

TRATAMENTO DA ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA HEPATESPLÊNICA COM PRAZIQUANTEL

Amaury D. COUTINHO (1), Ana Lúcia C. DOMINGUES (2), Jane N. FLORENCIO (3) e Suzana T. ALMEIDA (2)

RESUMO

Noventa e quatro pacientes, 22 do sexo masculino e 72 do feminino, com idades variando de 11 a 71 anos, média de 25, apresentando a forma hepatesplênica da esquistossomose mansônica, foram tratados com uma nova droga antiesquistossomótica — praziquantel — objetivando-se investigar sua eficácia e tolerância. Duas doses orais — 1 x 30 e 2 x 25 mg/kg — foram comparadas. Efeitos colaterais foram verificados durante os primeiros dois dias seguintes à administração da droga, mas usualmente de média intensidade e curta duração. Os mais frequentes e, por vezes, mais severos foram: dor ou desconforto abdominal, diarreia, tontura, cefaléia e náusea. Febre esteve presente em 19,2% dos casos e urticária e prurido em dois pacientes. A investigação laboratorial mostrou, em alguns casos, ligeiras alterações enzimáticas (AST, ALT, γ -GT) 24 horas após a medicação. Nenhuma modificação da urinálise, da glicose sanguínea e dos dados hematológicos foi detectada, exceto o aumento comumente observado dos eosinófilos nos 7.º e 30.º dias, relacionado à morte dos parasitas dentro do organismo. Da mesma forma, nenhuma anormalidade foi verificada no estudo eletroencefalográfico. Na eletrocardiografia, observou-se, em duas pacientes, uma ligeira e transitória alteração na repolarização ventricular. No que diz respeito à cura parasitológica, constatou-se, em 62 pacientes que concluíram seis meses de controle, um percentual global de cura de 80,6%, sendo de 76,7% com a dose de 30 mg/kg e de 84,4% com a de 2 x 25 mg/kg. Os pacientes não curados tiveram, por outro lado, uma acentuada redução no número de ovos do *S. mansoni* eliminados nas fezes. Além disso, cinco pacientes não curados, foram retratados seis ou mais meses depois, com a mesma dose inicial, obtendo-se 100% de negatividade nos exames de fezes. Os Autores acreditam que com a administração de doses um pouco mais altas como, por exemplo, 60 mg/kg, se possa obter um maior percentual de cura, sem prejuízo da boa tolerância. A melhora clínica e laboratorial a longo prazo, isto é, seis ou mais meses após a medicação, foi marcante em todos os parâmetros estudados.

INTRODUÇÃO

A esquistossomose mansônica continua a ser uma das mais importantes doenças endêmicas no Brasil, especialmente na região Nordeste, zona hiperendêmica com significativa presença de formas severas dessa parasitose. O progresso no tratamento desta endemia é de grande benefício, não só para a melhora clínica de milhares de enfermos, mas também co-

(1) Professor Titular de Clínica Médica da Universidade Federal de Pernambuco

(2) Professoras Assistentes de Clínica Médica — Gastrenterologia

(3) Professora Adjunta de Clínica Médica

A presente investigação recebeu suporte do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico — CNPq e do Laboratório Merck S.A.

mo importante medida auxiliar no controle da parasitose.

Uma nova droga anti-helmíntica, derivada da isoquinolina-pirazina, com o nome genérico de praziquantel, foi desenvolvida conjuntamente pela E. Merck, Darmstadt e pela Bayer AG, Leverkusen, República Federal da Alemanha. Essa substância tem mostrado, experimentalmente, alta atividade antiparasitária contra todas as espécies de *Schistosoma* patogênicas para o homem, *S. mansoni*, *S. hematobium* e *S. japonicum*^{6,11,13,22,25}; baixa toxicidade nos estudos em animais^{1,10,19,21}, como também boa tolerância em testes envolvendo voluntários sadios^{4,18} e alta eficácia terapêutica nas experiências em infecções humanas^{9,12,15,20,23}. O estudo desta droga, em pacientes apresentando forma grave hepatoesplênica de esquistossomose mansônica, constitui o escopo fundamental da presente investigação clínica. Neste estudo, pretendemos avaliar três aspectos principais: 1) a eficácia com respeito à cura parasitológica usando duas diferentes doses do medicamento; 2) a ocorrência de possíveis efeitos tóxicos para o fígado, coração, rins, sistema nervoso central e medula óssea; 3) os efeitos benéficos tardios do tratamento, tendo em vista parâmetros clínicos e laboratoriais.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Noventa e quatro casos hepatoesplênicos, 23 do sexo masculino e 71 do feminino, foram tratados na Clínica Gastroenterológica e Hepatológica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, Recife. As idades variavam de 10 a 71 anos, com a média de 25; 22 deles eram menores de 16 anos e apenas 10 tinham 40 ou mais anos de idade. Os pacientes foram divididos randomizadamente em dois grupos, de acordo com a dose administrada por via oral: 30 mg/kg em dose única e 25 mg/kg em duas doses, com intervalo de 4 horas — Quadro I. Com exceção dos 16 últimos pacientes que foram tratados em regime ambulatorial os demais foram hospitalizados durante o tratamento e a semana subsequente. Muitos desses pacientes apresentavam subnutrição calórico-proteica, primária ou secundária, condição comumente observada neste grupo social e nosológico. As variantes clínicas da forma hepatoesplênica dos pacientes tratados tiveram a distribuição indicada no Quadro II. A grande maioria, 75 casos, apresentou a forma compen-

sada, 16 dos quais já tinham sido esplenectomizados alguns meses ou anos antes. Os restantes 19 apresentaram, seja um mais avançado estágio de insuficiência hepática (forma transitória — três casos), seja a associação com a forma cardiopulmonar da doença, tipo hipertensivo (oito casos) ou tipo cianótico (seis casos), com a forma tumoral (um caso), ou ainda, com salmonelose crônica (um caso). Três pacientes eram também portadores do vírus da hepatite B, comprovado pelo AgHBs positivo, um sem lesão hepática correspondente, outro com quadro histológico de hepatite crônica persistente. O terceiro apresentou surto de hepatite aguda, cinco meses após esplenectomia em que houve transfusão de sangue e quatro meses depois de tomar praziquantel. Outra paciente foi inadvertidamente tratada no segundo mês de gestação, sem maiores conseqüências.

