

## MORBIDADE DA ESQUISTOSSOMOSE NO BRASIL. IV – EVOLUÇÃO EM PACIENTES TRATADOS E SEUS CONTROLES

MOZART LIMA DOS SANTOS & J. RODRIGUES COURA

*Um estudo comparativo sobre a evolução da morbidade da esquistossomose mansoni em pacientes tratados e não tratados em uma área endêmica, foi realizado após um e seis anos do tratamento inicial. No primeiro ano após o tratamento verificou-se uma drástica redução do número de ovos de S. mansoni por grama de fezes eliminadas pelos pacientes tratados em relação aos controles e também melhores condições clínicas dos pacientes tratados. Entretanto, ao final de seis anos de observação, embora o número de ovos de S. mansoni eliminados pelos pacientes tratados ainda fosse menor do que no grupo controle ele se aproximava do número inicial antes do tratamento. Em ambos os grupos houve evolução para formas clínicas mais graves, embora com uma certa tendência para maior gravidade no grupo controle. Os autores recomendam que o tratamento da população em áreas endêmicas deva ser feito com intervalos de dois a três anos e não dispensam medidas profiláticas como suprimento de água encanada nas casas e educação de base da população.*

Palavras-chave: morbidade – esquistossomose – evolução – Brasil

Os efeitos favoráveis do tratamento específico sobre a evolução da esquistossomose mansoni são conhecidos de longa data. Já em 1922, apenas 4 anos após a comprovação da eficácia do tratamento da esquistossomose humana pelo tártaro emético (Christopherson, 1918), iniciavam-se no Egito as campanhas de tratamento em massa, onde milhões de indivíduos foram tratados com antimoniais trivalentes, com resultados aparentemente favoráveis (Abdallah, Saif & Koura, 1975).

No Brasil desde os trabalhos iniciais de Maciel (1930) Jansen (1946), Silva (1949, 1955, 1957), Meira (1951), Sette (1953) e Kloetzel (1963, 1967), entre outros, vem se demonstrando resultados favoráveis do tratamento específico na evolução da doença. Mais recentemente, principalmente depois do advento dos quimioterápicos modernos, de grande eficácia em dose única (Hycantone, Oxamniquine e Praziquantel), esses resultados têm sido demonstrados de forma mais evidente; Coura et al. (1974, 1975, 1980), Bina (1977), Santos (1978), Prata et al. (1980), Katz, Rocha & Pereira (1980), Bina & Prata (1980) e Andrade & Bina (1985) têm demonstrado resultados francamente favoráveis do tratamento específico da esquistossomose na redução da carga parasitária e da morbidade da doença.

O presente trabalho visa estudar a evolução da esquistossomose a curto e médio prazo (1 e 6 anos) em pacientes tratados com oxamniquine e seus controles, em uma área endêmica.

### CASUÍSTICA E MÉTODOS

O estudo foi realizado em uma amostra da população da sede do município de Padre Paraíso, no Vale do Jequitinhonha, em Minas Gerais (Fig. 1). Inicialmente foi feito um mapeamento da cidade, onde foram assinalados os córregos que a atravessam, as ruas e principais logradouros públicos, numerando-se as casas e registrando-se a população residente, da qual foi retirada uma amostra sistemática por conglomerado, constando da população residente em uma de cada quatro casas cadastradas.

Na amostra da população foi realizado um exame de fezes pelos métodos de sedimentação de Lutz (1919) descrito posteriormente por Hoffman, Pons & Janer (1934) e pelo método quantitativo de Kato (1960), modificado por Katz, Chaves & Pellegrino (1972), preparando-se duas lâminas para cada método. Em todas as crianças até dez anos de idade e em 25% dos demais componentes da amostra foi realizada uma intradermorreação com antígeno de verme adulto de *S. mansoni*, preparado segundo técnica do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais. A leitura foi realizada de acordo com a recomendação de Pellegrino & Macedo (1956).

Os pacientes com exame de fezes e/ou intradermorreação positivos foram examinados por um dos autores (MLS) na Unidade de Saúde local, utilizando anamnese e exame clínico uniformes de acordo com uma ficha padronizada para estudos de campo, da qual constam, além dos dados clínicos, elementos sobre as condições sociais dos pacientes e sobre a intensidade do seu contacto

com as coleções de águas locais, classificando-a como freqüente, pouco freqüente ou ausente. O exame clínico consistia de determinação do peso e altura, medida do pulso e de pressão arterial, ectoscopia, avaliação do estado geral, ausculta cardíaca e pulmonar e exame do abdômen.

