

TRATAMENTO DA ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA COM OXAMNIQUINE ORAL

Ana Lúcia C. DOMINGUES (1) e Amaury COUTINHO (2)

RESUMO

A oxamniquine foi empregada por via oral em 71 pacientes com esquistossomose mansônica, 52 de forma hepatintestinal e 19 de forma hepatesplênica, na dose de 12,5 mg/kg (62 pacientes) e 10 mg/kg (9 pacientes). A tolerância à droga foi considerada boa, salientando-se o aparecimento de tonturas, geralmente de pequena a moderada intensidade, em cerca de 50% dos casos. Nenhuma reação tóxica evidente foi observada para o lado do fígado, miocárdio, sistema nervoso central, rins e células sanguíneas. Evolução clínica-laboratorial favorável foi verificada a longo prazo na grande maioria dos pacientes. A cura parasitológica foi obtida em cerca de 87,5% dos casos, com a dose de 12,5 mg/kg.

INTRODUÇÃO

Em trabalho anterior³ tivemos oportunidade de apresentar os resultados favoráveis de nossa experiência anterior com o uso do novo medicamento antiesquistossomótico, a oxamniquine, derivado hidroquinolínico, em sua preparação inicial injetável. Embora altamente eficaz como esquistossomicida e sem maiores efeitos colaterais, a medicação parenteral tinha, infelizmente, o sério inconveniente de ser bastante dolorosa por via muscular. Daí o interesse do estudo da forma oral da droga que passamos a realizar desde há um ano, graças à gentileza do Laboratório Pfizer e cujos resultados apresentamos no presente trabalho.

Seguimos a mesma orientação do estudo com a forma injetável, procurando não só investigar a chamada cura parasitológica, como os seguintes outros aspectos: tolerância à droga e possíveis efeitos tóxicos, possíveis reações ao tratamento específico em si mesmo (pela morte de muitos parasitas) e resultados clínico-laboratoriais benéficos a longo prazo.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

O Quadro I apresenta uma súmula dos dados gerais da presente casuística. A oxamniquine foi utilizada em 71 pacientes que procuraram o Ambulatório especial de Esquistossomose do Hospital das Clínicas (Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal de Pernambuco, Recife). A idade variou entre 9 e 55 anos (média 27,5) com a distribuição apresentada na Fig. 1. 57 indivíduos pertenciam ao sexo feminino e 14 ao masculino. Todos os pacientes apresentavam queixas, sendo 57 da forma clínica hepatintestinal (tratados no próprio ambulatório) e 19 da forma mais avançada, hepatesplênica (tratados durante internamento hospitalar).

A maioria dos enfermos (62 pacientes) recebeu a droga na dose única de 12,5 mg/kg, tomada pela manhã, em jejum. Em um pequeno número de doentes (9) foi utilizada inicialmente a dose de 10 mg/kg, logo abandonada pela relativa pouca eficiência e em 3 outros a dose de 15 mg/kg como retratamento (após ineficácia de 12,5 mg).

Suporte do Conselho Nacional de Pesquisas — Plano integrado de Pesquisas sobre Esquistossomose

(1) Bolsista do Conselho Nacional de Pesquisas

(2) Prof. de Clínica Médica da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil

QUADRO I

Tratamento da esquistossomose mansônica com oxamniquine oral
Dados gerais

N.º casos	Idade	Sexo	Forma clínica	Dose
71	Limites 9-55	F — 57	HI — 52	10 mg/kg — 9 pts.
				12,5 mg/kg — 62 pts.
	Média 27,5	M — 14	HE — 19	15 mg/kg — 3 pts. (*)