Os exames laboratoriais compreenderam

- a — **provas de função hepática** — aminotransferase do aspartato (TGO), aminotransferase da alanina (TGP), gama-glutamil transpeptidase (γ -GT), leucina-aminopeptidase (LAP), bilirrubinas, bromossulfaleína (BSP), eletroforese de proteínas séricas;
- b — dosagem de glicose, uréia e creatinina no soro;
- c — **testes hematológicos** — hemograma, plaquetas, reticulócitos, eritrossedimentação;
- d — **urinálise** — elementos anormais e sedimentoscopia;
- e — eletrocardiograma e eletroencefalograma;
- f — exame parasitológico de fezes, de acordo com a técnica de HOFFMAN e o método quantitativo de KATO, adaptado por KATZ & col.¹⁴ (média de três contagens de ovos de *S. mansoni* por grama de fezes).

Os testes enzimáticos foram realizados pelo método cinético, otimizado a 25°C, e as outras determinações bioquímicas usando um fotômetro U.V., conectado a um registrador linear Leitz.

Esses testes laboratoriais e o exame clínico foram efetuados nos seguintes intervalos:

Q U A D R O I
Casuística

Dose (mg/kg)		1 x 30	2 x 25	Total
Número de pacientes		45	49	94
Sexo	Masculino	6	17	23
	Feminino	39	32	71
Idade	Varição	10 a 71 anos	12 a 54 anos	10 a 71 anos
	≤ 15 anos	7 casos	15 casos	22 casos
	16 a 19 "	5 "	7 "	12 "
	20 a 29 "	13 "	14 "	27 "
	30 a 39 "	13 "	10 "	23 "
	≥ 40 "	7 "	3 "	10 "
	Média	28 anos	23 anos	25 anos
	Mediana	28 "	20 "	23,5 "
	Varição	24 a 63	20,5 a 60	20,5 a 63
Peso (kg)	Médio	47	42	44
	Mediano	48	43	45

Q U A D R O II

Distribuição dos pacientes de acordo com as variantes clínicas da forma hepatoesplênica

Variantes Clínicas	N.º de Casos
Compensada	75
Transicional	3
Cardiopulmonar hipertensiva	8
Cardiopulmonar cianótica	6
Tumoral	1
Associada à salmonelose crônica	1
Total	94(*)

(*) Inclui 16 pacientes esplenectomizados antes do tratamento e 7 que apresentavam hipoevolutismo

- durante a semana precedente ao tratamento;
- no dia da administração da droga;
- 24 horas e sete dias, bem como 1, 3, 6 e 12 meses após o tratamento.

O ECG e o EEG foram registrados antes da medicação, 24 horas e sete dias após a mesma. Nos últimos pacientes, o exame do 7.º dia foi dispensado, em virtude da normalidade habitual constatada nos casos anteriores. Todavia,

nos raros pacientes em que foram verificados achados anormais no exame de 24 horas, o mesmo era repetido diariamente até o retorno à normalidade.

A distribuição dos pacientes em relação à carga parasitária antes do tratamento está demonstrada no Quadro III. Desses dados, torna-se evidente o alto grau de infecção observado nesta casuística: 46 pacientes (49,4%) apresentavam mais de 1.000 ovos por grama de fezes.

Q U A D R O III

Distribuição dos pacientes de acordo com a carga parasitária anterior ao tratamento

N.º de ovos por grama de fezes(*)	Dose (mg/kg)		N.º Total de Casos
	1 x 30	2 x 25	
< 100	1	3	4
100 — 499	15	15	30
500 — 999	6	8	14
Sub-Total	22	26	48
1000 — 5000	16	20	36
> 5000	7	3	10
Sub-Total	23	23	46
Total	45	49	94

(*) Média de três contagens (Método de KATO/KATZ)

RESULTADOS

Tolerância

A lista dos efeitos colaterais, observados durante as primeiras 72 horas seguintes à medicação, encontra-se no Quadro IV. Em geral, esses sintomas, presentes em 83% dos pacientes, foram transitórios e de moderada intensidade. Apareceram duas a três horas após a tomada

da droga e permaneceram por algumas horas, poucas vezes estendendo-se até o dia seguinte. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (teste do qui-quadrado). As mais freqüentes e incômodas queixas foram: dor ou desconforto abdominal, diarreia, tontura, cefaléia e náusea. Febre foi notada em 15/78 dos casos hospitalizados (19,2%), usualmente leve a moderada, porém acentuada em cinco pacientes.

Q U A D R O I V
Ocorrência de efeitos colaterais

Incidência (%) de Efeitos Colaterais	Dose (mg/kg)		Total	Intensidade		
	1 x 30(*)	2 x 25(*)		Leve	Moderada	Severa
Dor/desconforto abdominal	66,7	40,8	53,2	50,0	42,0	8,0
Tontura	28,9	24,5	26,6	72,0	28,0	—
Diarreia	24,4	26,5	25,5	29,2	62,5	8,3
Cefaléia	26,7	24,5	25,5	37,5	50,0	12,5
Náusea	26,7	16,3	21,2	65,0	35,0	—
Febre	17,8	14,3	16,0	20,0	46,7	33,3
Excitação	8,9	2,0	5,3	100,0	—	—
Vômito	2,2	6,1	4,3	75,0	25,0	—
Dor/fraqueza muscular	2,2	4,1	3,2	100,0	—	—
Sonolência	4,4	2,0	3,2	33,3	66,7	—
Artralgia	—	6,1	3,2	33,3	66,7	—
Prurido	—	2,0	1,1	—	100,0	—
Urticária	—	2,0	1,1	100,0	—	—
Com efeitos colaterais	84,4	81,6	83,0	50,0	42,1	7,9
Sem efeitos colaterais	15,6	18,4	17,0	—	—	—
Número de casos	45	49	94	—	—	—

(*) $\chi^2 = p > 0,05$ (N.S.)