O exame do abdômen foi feito em decúbito dorsal e na posição de Schuster com atenção especial para a presença de hepato e esplenomegalia e das características do fígado e do baço quando palpáveis (tamanho, consistência, sensibilidade, superfície e bordas). Foi adotada a classificação clínica de Pessoa & Barros (1953) modificada por Barbosa (1966), que considerou três tipos: Tipo I – Esquistossomose-infecção; tipo II – Esquistossomose-doença, forma hepatointestinal e tipo III – Esquistossomose-doença, forma hepatoesplênica.

Os pacientes com exame quantitativo de fezes (Kato modificado) positivos foram divididos aleatoriamente em dois grupos para tratamento: o grupo A foi tratado com oxamniquine na dose única de 15mg/kg para adultos e 20mg/kg para crianças até 15 anos de idade e o grupo P recebeu um placebo (amido) em cápsula ou xarope de aparência semelhante à da substância ativa (A). As gestantes em qualquer fase e os demais pacientes com contra-indicações de qualquer natureza foram excluídos do tratamento.

Os pacientes tratados com a droga ativa (A) e com o placebo (P) foram reexaminados pelo exame de fezes quantitativo e exame clínico durante três vezes no primeiro ano (4, 8 e 12 meses) e seis anos após o tratamento.

## RESULTADOS

Entre as 1.736 pessoas incluídas na amostra inicial 1.097 (63,1%) tiveram exames de fezes positivos (Tabela I), enquanto que 78,9% dos examinados tiveram a intradermorreação positiva, com a distribuição por faixa etária de acordo com a Fig. 2. O número mediano de ovos de *S. mansoni* por grama de fezes antes do tratamento foi de 391, distribuindo-se de acordo com a curva expressa na Fig. 3.

A distribuição das formas clínicas por faixa etária antes do tratamento em 1.067 portadores de *S. mansoni* examinados na área, está expressa na Tabela II, onde se verifica que 68,7% eram do tipo I (infecção), 26,9% do tipo II (hepatointestinal) e apenas 4,4% do tipo III (hepatoesplênica).

A Tabela III mostra a distribuição por faixa etária dos 863 pacientes sorteados ao acaso para tratamento, 436 com a droga ativa (A) e 427 com o placebo (P). O número mediano de ovos de *S. mansoni* por grama de fezes antes do tratamento era respectivamente de 391 e 368 para os grupos A e P. A Fig. 4 mostra a drástica redução do número de ovos nos pacientes tratados com a droga ativa acompanhados durante o primeiro ano e a manutenção no grupo controle (P).