(*) Receberam sem sucesso, oxamniquine 12,5 mg

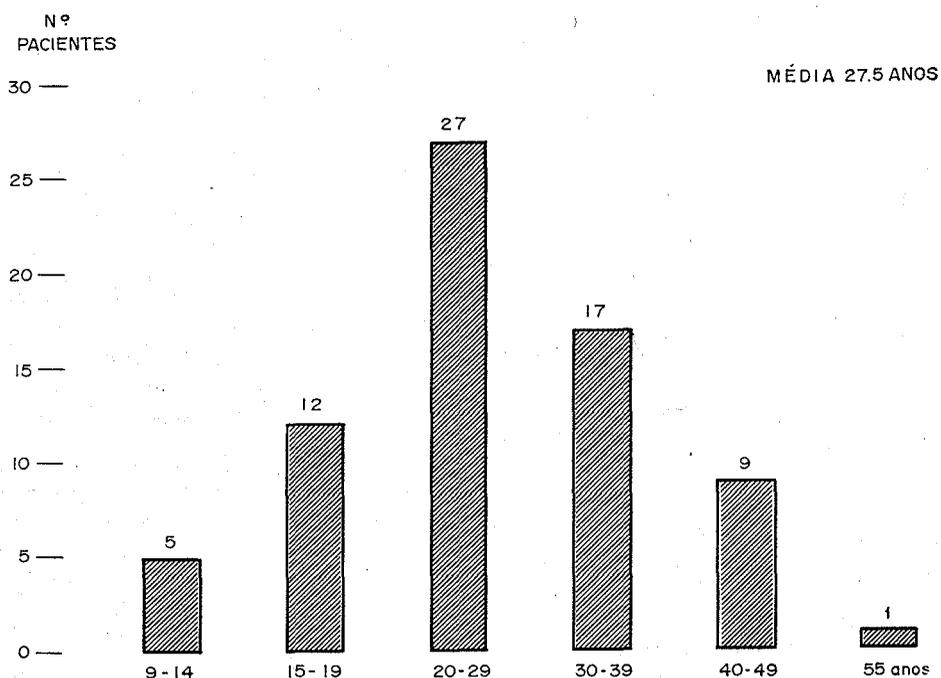


Fig. 1 — Distribuição etária de 71 pacientes esquistossomóticos tratados com oxamniquine oral

Alguns casos hepatesplênicos apresentaram aspectos peculiares, pelo que foram destacados no Quadro II. Salientem-se nesse grupo os casos em estágio de insuficiência hepática avançada (descompensada), os pacientes com a forma grave cárdio-pulmonar e aqueles com associação de salmonelose crônica. Alguns dos doentes mais graves receberam simultaneamente Prednisolona na dose de 30 mg, iniciada uma semana antes da oxamniquine e prosseguida com 20 e 10 mg nas 2 e 3 semanas posteriores. Essa associa-

ção tinha por finalidade prevenir possíveis manifestações severas decorrentes da morte de vermes pela quimioterapia específica.

A tolerância à droga foi avaliada pela anotação, em ficha especial, dos sintomas e sinais apresentados pelos pacientes nos primeiros dias após a ingestão do medicamento, assim como pela observação cuidadosa dos exames (laboratoriais, ECG, EEG) destinados a investigar possíveis alterações subclínicas relacionadas aos principais setores do organismo (Quadro III).

QUADRO II

Casos especiais hepatoesplênicos tratados com oxamniquine oral

Em estágio de descompensação hepática	—	2 casos (1 caso) (*)
Associação a forma cárdio-pulmonar hipertensiva	—	1 caso
Associação a forma cárdio-pulmonar cianótica	—	1 caso (*)
Associação com Salmonelose crônica	—	5 casos
Associação com linfadenopatia inespecífica	—	1 caso (*)

(*) Tratados simultaneamente com corticoesteróide — 4 casos

QUADRO III

Relação dos exames realizados

- a) Testes hepáticos:
TGO, TGP, Bilirrubina, Fosfatase alcalina, Tempo de protrombina, Eletroforese de proteínas
- b) Sumário de urina e uréia no sangue
- c) Hemograma
- d) Eletrocardiograma (28 pacientes)
- e) Eletroencefalograma (25 pacientes)
- f) Estudo parasitológico das fezes: técnica de Hoffman, qualitativa e técnica de Kato, quantitativa
- g) Biópsia retal (9 pacientes)

O Quadro III contém a lista dos exames realizados com a finalidade de se identificar algum possível efeito tóxico para o lado do fígado, coração, sistema nervoso, rins e células sanguíneas. Esses exames e a observação clínica (história + exame físico) eram realizados antes do tratamento mais de uma vez e nos períodos ulteriores indicados no Quadro IV, tendo em vista os objetivos mencionados acima.

QUADRO IV

Períodos de seguimento clínico-laboratorial

- 1 — Antes do tratamento (mais de uma vez)
- 2 — Dia de aplicação da oxamniquine
- 3 — 3.º e 5.º dias pós-tratamento
- 4 — 10.º e 30.º dias pós-tratamento
- 5 — Mensalmente, até 6 meses ou mais

RESULTADOS

Efeitos colaterais

Para maior homogeneidade dos resultados, os efeitos colaterais foram analisados no conjunto dos 62 pacientes que receberam a droga na dose de 12,5 mg/kg (Quadro V). Embora os para-efeitos fossem menos intensos com a dose de 10 mg, o pequeno número de casos tratados não permitiu comparação adequada.

