oral, pela manhã, dividida em duas tomadas, com intervalo de quatro horas.

Antes do início do tratamento, todos os pacientes foram submetidos a exame clínico completo, bem como eram realizados biópsia retal para a feitura do oograma quantitativo e

os exames de fezes pelos métodos HPJ e K-K. Todos esses exames parasitológicos foram realizados no mesmo dia, no primeiro, segundo, quarto e sexto meses após o tratamento.

Resultados – A avaliação da eficiência do praziquantel através do oograma quantitativo, isto é, a constatação da ausência de ovos vivos, do *S. mansoni* no período de até seis meses após o tratamento, está na Tabela VII com os seguintes percentuais de curas: 25% com 60 mg/kg, um dia; 60% com 60 mg/kg, diariamente, dois dias; 89,5% com 60 mg/kg, diariamente, três dias e 90% com 30 mg/kg, diariamente, seis dias. Os dois últimos esquemas posológicos não diferem entre si, mas apresentam uma diferença altamente significativa entre eles e o esquema 60 mg/kg, diariamente, dois dias ($p < 0,01$) ou 60 mg/kg, um dia ($p > 0,001$). Ademais estes dois últimos esquemas diferem entre si de modo significativo ($p < 0,01$). Houve ainda redução na média do número de ovos vivos por grama de tecido nos pacientes não curados, em todos os quatro grupos, porém, mais acentuada no esquema de 60 mg/kg, diariamente, três dias (86,6%) e menos com 60 mg/kg, um dia (63,6%).

TABELA VII

Eficiência terapêutica de diferentes esquemas posológicos do praziquantel de acordo com os oogramas quantitativos realizados 1, 2, 4 e 6 meses após o tratamento

Posologia do praziquantel		60mg/kg 1 dia	60mg/kg 2 dias	60mg/kg 3 dias	30mg/kg 6 dias
Pacientes controlados		20	20	19	20
Pacientes curados		5 (25%)	12 (60%)	17 (89,5%)	18 (90%)
Média de nº	Antes tratamento	3.023	266,2	4.191	1.148
de ovos vivos/g	Após tratamento	1.099	715	562	542
de tecido nos	Redução	63,3%	73,1%	86,6%	83,8%
casos não					
curados					

TABELA VIII

Comparação dos índices de cura obtidos de acordo com o oograma quantitativo e exames de fezes e pelos métodos de Hoffman, Pons & Janer (HPJ e Kato-Katz) (K-K)

Posologia do praziquantel		60mg/kg 1 dia	60mg/kg 2 dias	60mg/kg 3 dias	30mg/kg 6 dias
Índice de cura	Oograma quantitativo	25,0%	60,0%	89,5%	90,0%
	Exame de fezes	HPJ K-K	39,0% 89,0%	80,0% 100,0%	100,0% 95,0% 100,0%

Correlacionando os percentuais de curas parasitológicas obtidos pelos oogramas quantitativos com os exames de fezes, pelos métodos de HPJ e K-K, a correspondência foi, respectivamente, 39% e 89% com 60 mg/kg, um dia; 80% e 100%, com 60 mg/kg, diariamente, dois dias, 100% e 100% com 60 mg/kg, diariamente, três dias e 95 e 100% com 30 mg/kg, diariamente, seis dias. Confrontando esses percentuais de curas com os resultados obtidos pelos oogramas quantitativos, verificamos que são bastante divergentes, em especial quando se compara com o exame de fezes pelo K-K (Tabela VIII).

A discrepância entre os três métodos parasitológicos reside, sem dúvida, na metodologia de avaliação terapêutica utilizada. Podemos deduzir, pelo exame da Tabela IX, que, quando o número de ovos vivos por grama tecido se situa abaixo de 2.000, a positividade do HPJ em relação ao oograma torna-se estatisticamente significativa ($p > 0,01$). Contudo a diferença de 43% entre a positividade do K-K e HPJ quando o número de ovos vivos está entre 4.001 a 5.000 é também significativa.

TABELA IX

Correlação entre os resultados dos oogramas quantitativos para ovos vivos e positividade dos exames de fezes pelos métodos de Hoffman, Pons & Janer (HPJ) e Kato-Katz (K-K)

Nº de ovos vivos/g de tecido	Nº de exames	Exames de fezes positivos	
		HPJ (%)	K-K
> 5.000	8	100,0	87,5
4.001-5.000	14	100,0	57,1
3.001-4.000	52	100,0	38,5
1.000-2.000	44	79,5	6,8
< 1.000	42	21,4	0,0
Total	160	73,7	23,7

O que se observa é que, quando o número de ovos vivos nos oogramas é elevado, os exames de fezes são positivos. Contudo, havendo diminuição do número desses ovos, seja antes ou, principalmente, após a terapêutica, a positividade do exame de fezes decresce sensivelmente, em especial no método de K-K, enquanto que o HPJ, embora menos sensível que o oograma, se mostrou bem superior ao K-K.

Assim, como os demais exemplos citados, este estudo terapêutico clínico demonstra que

o oograma quantitativo por biópsia de mucosa retal é método de maior eficiência e segurança na avaliação do tratamento da esquistossomose mansoni, quando comparado ao exame parasitológico de fezes.

Em suma, na quimioterapia atual da esquistossomose mansoni, o medicamento de maior eficiência, em nossa opinião, é o praziquantel. É usado na dose de 60 mg/kg, por dia, por via oral, durante três dias seguidos, dividido em duas tomadas. Apresenta boa tolerância, com manifestações colaterais de média e pequena intensidades, resolvidos com medicação sintomática e repouso.