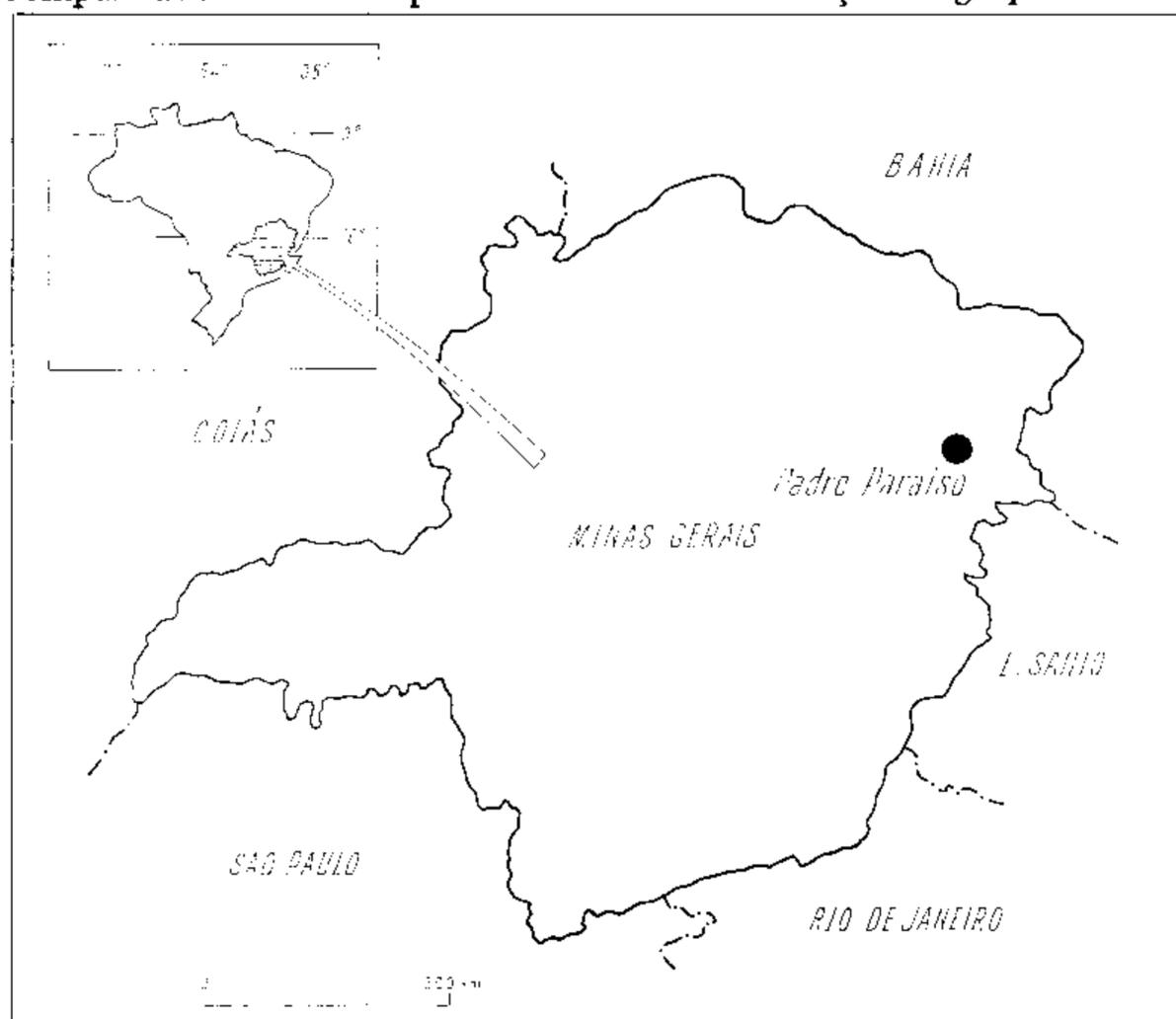


Fig. 1: mapa de Minas Gerais com a localização do município de Padre Paraíso.

TABELA I

Prevalência da esquistossomose mansoni observada pelo exame de fezes e pela intradermorreação em uma amostra da população de Padre Paraíso, MG (1976)

Faixa etária (anos)	Exame de fezes			Intradermorreação	
	Realizados Nº	Positivos		Realizadas Nº	Positivas %
		Nº	%		
0 - 5	331	47	14,20	260	18,0
6 - 10	312	202	64,74	243	69,5
11 - 15	292	254	86,99	51	88,2
16 - 20	165	149	90,30	27	85,1
21 - 30	181	146	80,66	34	97,0
31 - 40	188	136	72,34	25	92,0
41 - 50	116	78	67,24	23	91,3
+ 50	151	85	56,29	21	90,4
Total	1.736	1.097	63,19	684	78,9