QUADRO V

Incidência dos efeitos colaterais em 62 pacientes tratados com oxamniquine oral, 12,5 mg/kg

Sintomas	N.º casos	%
Sem sintomas	27	43,5
Tonturas	32	51,6
discreta	14	22,6
moderada	14	22,6
severa	4	6,4
Sonolência	8	12,9
Cefaléia	5	8,0
Ansiedade, nervosismo	3	4,8
Discreta obnubilação	1	1,6
Náuseas	3	4,8
Vômitos	3	4,8
Febre	3	4,8
Prurido e urticária (tardios)	3	4,8
Dor abdominal e diarreia (tardios)	3	4,8

De modo geral a tolerância à droga foi boa, sendo que 27 indivíduos (43,5%) não apresentaram queixa alguma. O único sintoma de maior destaque, referido por cerca da metade dos pacientes, foi o de tontura, acompanhada ou não de sonolência que apareceu cerca de 2 horas após a medicação e perdurou por algumas horas, continuando, excepcionalmente, por mais de um dia. Sua intensidade foi, em geral, de leve a moderada, sendo severa em apenas 6,4% dos casos (4 pacientes). É possível que o longo período de jejum imposto ao paciente (saída de casa muito cedo, atendimento no hospital com retirada de sangue para exame, tomada da medicação e volta à residência) tenha contribuído para o aparecimento ou acentuação das tonturas e outros sintomas equivalentes.

Em 3 outros pacientes foram observados forte cefaléia, nervosismo e ansiedade e, em um deles, leve estado de obnubilação, possivelmente decorrentes de certa predisposição individual: pacientes com instabilidade emocional e personalidade neurótica (ver adiante Quadro XII).

Náuseas e vômitos, de pequena intensidade, foram verificados em apenas 3 pacientes (5%). Uma febre moderada foi constatada em 3 dos pacientes internados, entre o 1.º e o 3.º dia pós-tratamento. É possível que maior número de casos com elevações térmicas tivesse sido observado (a exemplo da via injetável), se todos os pacientes desta série tivessem sido examinados com essa finalidade, o que não ocorreu dado o caráter predominantemente ambulatorial do atual tratamento.

Alguns poucos sintomas foram observados tardiamente (entre o 5.º e o 21.º dia pós-tratamento) relacionados com a morte súbita de muitos vermes: prurido e leve urticária em 3 casos (5%) e dores abdominais e diarreia em 3 outros.

No grupo especial, de hepatesplênicos mais graves, não houve dados importantes a assinalar, possivelmente devido também, à "ação protetora" da prednisolona. No único caso em que esse medicamento não foi utilizado, observou-se discreto e transitório agravamento dos sintomas de insuficiência hepática (ascite reversível).

Testes hepáticos

O Quadro VI mostra um resumo das dosagens das transaminases séricas, antes e depois do tratamento, no total de 62 pacientes que receberam 12,5 mg/kg de oxamniquine oral. Tanto em relação à TGO como à TGP, não houve modificações dignas de nota após o tratamento (3.º e 10.º dias) quer no que diz respeito ao número de pacientes com testes alterados, quer em relação ao valor médio das duas enzimas (Figs. 2 e 3). O mesmo se pode dizer quando se examinam, pelos mesmos critérios, as duas transaminases no grupo de pacientes hepatesplênicos (Quadro VII e Figs. 4 e 5).

O mesmo grupo hepatesplênico é analisado de forma individual no Quadro VIII. Verifica-se que, na grande maioria, nenhuma alteração evidente foi observada com as duas enzimas após o tratamento. Em pequeno número de pacientes (obs. 24, 51, 52) houve elevação muito discreta da TGO e menos da TGP no 3.º dia pós-tratamento e, em um caso (obs. 12), no 10.º dia. Por outro lado, o único caso (obs. 25) que já apresentava antes da quimioterapia elevação das duas enzimas superior a 100 uK, não mostrou qualquer modificação imediata pós-tratamento, apresentando, no entanto, evidente normalização tardia (4.º mês), indicativo do bom efeito do tratamento a longo prazo.

Como exemplo desse bom efeito a longo prazo da terapia específica em geral e da oxamniquine em particular, temos a evolução dos testes hepáticos da Observação n.º 24, referente a uma paciente com 55 anos (a mais velha da presente casuística) com a forma HE descompensada (ascite reversível), onde se nota evidente melhora de quase todos os parâmetros bioquímicos (Quadro IX).