Por outro lado, os casos tendo maior carga parasitária (acima de 1.000 ovos por grama de fezes) foram aqueles que apresentaram maior freqüência e intensidade dos sintomas colaterais, particularmente em relação à dor abdominal, diarreia, náusea e febre. De fato, aplicando-se o teste do qui-quadrado, verificaram-se diferenças significativas em relação a esses quatro parafeitos (Quadro V).

Função hepática

Os resultados das provas da função hepática, em diferentes períodos de seguimento, são mostrados nos Quadros VI, VII e VIII.

Na análise desses dados, notam-se as seguintes modificações de alguma relevância:

- Já anteriormente ao tratamento, todos os testes apresentavam, em um certo número de pacientes, ligeira a moderada alteração como comumente se observa na forma hepatoesplênica da doença;
- As determinações enzimáticas das AST, ALT e γ -GT revelaram, em alguns casos, ligeira elevação 24 horas após a administração da droga, permanecendo por vezes até o 7.º dia. Similarmente, os valores da LAP, inicialmente elevados, após um dis-

Q U A D R O V
Ocorrência de efeitos colaterais em função da carga parasitária

N.º ovos/g fezes	< 1000		> 1000			
	Total	Intensidade		Total	Intensidade	
		Moderada	Severa		Moderada	Severa
Incidência (%) de Efeitos Colaterais						
Dor/desconforto abdominal(*)	31,2	40,0	—	76,1	42,9	11,4
Tontura	22,9	18,2	—	30,4	35,7	—
Cefaléia	22,9	45,4	—	28,3	53,8	23,1
Diarréia(**)	16,7	75,0	25,0	34,8	87,5	—
Náusea(**)	12,5	16,7	—	30,4	42,9	—
Febre(*)	6,2	66,7	—	26,1	41,7	41,7
Excitação	4,2	—	—	6,5	—	—
Vômito	2,1	—	—	6,5	33,3	—
Dor/fraqueza muscular	—	—	—	6,5	—	—
Sonolência	4,2	—	—	2,2	—	—
Artralgia	2,1	—	—	4,3	100,0	—
Prurido	—	—	—	2,2	100,0	—
Urticária	—	—	—	2,2	—	—
Com efeitos colaterais	77,1	36,7	3,3	89,1	47,5	10,2
Sem efeitos colaterais	22,9	—	—	10,9	—	—
Número de Casos	48	—	—	46	—	—

(*) $\chi^2 = p < 0,01$ (S.)

(**) $\chi^2 = p < 0,05$ (S.)

Q U A D R O V I

Valores médios das aminotransferases do aspartato (AST) e da alanina (ALT), da gama-glutamil transpeptidase (γ GT) e da leucina-aminopeptidase (LAP)

Provas de função hepática	Antes do tratamento	Após o tratamento					
		24 h	7.º dia	1.º mês	3.º mês	6.º mês	1 ano
AST (TGO)	24,0	27,9	25,2	22,5	25,4	21,7	18,5
ALT (TGP)	22,7	26,6	27,2	20,3	23,1	17,6	17,2
N.º de casos	92	68	73	72	54	47	30
γ -GT	39,2	44,0	43,5	36,4	38,3	33,2	24,3
N.º de casos	69	59	60	57	41	34	20
LAP	45,5	48,4	45,6	36,0	36,2	32,3	25,1
N.º de casos	18	12	9	10	8	9	10

Valores normais: AST — 5 a 17 U/l; ALT — 5 a 23 U/l

γ -GT — homem — 6 a 28 U/l; mulher — 4 a 18 U/l

LAP — 8 a 22 U/l

creto aumento nas primeiras 24 horas seguintes ao tratamento, decresceram gradual e continuamente. Nos períodos subsequentes, todas essas enzimas foram, em geral, diminuindo com uma clara tendência para normalização do 6.º ao 12.º mês de

evolução (Fig. 1) — Quadros VI e VII —. Em nenhum caso foi detectado qualquer valor anormal importante (acima de 100 U) das aminotransferases (transaminases);

Q U A D R O VII
Alterações das aminotransferases

Amino- trans- ferases	Variação dos valores (U/l)	Antes do tratamento		Após o tratamento			
		N.º de casos	%	24 horas		6.º mês	
				N.º de casos	(%)	N.º de casos	(%)
AST (TGO)	5 — 20(*)	46	50,0	30	44,1	30	63,8
	21 — 40	32	34,8	26	38,2	14	29,8
	> 40	14	15,2	12	17,6	3	6,4
ALT (TGP)	5 — 25(*)	65	70,6	41	60,3	38	80,8
	26 — 50	21	22,8	21	30,9	9	19,1
	> 50	6	6,5	6	8,8	0	0

(*) Faixa de normalidade

Q U A D R O VIII

Valores médios das proteínas séricas e da bromossulfaleína (BSP)

Provas de função hepática	Antes do tratamento	Após o tratamento			
		1 mês	3 meses	6 meses	1 ano
Albumina	3,18	3,22	3,23	3,44	3,47
Gama-globulina	2,75	2,64	2,26	2,11	1,69
N.º de casos	90	71	56	50	30
BSP	6,99	—	6,25	6,26	6,35
N.º de casos	59	—	42	31	22

Valores normais: Albumina — 3,58 a 4,68 g/100 ml;
γ-globulina — 0,94 a 1,48 g/100 ml;
BSP — 6% ou menos de retenção nos primeiros 45 minutos

c — A albumina do soro evidenciou um significativo aumento no decorrer do acompanhamento, enquanto a gama-globulina uma correspondente diminuição, isto é, ambos os valores tenderam para normalização entre o 6.º e 12.º mês posterior à medicação (Fig. 2). A bromossulfaleína, pouco alterada antes do tratamento, manteve os mesmos valores ou mais baixos durante o curso evolutivo — Quadro VIII;

d — Nenhuma modificação expressiva foi observada em relação às bilirrubinas. Em dois casos, com a forma cardiopulmonar cianótica, apresentando discreto aumento da bilirrubina antes da quimioterapia, não houve modificação desses níveis.