Na avaliação do tratamento, o critério de cura que realmente deve ser considerado é o parasitológico, o qual se baseia no desaparecimento dos ovos vivos do *S. mansoni* em exames de fezes ou através da biópsia retal e oograma. Deste modo, a avaliação da cura pode ser feita por qualquer processo para detectar a presença de ovos vivos do parasito, pois cabe ao clínico definir pela metodologia de avaliação que irá utilizar.

Assim, pode-se recomendar ao paciente a realização de exames parasitológicos de fezes (métodos qualitativos, de preferência, pois são mais sensíveis que os quantitativos, em especial o de Kato-Katz), seis meses após o término do tratamento. Se negativo, deve-se continuar repetindo a coproscopia mensalmente, até o oitavo ou décimo mês. Para maior certeza da cura, ou então, se quisermos esclarecer a avaliação do tratamento em menor período e com maior margem de segurança, recomendamos a realização da biópsia de mucosa retal e o oograma.

REFERÊNCIAS

- ANDREWS, A., 1981. A summary of efficacy of praziquantel against Schistosomiasis in animal experiments and notes on its mode of action. *Arzneimittel Forsch/Drug Res.*, 31: 538-541.
- BAXTER, S. A. & RICHARDS, H. C., 1971. Schistomides. Part I. Derivatives of 2-aminomethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline. *J. Med. Chem.*, 14: 1033-1042.
- BINA, J. C. & PRATA, A., 1975. Tratamento da esquistossomose com Oxamniquine (Xarope) em crianças. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 9: 175-178.
- CAMPOS, R.; PINTO, P. S. L.; AMATO NETO, V. & MOREIRA, A. A. B., 1989. Tratamento da esquistossomose mansoni por meio da associação de oxamniquine com praziquantel. II - Observações experimentais relativas à fase patente. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo*, 44: 111-114.

- CHAIA, G., 1970. Diagnóstico de laboratório. Comprovação parasitológica. Coproscopia, p. 201-206. In A. S. Cunha *Esquistossomose mansoni*. São Paulo. Editora da Universidade de São Paulo, Sarvier.
- COUTINHO, A. D. & DOMINGUES, A. L. C., 1988. Esquistossomose mansoni, p. 1361-1386. In R. Dani, & L. P. Castro (eds) *Gastroenterologia clínica*. 2a. edição, Rio de Janeiro. Editora Guanabara Koogan.
- CUNHA, A. S., 1963. *O método do oograma em ensaios terapêuticos clínicos na esquistossomose mansoni*. Tese de concurso Belo Horizonte, Imprensa da Universidade Federal de Minas Gerais.
- CUNHA, A. S., 1978. Doenças parasitárias, p. 507-567. In E. C. Boedeker, & J. H. Dauber (eds). *Manual de Terapêutica Clínica*. 2a. edição brasileira, vertida da 21a. edição americana. Belo Horizonte, Cooperativa Edit. e de Cultura Médica Ltda.
- CUNHA, A. S., 1982. A avaliação terapêutica da oxamniquine na esquistossomose mansoni humana pelo método do oograma por biópsia de mucosa retal. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 24: 88-94.
- CUNHA, A. S. & CANÇADO, J. R., 1970. Tratamento Clínico, p. 27-382. In A. S. Cunha, *Esquistossomose mansoni*. São Paulo. Editora da Universidade de São Paulo, Sarvier.
- CUNHA, A. S.; CANÇADO, J. R. & REZENDE, G. L., 1987. Therapeutical evaluation of different dose regimes of praziquantel in schistosomiasis mansoni, based on the quantitative oogram technique. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 29: 295-304.
- CUNHA, A. S. & CARVALHO, D. G., 1966. Estudo do método do oograma quantitativo na esquistossomose mansoni. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 8: 113-121.
- CUNHA, A. S. & PEDROSA, R. C., 1986. Double-blind therapeutic evaluation based on the quantitative oogram technique, comparing praziquantel and oxamniquine in human schistosomiasis mansoni. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 28: 337-351.
- DIETZE, R. & PRATA, A., 1986. Baixa eficácia da associação oxamniquine e praziquantel na cura da esquistossomose mansoni. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 19: 247-249.
- GONNERT, R. & ANDREWS, P., 1977. Praziquantel, a new broad-spectrum, antischistosomal agent. *Z. Parasitenk.*, 52: 129-150.
- KATO, K., 1986. A correct application of the thick-smear technique with cellophane-paper cover. A pamphlet 9 p. (In Japanese). In Y. Komiya & A. Kobaiashi. *Evaluation of Kato's thick-smear technique with a cellophane cover for helminth eggs in feces, Japan. J. Med. Sci. Biol.*, 19: 59-64.
- KATZ, N.; CHAVES, A. & PELLEGRINO, J. A., 1972. Simple device for quantitative stool thick-smear technique in schistosomiasis mansoni. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 14: 397-400.
- KATZ, N.; GRINBAUM, E.; CHAVES, A.; ZIKER, F. & PELLEGRINO, J., 1976. Clinical trials with oxamniquine by oral route, in schistosomiasis mansoni. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 18: 371-377.
- SHAW, J. R. & BRAMMER, K. W., 1983. The treatment of experimental schistosomiasis with a combination of oxamniquine and praziquantel. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 77: 39-40.