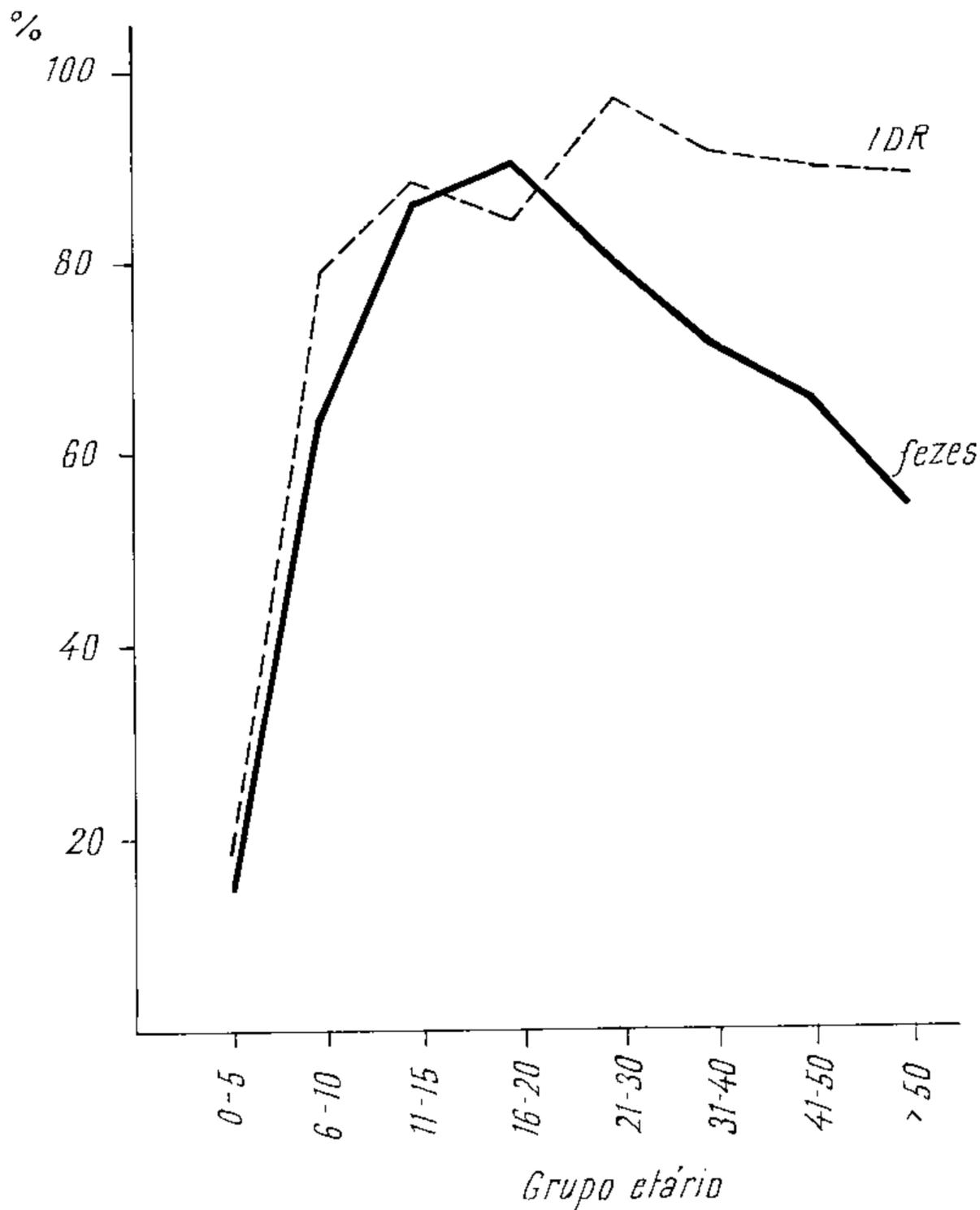


Fig. 2: prevalência da esquistossomose mansoni em Padre Paraíso (1976) pelo exame de fezes e intradermorreação (IDR).