Função renal

A análise da urina e as determinações sanguíneas da uréia e creatinina não revelaram qualquer alteração que se pudesse atribuir ao

tratamento. Alguns pacientes como tal aconteceram na forma hepatoesplênica da parasitose, apresentaram ligeira proteinúria e/ou hematuria, ocorrendo irregularmente antes e depois do tratamento (discreta glomerulopatia).

Glicemia

Nenhuma anormalidade foi encontrada.

Avaliação hematológica

Não houve alteração significativa na contagem dos eritrócitos, do número total de leucócitos, das plaquetas e dos reticulócitos. Como observado em prévias investigações clínicas com outras drogas esquistossomicidas, os eosinófilos mostraram algumas mudanças (Quadro IX e Fig. 3). Aumentados moderadamente antes do tratamento, devido à própria parasitose, houve inicialmente (24 h) um abaixamento, seguido de um nítido incremento no 7.º dia e, menos acentuado, no 30.º dia depois da medicação. Nos períodos posteriores do seguimento, ocorreu uma redução progressiva da eosinofilia com tendência à normalização.

Eletrocardiografia

Somente em dois casos (3,8%) dos 53 estudados verificou-se alguma modificação do ECG, 24 h após a administração do praziquantel. Em um, cujo ECG foi normal antes do tratamento, ocorreram, 24 horas após tomar o medicamento, 1 x 30 mg/kg, bloqueio A. V. de 1.º grau e alteração da repolarização ventricular na parede lateral, que retornaram ao normal no 7.º dia. Outro paciente que tinha também a for-

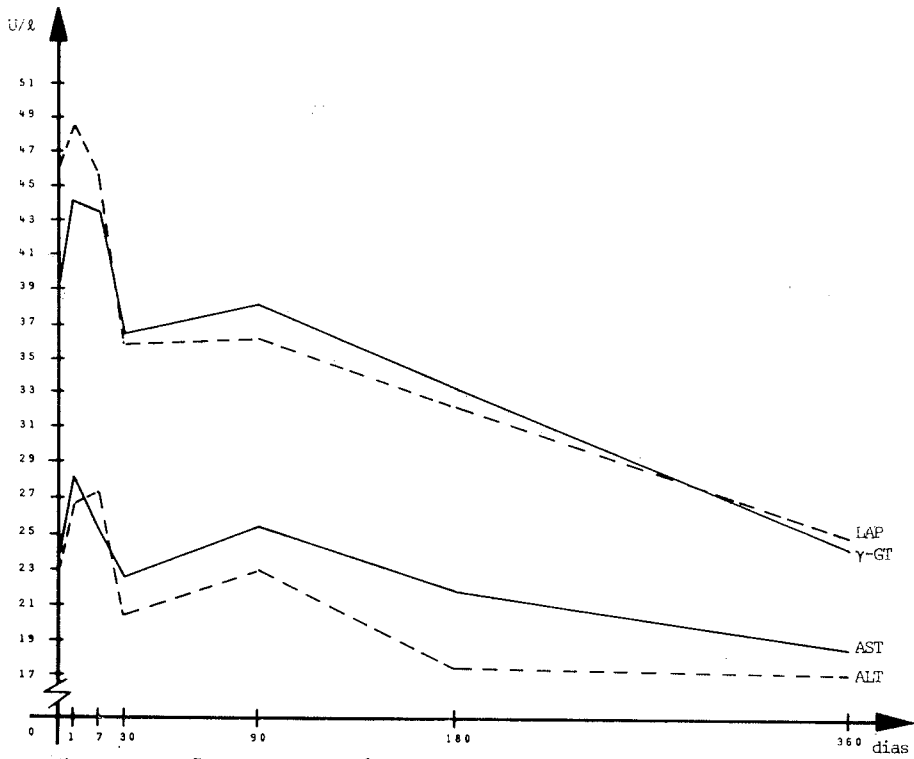


Fig. 1 - Evolução das enzimas hepáticas em pacientes com esquistossomose HE após o tratamento com praziquantel.

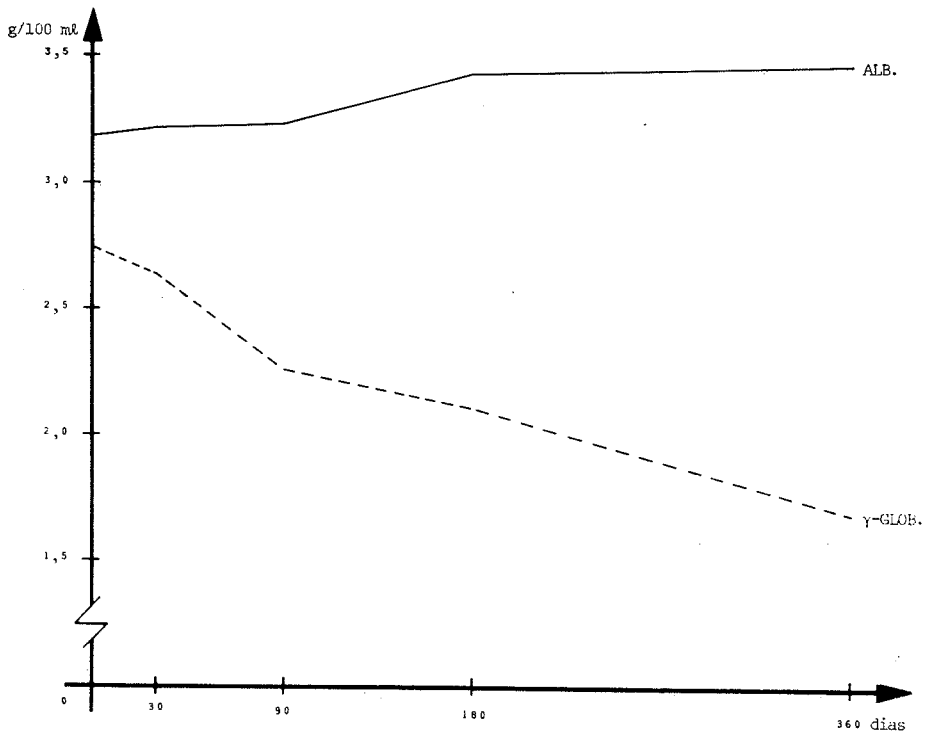


Fig. 2 - Evolução das proteínas plasmáticas em pacientes com esquistossomose HE após o tratamento com praziquantel.