Quanto aos demais testes hepáticos, também não foram observadas alterações importantes. Em relação à dosagem de bilirrubina sérica, somente um caso, o paciente com a forma HE + forma CP cianótica, apresentou elevação discreta (2,40 a 3,18 mg%) tanto antes como depois do tratamento.

QUADRO VI

Transaminases séricas em 62 pacientes esquistossomóticos antes e após oxamniquine oral, 12,5 mg/kg

TGO

Valores	Dia tratamento		3.º dia		10.º dia	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%
8 — 40 uK	44	70,9	47	75,8	48	77,4
41 — 99 uK	17	27,4	14	22,6	13	21,0
+ 100 uK	1	1,6	1	1,6	1	1,6
Média	31,8 uK		33,4 uK		34,4 uK	

TGP

5 — 35 uK	53	85,5	53	85,5	52	83,9
36 — 99 uK	8	12,9	9	14,5	9	14,5
+ 100 uK	1	1,6	0	0	1	1,6
Média	22,1 uK		21,0 uK		23,9 uK	

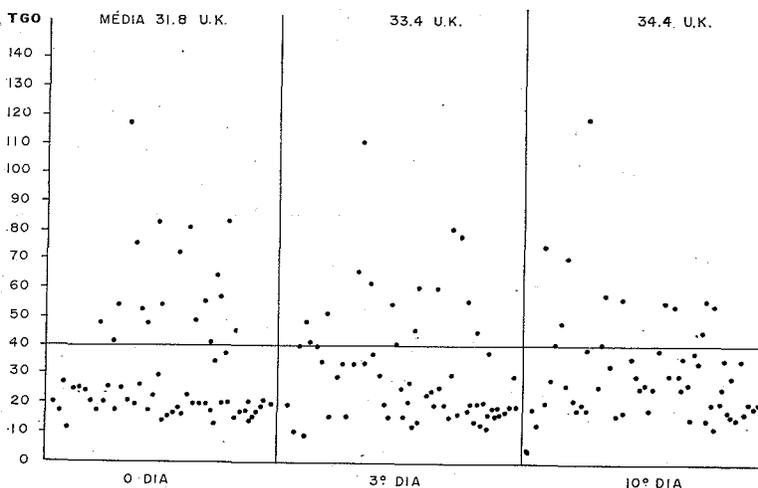


Fig. 2 — Distribuição da transaminase glutâmica oxalacética em 62 pacientes esquistossomóticos antes e depois da oxamniquine oral (12,5 mg/kg)

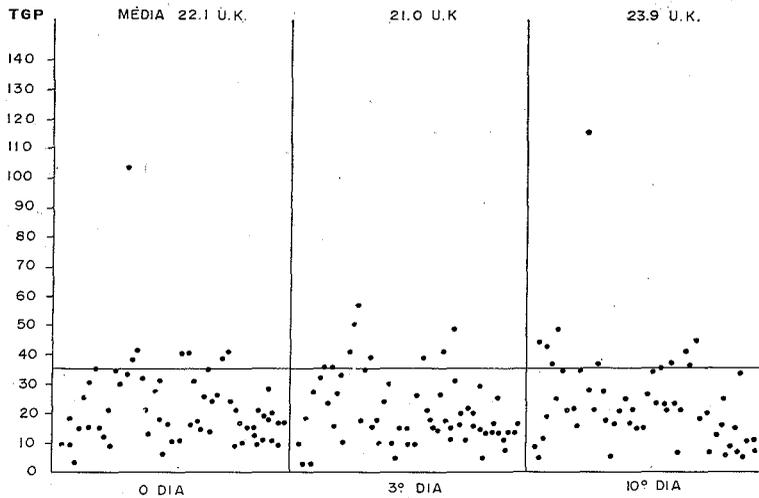


Fig. 3 — Distribuição da transaminase glutâmica pirúvica em 62 pacientes esquistossomóticos antes e depois da oxamniquine oral (12,5 mg/kg)

QUADRO VII

Transaminases séricas em 19 pacientes hepatesplênicos antes e após oxamniquine

TGO

Valores	Dia tratamento		3.º dia		10.º dia	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%
8 — 40 uK	3	15,7	7	36,8	8	42,1
41 — 99 uK	15	78,9	11	57,8	10	52,6
+ 100 uK	1	5,3	1	5,3	1	5,3
Média	57,2 uK		50,6 uK		48,5 uK	

TGP

5 — 35 uK	11	57,8	12	63,1	13	68,4
36 — 99 uK	7	36,8	7	36,8	5	26,3
+ 100 uK	1	5,3	0	0	1	5,3
Média	33,1 uK		30,6 uK		31,8 uK	