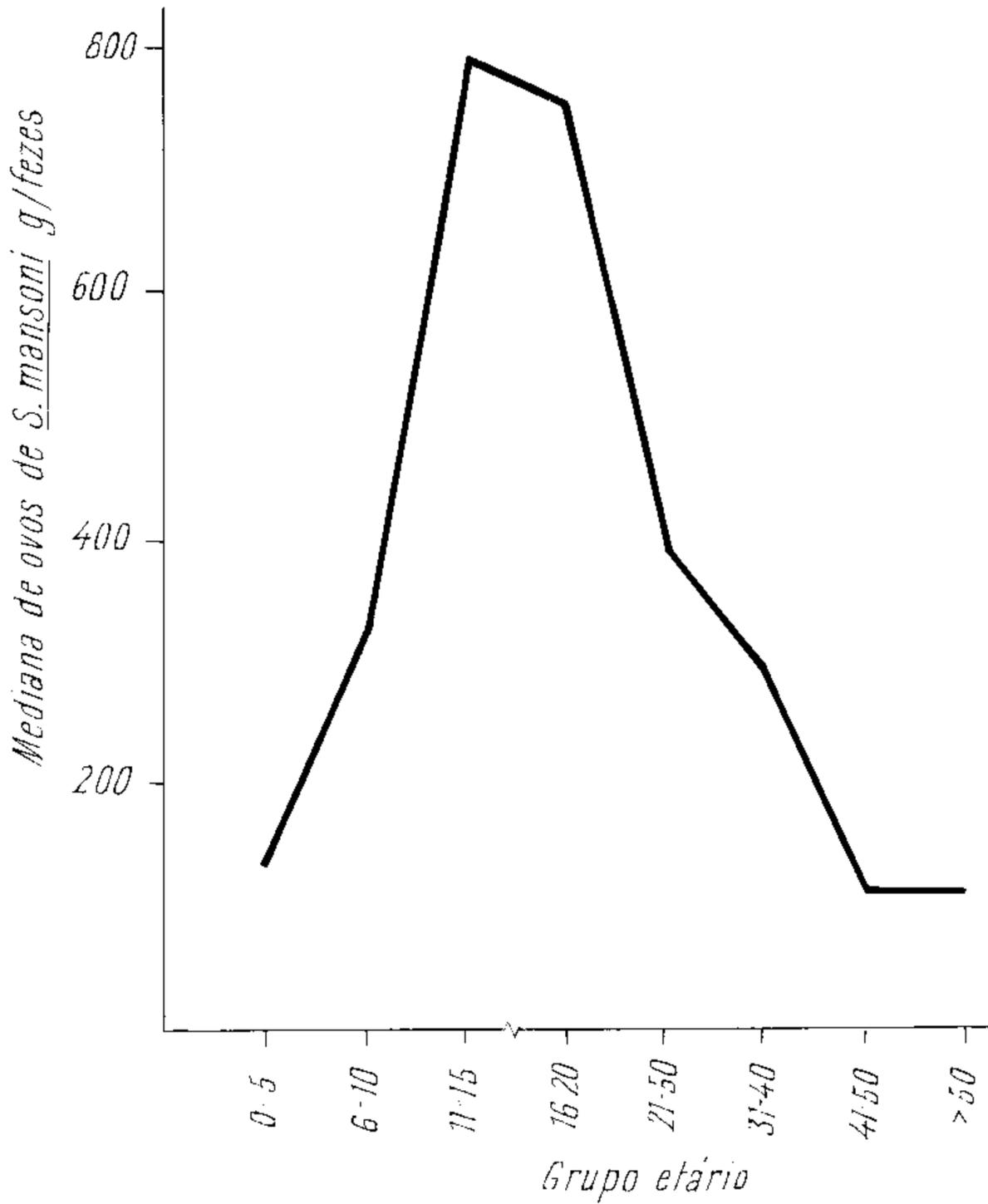


Fig. 3: mediana de ovos de *S. mansoni* por grupo etário, em 863 pacientes sorteados para tratamento em Padre Paraíso.

TABELA II

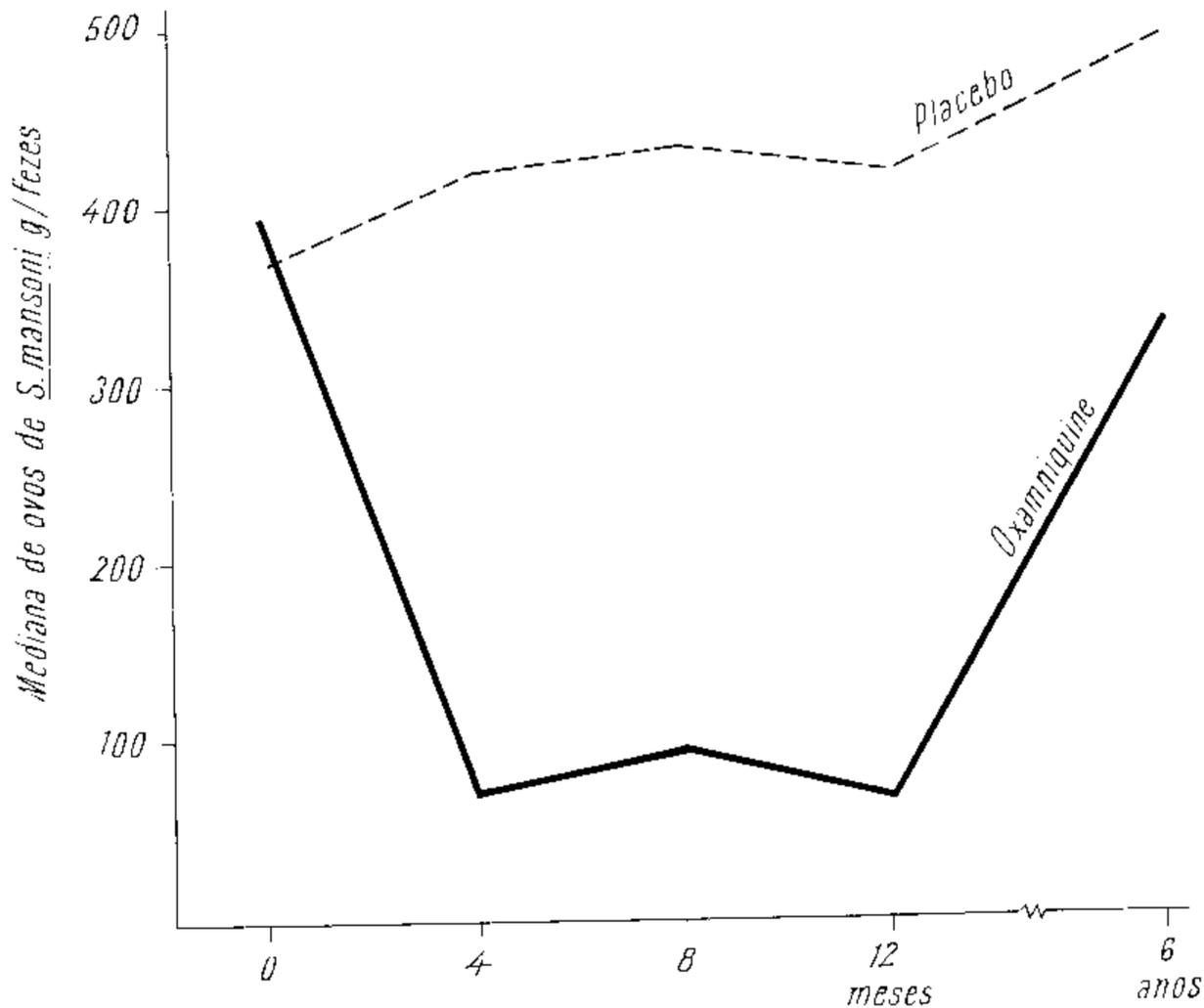
Distribuição das formas clínicas de acordo com a faixa etária em 1.067 portadores de *S. mansoni* em Padre Paraíso, MG (1976)