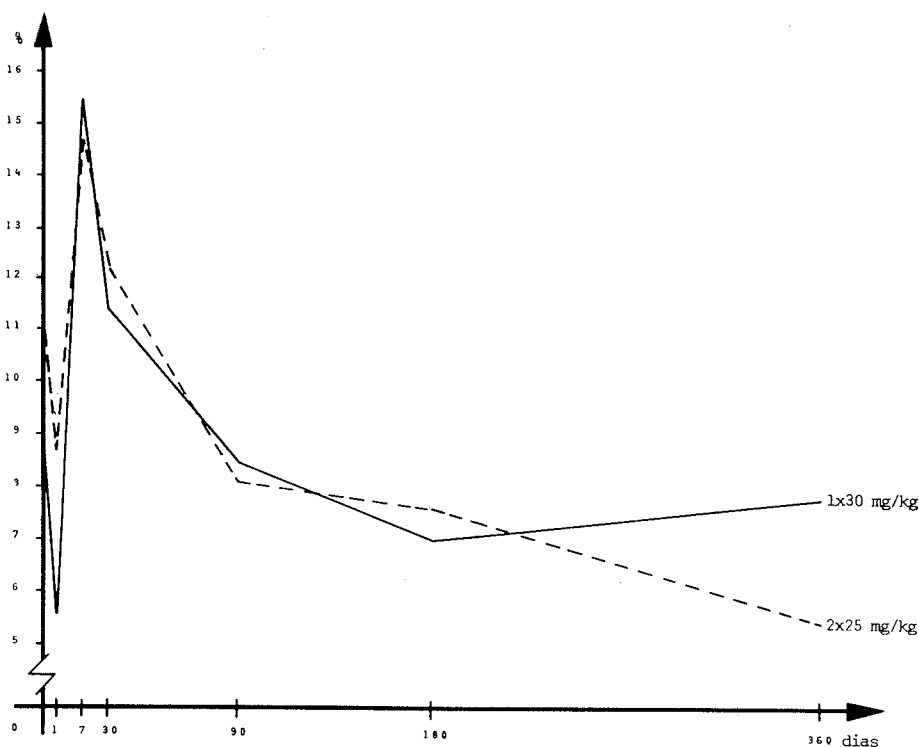


Fig. 3 - Evolução da eosinofilia em pacientes com esquistossomose HE após o tratamento com praziquantel.

QUADRO IX
Valores médios percentuais dos eosinófilos

Dose mg/kg	Antes do tratamento	Após o tratamento					
		24 h	7 dias	1 mês	3 meses	6 meses	1 ano
1 x 30	9,0	5,6	15,4	11,5	8,6	7,0	7,8
2 x 25	11,3	8,7	14,7	12,2	8,1	7,6	5,4
Ambas	10,2	6,2	15,1	11,8	8,4	7,3	6,5
N.º de casos	88	66	74	66	54	45	24

Valor normal: 1 a 4%

ma cardiopulmonar hipertensiva, exibindo sinais de hipertrofia ventricular direita anterior ao tratamento, apresentou 24 horas depois da medicação, 2 x 25 mg/kg, alteração da repolarização ventricular na face inferior e lateral. Tal anormalidade persistiu no 2.º e no 5.º dia, mas desapareceu no 7.º. Por outro lado, os restantes sete pacientes com hipertensão cardiopulmonar esquistossomótica não mostraram qualquer anormalidade no ECG após o medicamento.

Eletroencefalografia

Nenhum achado anormal foi observado em relação ao tratamento nos 40 pacientes estudados. Um caso, mostrando ondas lentas no lado esquerdo, previamente à terapia, não revelou modificação alguma em seguida a mesma. Três outros pacientes jovens, com EEG em estágio de maturação, também não apresentaram qualquer alteração subsequente à administração da droga.

Avaliação parasitológica

A cura parasitológica, obtida em três diferentes períodos de controle, é mostrada no Quadro X. O percentual de cura, concernente aos 62 pacientes que concluíram o período de controle de, pelo menos, seis meses, foi de 80,6%, sendo 76,7% (23/30) com a dose de 1 x 30

mg/kg e de 84,4% (27/32) com a de 2 x 25 mg/kg. Essa diferença não foi estatisticamente significativa (teste do qui-quadrado). Nos 12 casos em que a cura completa não foi alcançada houve, no entanto, uma considerável redução do número de ovos eliminados nas fezes, em média de 96,0% para ambos os grupos, como está demonstrado no Quadro XI.

Q U A D R O X
Cura parasitológica

Período de controle após o tratamento	1 x 30 mg/kg		2 x 25 mg/kg	
	N.º de casos(*)	% de cura	N.º de casos(*)	% de cura
2 primeiros meses	37 / 38	97,4	42 / 42	100,0
4 primeiros meses	30 / 33	90,9	33 / 35	94,3
6 ou mais meses	23 / 30+	76,7	27 / 32+	84,4

(*) Curados/tratados
+ $\chi^2 = p > 0,5$ (N.S.)