Faixa etária (anos)	Formas clínicas						Total de casos
	Tipo I		Tipo II		Tipo III		
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
0 - 5	30	63,8	17	36,2	0	0,0	47
6 - 10	113	56,0	83	41,1	6	3,0	202
11 - 15	151	61,1	71	28,8	25	10,1	247
16 - 20	109	77,3	22	15,6	10	7,1	141
21 - 30	104	77,0	28	20,7	3	2,2	135
31 - 40	102	76,7	30	22,5	1	0,8	133
41 - 50	57	73,1	20	25,6	1	1,3	78
+ 50	67	79,8	16	19,1	1	1,2	84
Total	733	68,7	287	26,9	47	4,4	1.067

TABELA III

Distribuição por faixa etária dos pacientes tratados com oxamniquine (A) e com placebo (P)

Faixa etária (anos)	Número de casos		Total
	Grupo A	Grupo B	
0 - 5	24	14	41
6 - 10	84	89	173
11 - 15	112	96	208
16 - 20	58	47	105
21 - 30	47	47	94
31 - 40	46	55	101
41 - 50	38	31	69
+ 50	27	45	72
<b>Total</b>	<b>436</b>	<b>427</b>	<b>863</b>

Fig. 4: evolução do número mediano de ovos de *S. mansoni* antes e após o tratamento.

Dos 863 pacientes tratados com a droga ativa ou que receberam o placebo apenas 622 puderam ser acompanhados durante o primeiro ano, 315 do grupo A e 307 do grupo P, os quais estão distribuídos na Tabela IV por faixa etária.

No grupo tratado com a droga ativa (A), 24 (11,8%) evoluíram do tipo I para o II e apenas I (1%) evoluiu do tipo II para o III, enquanto no grupo que recebeu o placebo, 26 (12,3%) evoluíram do tipo I para o II e 3 (3,6%) do tipo II para o III. Por outro lado entre os pacientes tratados com oxamniquine 41 (42,2%) anteriormente classificados no tipo II regrediram para o tipo I e 4 pacientes classificados como tipo III regrediram para o tipo II; enquanto no grupo submetido ao placebo 18 (21,7%) inicialmente no tipo II regrediram para o tipo I e nenhum do tipo III regrediu para II.

Observou-se ainda regressão considerável do tamanho do baço em 6 pacientes tratados com oxamniquine e aumento desse órgão em 3 casos tratados com o placebo, confirmando o efeito favorável do tratamento na redução das formas graves a curto prazo.

TABELA IV

Distribuição dos casos tratados com oxamniquine (A) e com placebo (P), reexaminados até um ano após o tratamento

Faixa etária (anos)	Formas clínicas								Total
	Grupo A				Grupo P				
	I	II	III	Total	I	II	III	Total	
0 - 5	13	9	—	22	10	5	—	15	37
6 - 10	44	27	3	74	35	29	2	66	140
11 - 15	48	24	9	81	41	21	6	68	149
16 - 20	23	8	3	34	19	4	1	24	58
21 - 30	26	5	—	21	32	6	2	40	61
31 - 40	20	11	—	31	34	9	1	44	75
41 - 50	20	7	1	28	18	4	—	22	50
+ 50	18	6	—	24	22	5	1	28	52
Total	202	97	16	315	211	83	13	307	622

Seis anos após o tratamento puderam ser reavaliados 77 indivíduos tratados com a droga ativa (A) e 62 entre os tratados com o placebo (P), verificando-se que a mediana de ovos de *S. mansoni* dos tratados com droga ativa estava em 337,6 por grama de fezes, portanto ainda um pouco inferior à mediana de antes do tratamento (391), enquanto que no grupo tratado com o placebo houve um aumento para 499,2 ovos por grama de fezes como demonstra a Fig. 4.

Embora o número de casos reexaminados após seis anos do tratamento seja relativamente pequeno, 77 do grupo tratado com oxamniquine e 62 do grupo controle tratado com placebo, os resultados encontrados são interessantes. Em ambos os grupos houve agravamento da doença como demonstra a Tabela V, embora com uma maior tendência de agravamento no grupo controle. Dessa forma dos 77 casos tratados com a droga ativa (oxamniquine) 18 (23,3%) tiveram a sua forma clínica agravada (16 passaram da forma I para a II e 2 da forma I para a III), enquanto no grupo controle (placebo) dos 62 casos acompanhados 21 (33,8%) tiveram agravamento da forma clínica (16 passaram da forma I para a II, 3 passaram da II para a III e 2 da forma I para a III).

Ao contrário, entre os 77 tratados com oxamniquine 11 (14,2%) melhoraram de forma clínica (9 passaram da forma II para I, 1 passou da forma III para II e outro da forma III para a I), enquanto que nos 62 casos do grupo controle 14 (25,5%) tiveram também regressão de uma forma mais grave para outra menos grave (13 passaram da forma II para I e 1 passou da forma III para a II), não tendo havido regressão da forma III para a I como ocorreu no grupo tratado com oxamniquine.