Q U A D R O XI
Redução do número de ovos nos casos não curados

Dose mg/kg	Idade do paciente	N.º de ovos (média)		Período de controle	Porcentual de redução
		Antes	Após		
1 x 30	17 anos	4592	8	6.º mês	99,8
	19 "	6856	16	6.º "	99,8
	20 "	5556	152	6.º "	97,3
	13 "	3512	224	7.º "	93,6
	20 "	1543	152	6.º "	90,1
	29 "	5840	16	8.º "	99,7
	13 "	8339	360	6.º "	95,7
2 x 25	16 "	2552	16	4.º "	99,4
	14 "	2768	16	6.º "	99,4
	24 "	56	8	3.º "	85,7
	12 "	3320	8	6.º "	99,8
	12 "	664	144	6.º "	78,3
Média	17 1/2 "	3800	152	6.º "	96,0

Por outro lado, cinco casos não curados foram retratados, seis ou mais meses após o primeiro tratamento, administrando-se a mesma dose inicial, tendo-se obtido dessa vez 100% de cura, Quadro XII.

Redução da hepatoesplenomegalia

Naqueles pacientes que concluíram o período de observação de seis meses constatou-se uma redução da hepatomegalia em 62,1% e da

esplenomegalia em 57,4% (Quadro XIII). Essa redução do tamanho do fígado e do baço foi, em geral, de pequena a média intensidade, apresentando-se mais acentuada nos indivíduos jovens. Com efeito, nove dos 12 casos com re-

dução acima de 4 cm na esplenomegalia tinham menos de 25 anos de idade — Quadro XIV. Em nenhum caso essa involução foi completa, isto é, os referidos órgãos não deixaram de ser palpáveis.

Q U A D R O XII
Casos retratados

Dose mg/kg	1.º tratamento (média do n.º de ovos)				2.º tratamento (média do n.º de ovos)			
	Antes	1.º mês	3.º mês	6.º mês	Antes	1.º mês	3.º mês	6.º mês
1 x 30	1543	24	80	152	125	0	0	0
	3512	0	144	96	224	0	0	0
	8339	0	0	360	360	0	—	0
2 x 25	2768	0	0	16	16	0	0	—
	664	0	0	144	152	0	0	0

Q U A D R O XIII
Evolução tardia da hepatoesplenomegalia

Mudança no tamanho	Fígado		Baço	
	N.º de casos	(%)	N.º de casos	(%)
Nenhuma	22	33,3	20	37,0
Aumento	3	4,5	3	5,5
Diminuição	41	62,1	31	57,4
Total	66	100,0	54(*)	100,0

(*) Não inclui 12 pacientes esplenectomizados, 10 antes e 2 depois do tratamento, ainda no período de seguimento

Q U A D R O XIV
Grau de redução da hepatoesplenomegalia

Grau de redução	Fígado		Baço	
	N.º de casos	(%)	N.º de casos	(%)
Até 2 cm	19	46,3	11	35,5
De 2 a 4 cm	19	46,3	8	25,8
De 4 a 6 cm	3	7,3	6	19,3
Acima de 6 cm	0	—	6	19,3
Total	41	100,0	31	100,0

DISCUSSÃO

A presente investigação diz respeito ao uso de uma nova droga esquistossomicida, o praziquantel, em dois esquemas terapêuticos, 1 x 30 mg/kg e 2 x 25 mg/kg, no tratamento da forma hepatoesplênica da esquistossomose mansônica. A tolerância à droga foi satisfatória, com alguns efeitos colaterais transitórios e, em ge-

ral, pouco acentuados. Os mais frequentes e intensos desses sintomas, confirmando experiência de outros autores^{3,16}, foram dor ou desconforto abdominal, diarreia, tontura, cefaléia e náusea. Febre foi observada em 15/78 pacientes hospitalizados (19,2%), variando de leve a acentuada.

Verificou-se também uma tendência dos pacientes com maior carga parasitária a apresentarem mais freqüente e intensamente sintomas colaterais, em particular dor abdominal, diarreia, náusea e febre. Isso nos leva a relacionar esses sintomas, em grande parte, mais como conseqüências do próprio tratamento, isto é, à mobilização e morte dos parasitas dentro do organismo, do que a uma ação direta exclusiva da droga. Essa presença freqüente de parafeitos em nossa casuística (somente 17,0% não apresentaram qualquer sintoma) está provavelmente relacionada ao maior grau de infecção, à forma clínica severa da doença e à deficiência nutricional da maioria de nossos pacientes.

A investigação de possíveis efeitos tóxicos da droga para o lado do fígado, rins, coração, cérebro e medula óssea resultou quase sempre negativa. No tocante ao fígado, além das provas funcionais se apresentarem habitualmente inalteradas nos primeiros dias após tratamento, não se detectaram anormalidades a não ser discreto e transitório aumento das aminotransferases e da γ -GT em alguns casos mas nenhum com aumento acentuado. A observação

de casos isolados confirma essa ausência de hepatotoxicidade.

Um rapaz de 13 anos, com positividade sanguínea para o antígeno HBs, em três ocasiões, em um período de 18 meses, foi tratado com praziquantel, obtendo-se cura da parasitose no segundo tratamento. Dois meses depois desse, foi submetido a esplenectomia. A biópsia em cunha, nessa ocasião, revelou fibrose portal, intenso infiltrado inflamatório portal e granuloma com restos ovulares, compatível com o diagnóstico de esquistossomose hepática em regressão, associada a hepatite crônica persistente.

Um outro paciente de 20 anos, que foi submetido a esplenectomia e a transfusão sanguínea um mês antes da administração do praziquantel, apresentou no quarto mês após a tomada do medicamento sintomas de hepatite viral aguda, com positividade do Ag HBs. Essa doença teve seu curso normal para a cura e uma biópsia hepática, realizada na terceira semana de infecção viral, mostrou alterações compatíveis com hepatite aguda em regressão e sem sinais de esquistossomose ativa.