## COMENTÁRIOS

Os resultados expostos no presente trabalho confirmam em parte observações anteriores dos autores e seus colaboradores (Coura et al., 1980) e de outros autores, entre os quais destacam-se Kloetzel (1963; 1967), Bina (1977), Santos (1978), Katz, Rocha & Pereira (1980) e Prata et al. (1980), principalmente no que se refere à redução temporária da carga parasitária em pacientes tratados em áreas endêmicas.

De fato parece não haver dúvidas de que o tratamento em larga escala em áreas endêmicas reduz temporariamente a carga parasitária e a morbidade da esquistossomose mansoni; entretanto é necessário que se chame a atenção para o excesso de otimismo quanto às possibilidades do controle da esquistossomose e de suas formas graves, pelos novos quimioterápicos, em que pesem a sua eficácia, baixa toxicidade e facilidade de aplicação.

Houve em realidade uma verdadeira euforia quanto aos resultados obtidos em relação à redução da morbidade da doença com o tratamento específico, principalmente depois do excelente trabalho de Bina (1977); no entanto, é necessária uma reavaliação do problema a mais largo prazo, com casuísticas maiores e em diferentes áreas geográficas do país antes de uma conclusão definitiva sobre o assunto.

Admitir-se que a redução da prevalência da infecção esquistossomótica ou da gravidade da doença em uma determinada área ou instituição deve-se exclusivamente ao tratamento específico é pelo menos prematuro. Barbosa (1975) demonstrou de forma clara a redução da prevalência e da

TABELA V

Evolução dos casos tratados com oxamniquine e com o placebo, de acordo com a forma clínica, após 6 anos de tratamento

Forma Clínica	Evolução dos pacientes tratados			
	Oxamniquine		Placebo	
	Antes	Após	Antes	Após
I	57 (74,8%)	47 (61,0%)	44 (70,9%)	33 (52,2%)
II	17 (22,0%)	26 (33,7%)	16 (25,8%)	24 (38,7%)
III	3 (3,9%)	4 (4,1%)	2 (3,2%)	5 (8,0%)
Total	77 (100%)	77 (100%)	62 (100%)	62 (100%)

incidência da esquistossomose em áreas de estudo em Pernambuco, onde as taxas de infecção estão progressivamente diminuindo tanto na área de experiência como na área controle.

Coura, Conceição & Pereira (1984) demonstraram a redução "espontânea" da prevalência da esquistossomose em uma área do Vale do Rio Doce observada durante dez anos sem qualquer intervenção profilática ou terapêutica dirigida. Por outro lado no presente trabalho, embora com uma casuística pequena, demonstra-se que a redução da carga parasitária com tratamento único é drástica no primeiro ano, refazendo níveis próximos dos iniciais ao final do sexto ano de observação, havendo agravamento da doença tanto no grupo tratado como no grupo controle, embora com tendência a maior agravamento neste último.

Baseado no presente trabalho e em outros do mesmo grupo, os autores recomendam que os tratamentos específicos da esquistossomose em áreas endêmicas sejam repetidos a intervalos de dois a três anos para que se consigam melhores resultados, não se podendo dispensar a instalação de água encanada nas casas e a educação de base da população como medidas fundamentais para o controle da doença.

## SUMMARY

A comparative study on the evolutive morbidity of schistosomiasis mansoni in treated and non-treated patients in an endemic area was carried-out with evaluation of the treatment after one and six years. In the first year after treatment there was both an improvement in the clinical conditions and a dramatic reduction in the number of *S. mansoni* eggs eliminated by the treated patients in relation to the controls. However, after six years of observations, although the number of *S. mansoni* eggs eliminated by the treated patients was still less than in the control group, it was nearly the same number as before treatment. In both treated and non-treated groups there was an increase in the severity of the clinical forms of schistosomiasis, with a certain tendency of greater severity in the control group. Therefore the authors recommend that the specific treatment of the population in endemic area should be done at intervals of two to three years, and that the treatment should be associated to the environmental sanitation, water supply and the education of the population.