Um aspecto controvertido diz respeito à ocorrência de surtos hemorrágicos digestivos posteriores ao tratamento. Uma paciente de 54 anos que já tinha tido leve hematêmese três meses antes da terapia, sofreu queda do hematócrito e da hemoglobina uma e quatro semanas após a administração da droga. Um mês após, teve volumosa hematêmese seguida de choque hipovolêmico. Quando as condições permitiram, foi submetida a esplenectomia e ligadura de varizes, mas infelizmente faleceu logo após a cirurgia. Outra paciente, de 42 anos, já tinha apresentado hematêmese um ano antes de receber o praziquantel, começou a sangrar novamente um mês após a medicação. Entrou em coma hepático associado ao choque hipovolêmico. No entanto, foi possível recuperá-la e submetê-la à cirurgia (esplenectomia e ligadura de varizes), tendo seguido um curso favorável. É difícil estabelecer um vínculo direto entre o tratamento antiesquistossomótico em geral, ou especificamente com praziquantel, e tais episódios hemorrágicos. É possível que nesses pacientes hepatoesplênicos, com presença de hipertensão portal, anastomoses venosas e varizes do esôfago, a quimioterapia possa provocar ampla movimentação de numerosos parasitas dentro do sistema porta e, em consequên-

cia, favorecer tais surtos hemorrágicos. Porém, outros fatores podem igualmente atuar na eclosão desses episódios ou os mesmos podem ocorrer sem qualquer causa aparente.

Somente dois pacientes (3,8%) apresentaram 24 h após o praziquantel, moderada alteração de repolarização ventricular no estudo eletrocardiográfico, ambos com normalização no sétimo dia. O exame eletroencefalográfico, por outro lado, não indicou qualquer anormalidade nos 40 pacientes estudados.

O comportamento da eosinofilia foi idêntico ao verificado com outros quimioterápicos bem sucedidos no tratamento da esquistossomose. Após uma queda inicial, 24 horas após a medicação, devido talvez à imobilização e morte dos parasitas, ocorreu nítido aumento no sétimo dia e menos acentuadamente no 30.º dia, com queda progressiva nos períodos subsequentes. Esse aumento temporário dos eosinófilos é certamente devido à liberação de substâncias antigênicas que se segue à morte e necrose de numerosos parasitas dentro do organismo, causada pela quimioterapia⁷.

O porcentual de cura parasitária aos seis meses foi, em nossa experiência, de 80,6% sendo 76,7% com a dose de 30 mg/kg e de 84,4% com a dose de 2 x 25 mg/kg. É possível que, sem prejuízo da tolerância à droga, atinja-se porcentuais de cura mais elevados com o aumento da dose do medicamento, por exemplo, com a dose única de 40 mg/kg, já empregada por outros investigadores^{2,24}, ou, mesmo, com a de 60 mg/kg, que tem sido utilizada ultimamente^{5,17}.

Naqueles em que a cura não foi completa houve considerável redução do número de ovos eliminados nas fezes. Por outro lado, cinco casos não totalmente curados foram retratados, seis ou mais meses após a dose inicial, com o mesmo esquema terapêutico, obtendo-se 100% de cura.

É digna de registro a melhora clínica e laboratorial verificada em período longo de observação, ou seja, seis ou mais meses após a medicação. Além da grande melhora subjetiva, com desaparecimento ou grande atenuação dos sintomas gerais e digestivos apresentados pelos pacientes, houve regressão parcial da hepatomegalia em 62,1% e da esplenomegalia em 57,4%. Como a grande maioria desses pacien-

tes já apresentava infecção de longa duração, hipertensão portal e aumento moderado a acentuado desses órgãos, a regressão completa dos mesmos não foi obtida em nenhum deles.

Também os casos mais severos, como aqueles com associação de hipertensão arterial pulmonar ou cianose, tiveram boa tolerância e resposta terapêutica satisfatória, da mesma forma como, em nossa experiência, tem ocorrido com o uso de oxamniquine. O caso de forma tumoral (tumor do cólon de natureza esquistossomótica) apresentou, após dois tratamentos com praziquantel, desaparecimento da sintomatologia e regressão parcial do tumor. O outro paciente, com complicação representada por salmonelose prolongada, respondeu muito bem à terapêutica, com cloranfenicol e logo em seguida praziquantel, desaparecendo a febre e demais sintomas.

Todos os parâmetros laboratoriais, por outro lado, atestam os efeitos favoráveis do tratamento a longo prazo, com melhora evidente e tendência para normalização das provas de função hepática (aminotransferases, γ -GT, leucina aminopeptidase, albumina, γ -globulina e BSP), assim como da eosinofilia.

SUMMARY

Treatment of hepatosplenic schistosomiasis mansoni with praziquantel

Ninety-four patients, 22 males and 72 females, from 11 to 71 years old, with an average of 25 years, presenting the hepatosplenic form of *Schistosomiasis mansoni* were treated with a new anthelmintic drug — praziquantel — to investigate its efficacy and tolerance.

In addition to the hepatosplenic form of the disease, 14 patients had the cardio-pulmonary hypertensive or cyanotic form and 16 had already been submitted to splenectomy. Two oral doses — 1 x 30 and 2 x 25 mg/kg body weight — were compared.

Side-effects were noticed during the first two days following the drug administration but usually of mild intensity and short duration. The most frequent and, at times, more severe were abdominal pain or discomfort, diarrhea, headache, dizziness and nausea. Fever was present in 19.2% of the cases and urticaria and pruritus in two patients.

The laboratorial investigation of liver function showed, in some cases, slight enzymatic alterations (AST, ALT, γ GT) 24 hours after medication, but without any major significance. No urinary, blood glucose or hematological changes have been detected, except, for the commonly seen increase of eosinophils on the 7th and 30th day, related to the death of parasites inside the organism. Likewise, no abnormality was noticed in the electroencephalographic study. In the electrocardiogram it was observed in two patients a slight and transitory modification on the ventricular repolarization.

With regard to the parasitological cure, it was observed in 62 patients who have finished the 6 months control period, a total cure rate of 80.6%. With 30 mg/kg single dose this cure rate was 76.7% and with 25 mg/kg b.i.d. 84.4%. The non-cured patients, on the other hand, have shown a marked reduction in the number of *S. mansoni* eggs eliminated in the feces. Furthermore, five of these patients were retreated six or more months afterwards with the same initial dose, achieving 100% negative stool examinations. The Authors believe that administering a higher dose, like 60 mg/kg, it would be possible to accomplish, in addition to good tolerance, a greater percentage of parasitological cure.

The long-term clinical and laboratory improvement, observed 6 and 12 months after treatment, is worthy of note.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BARTSCH, H. et al. — Absence of mutagenicity of praziquantel, a new, effective, anti-schistosomal agent, in bacteria, yeast, insects and mammalian cells. *Mutation Research* 58: 133-142, 1978.
2. BERTI, J. J.; de MOLINA, B. P. & DOMMERQUE, F. S. — Experiencias clínicas con praziquantel en el tratamiento de la *Schistosomiasis mansoni*. *Tribuna Med. (Venezuela)* 54: 10-12, 1981.
3. BRANCHINI, M. L. M. et al. — Double-blind clinical trial comparing praziquantel with oxamniquine in the treatment of patients with *Schistosomiasis mansoni*. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 24: 315-321, 1982.
4. BÜHRING, K. U. et al. — Metabolism of praziquantel in man. *Eur. J. Drug Metab. Pharm.* 3: 179-180, 1978.
5. CAMARGO, S. — Tratamento com praziquantel de portadores de esquistossomose, em área endêmica, com persistência de positividade após sucessivas admi-

- nistrações de oxamniquine. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 24: 180-187, 1982.
6. COLES, G. C. — The effect of praziquantel in *Schistosoma mansoni*. *J. Helmit.* 53: 31-33, 1979.
 7. COUTINHO, A. — Clinical-laboratory manifestations due to the death of worms after specific treatment of *Schistosomiasis*. *Brasília Médica* 11: 69-80, 1975.
 8. COUTINHO, A. & DOMINGUES, A. L. C. — Esquistossomose mansoni, Cap. 77, 1113-1140, *Livro de Gastroenterologia*, DANI & PAULA CASTRO. Rio de Janeiro, Guanabara, 1981.
 9. DAVIS, A.; BILES, J. E. & ULRICH, A. M. — Initial experiences with praziquantel in the treatment of human infections due to *Schistosoma haematobium*. *Bull. Wld. Hlth. Org.* 57: 773-779, 1979.
 10. FROBERG, H. & SCHENCKING, M. S. — Toxicological profile of praziquantel, a new drug against cestode and schistosoma infections, as compared to some other schistosomicides. *Arzneim. Forsch.* 31: 555-565, 1981.
 11. GONNERT, R. & ANDREWS, P. — Praziquantel, a new broad-spectrum antischistosomal agent. *Z. Parasitenk.* 52: 129-150, 1977.
 12. ISHIZAKI, T.; KAMO, E. & BOEHME, K. — Double-blind studies of tolerance to praziquantel in Japanese patients with *Schistosoma japonicum* infections. *Bull. Wld. Hlth. Org.* 57: 787-791, 1979.
 13. JAMES, C.; WEBBE, G. & NELSON, G. S. — The susceptibility to praziquantel of *Schistosoma haematobium* in vervet monkey (*Cercopithecus aethiops*). *Z. Parasitenk.* 52: 179-194, 1977.
 14. KATZ, N.; CHAVES, A. & PELLEGRINO, J. — A simple device for quantitative stool thick-smear technique in *Schistosomiasis mansoni*. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 14: 397-400, 1972.
 15. KATZ, N.; ROCHA, R. S. & CHAVES, A. — Preliminary trials with praziquantel in human infections due to *Schistosoma mansoni*. *Bull. Wld. Hlth. Org.* 57: 781-785, 1979.
 16. KATZ, N.; ROCHA, R. S. & CHAVES, A. — Clinical trials with praziquantel in *Schistosomiasis mansoni*. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 23: 72-78, 1981.
 17. KATZ, N. & ROCHA, R. S. — Double-blind clinical trial comparing praziquantel with oxamniquine in *Schistosomiasis mansoni*. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 24: 310-314, 1982.
 18. LEOPOLD, G. et al. — Clinical pharmacology in normal volunteers of praziquantel, a new drug against schistosomes and cestodes. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 14: 281-291, 1978.
 19. MACHEMER, L. & LORKE, D. — Mutagenicity studies with praziquantel, a new anthelmintic drug in mammalian systems. *Arch. Toxicol.* 39: 187-197, 1978.
 20. McMAHON, J. E. & KOLSTRUP, N. — Praziquantel: a new schistosomicide against *Schistosoma haematobium*. *Brit. Med. J.* 2: 1396-1399, 1979.
 21. OBERMEIER, J. & FROBERG, H. — Mutagenicity studies with praziquantel, a new anthelmintic drug: tissue, host and urine-mediated mutagenicity assays. *Arch. Toxicol.* 38: 149-161, 1977.
 22. PELLEGRINO, J. et al. — Experimental chemotherapy of *Schistosomiasis mansoni*. *Z. Parasitenk.* 52: 151-168, 1977.
 23. SANTOS, A. T. et al. — Preliminary clinical trials with praziquantel in *Schistosoma japonicum* infections in the Philippines. *Bull. Wld. Hlth. Org.* 57: 793-799, 1979.
 24. SILVA, L. C. da et al. — Praziquantel in the treatment of the hepatosplenic form of *Schistosomiasis mansoni*. *Drug Res* 31: 601-603, 1981.
 25. WEBBE, C. & JAMES, C. — A comparison of the susceptibility to praziquantel of *Schistosoma haematobium*, *S. japonicum*, *S. mansoni*, *S. intercalatum* and *mansoni*. *Drug. Res.* 31: 601-603, 1981.

Recebido para publicação em 12/05/1983.

Endereço do autor:

Rua Sabino Pinho, 184

Madalena

50.000 — RECIFE, PE — Brasil