Key words: morbidity – schistosomiasis – evolution – Brazil

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDALLAH, A.; SAIF, M. & KOURA, M., 1975. The role of chemotherapy in the control of schistosomiasis: Experience in Egypt. *Brasília Médica*, 11 :49-54.
- ANDRADE, Z.A. & BINA, J.C., 1985. The changing pattern of pathology due to *Schistosoma mansoni*. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 80 :363-366.
- BARBOSA, F.A.S., 1966. Morbidade da esquistossomose. *Rev. Bras. Malariol. e D. Trop.*, Número Especial :3-159.
- BARBOSA, F.S., 1975. Control of Schistosomiasis: a perspective. *Brasília Médica*, 11 :93-100.
- BINA, J.B., 1977. Influência da terapêutica específica na evolução da esquistossomose mansoni. Tese de Mestrado. Salvador, Bahia, 58p.
- BINA, J.C. & PRATA, A., 1980. Oxamniquine in the treatment of schistosomiasis in a population in an area of low endemicity. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo*, 22 (Suppl. 4) :94-97.
- CHRISTOPHERSON, J.B., 1918. The successful use of antimony in Bilharziasis. *Lancet*, Vol. II :325-327.

- COURA, J.R., 1975. Follow-up of patients with schistosomiasis living in non-endemic area in Brazil. *Brasília Médica*, 11 :45-47.
- COURA, J.R.; ARGENTO, C.A.; CONCEIÇÃO, M.J.; LEWIS, E.M.; SANTOS, M.L. & MAGALHÃES, P., 1980. Experiências de campo de oxamniquine oral no tratamento da esquistossomose mansoni. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo*, 22 (Suppl. 4) :77-84.
- COURA, J.R.; CONCEIÇÃO, M.J. & PEREIRA, J.B., 1984. Morbidade da Esquistossomose mansoni no Brasil. III – Estudo evolutivo em uma área endêmica no período de dez anos. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 79 :447-453.
- COURA, J.R.; WANKE, B.; FIGUEIREDO, N. & ARGENTO, C.A., 1974. Evolutive pattern of schistosomiasis and life-span of *S. mansoni* in patients living in non-endemic area in Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 8 :193-198.
- HOFFMAN, W.A.; PONS, J.A. & JANER, J.L., 1934. The sedimentation concentration method in *Schistosomiasis mansoni*. Puerto Rico. *J. Publ. Hlth.*, 9 :283-291.
- JANSEN, G., 1946. Profilaxia experimental da esquistossomose de Manson. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 44 :549-578.
- KATO, K., 1960. A correct application of the thick-smear technique with cellophane paper cover. A Pamphlet 9p.
- KATZ, N.; CHAVES, A. & PELLEGRINO, J., 1972. A simple device for quantitative stool thick-smear technique in Schistosomiasis mansoni. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo*, 14 :397-400.
- KATZ, N.; ROCHA, R.S. & PEREIRA, J.P., 1980. Schistosomiasis control in Peri-Peri (Minas Gerais, Brazil) by repeated clinical treatment and molluscicide application. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo*, 22 (Suppl. 4) :85-93.
- KLOETZEL, K., 1963. Sobre a conveniência da quimioterapia em população em contínuo contacto com os focos (Nota prévia). *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo*, 5 :106-110.
- KLOETZEL, K., 1967. A suggestion for the prevention of severe clinical forms of schistosomiasis mansoni. *Bull. WHO*, 37 :686-687.
- LUTZ, A., 1919. O *Schistosomum mansoni* e a Schistosomose segundo observações feitas no Brasil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 11 :121-150.
- MACIEL, H., 1930. Estudo clínico e terapêutico da esquistossomose intestinal. Tese. Rio. 162p.
- MEIRA, J.A., 1951. Esquistossomíase mansoni hepato-esplênica. Tese. São Paulo, 1951.
- PELLEGRINO, J. & MACEDO, D.G., 1956. Novo critério de leitura da reação intradérmica na esquistossomose. *Rev. Bras. Malariol. D. Trop.*, 8 :499-509.
- PESSOA, S.B. & BARROS, P.R., 1953. Notas sobre a epidemiologia da esquistossomose mansônica no Estado de Sergipe. *Rev. Med. Cirurg.*, S. Paulo, 13 :147-154.
- PRATA, A.; BINA, J.C.; BARRETO, A.C. & ALECRIM, M.G., 1980. Attempt to control the schistosomiasis transmission by oxamniquine in an hyperendemic locality. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo*, 22 (Suppl. 4) :65-72.
- SANTOS, M.L., 1978. Esquistossomose mansoni. Estudo da morbidade e interferência da terapêutica específica em uma área endêmica. Tese de Mestrado. Rio de Janeiro, 97p.
- SETE, H., 1953. O tratamento da esquistossomíase mansoni à luz da patologia hepática (Estudo clínico). Tese. Recife, 1953.
- SILVA, J.R., 1949. Estudo clínico da esquistossomose mansoni (Doença de Manson – Pirajá da Silva). Tese. Rio de Janeiro, 452p.
- SILVA, J.R., 1955. Quimioterapia por via oral na esquistossomose mansoni. Tese. Rio de Janeiro, 220p.
- SILVA, J.R., 1957. Valor e importância do tratamento específico da esquistossomose mansoni no campo da profilaxia. *Rev. Bras. Med.*, 14 :524-526.