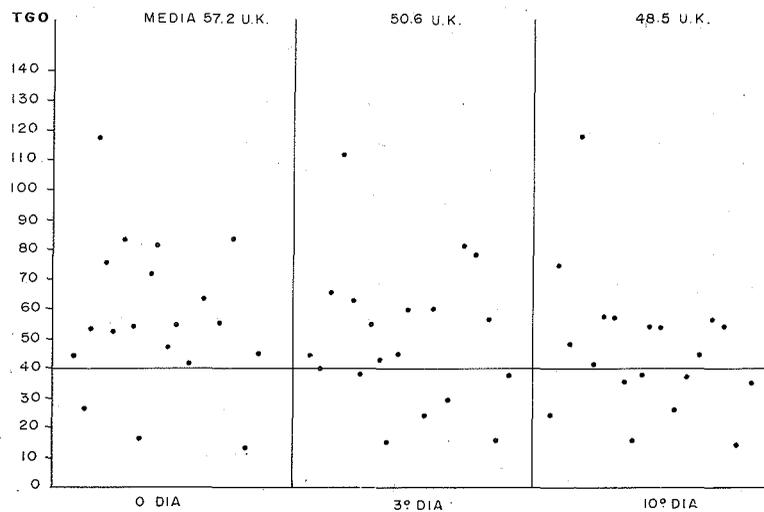


Fig. 4 — Distribuição da transaminase glutâmica oxalacética em 19 pacientes esquistossomóticos hepatesplênicos antes e depois da oxamniquine oral

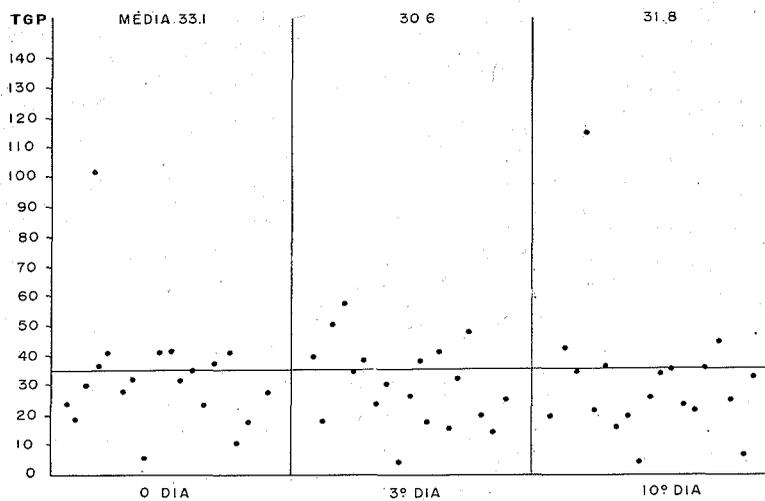


Fig. 5 — Distribuição da transaminase glutâmica pirúvica em 19 pacientes esquistossomóticos antes e depois da oxamniquine oral

QUADRO VIII

Valores das transaminases em 19 pacientes esquistossomóticos hepatesplênicos tratados com oxamniquine oral

N.º caso	TGO (uK)			TGP (uK)		
	Dia trat.	3.º dia	10.º dia	Dia trat.	3.º dia	10.º dia
3	45	43	25	24	40	20
12	27	40	75	19	19	43
24	54	66	49	30	51	35
25	118	111	119(*)	104	58	116(*)
27	76	62	41	38	35	21
28.	52	38	58	41	39	37
32	83	55	58	28	24	16
33	54	42	36	31	30	20
35	17	15	16	6	5	4
40	72	46	39	41	28	27
41	81	60	55	41	39	34
43	48	23	54	31	18	36
47	56	60	27	36	41	23
49	41	30	38	24	16	21
51	64	81	46	39	32	38
52	57	79	57	41	49	45
57	83	57	55	10	20	25
65	13	16	14	18	13	8
66	46	38	35	28	26	33
Média	57,2	50,6	48,5	33,1	30,6	31,8

(*) Normalizou-se tardiamente (4.º mês) TGO-41 TGP-38 Uk

QUADRO IX

Evolução dos testes hepáticos do caso n.º 24, paciente hepatesplênico descompensado, após oxamniquine oral

Periodo	TGO	TGP	F. Alc.	Alb.	Y Glob.	BSP	Bilir.	T. Protromb.
Dia trat.	54	30	19,4	2,52	5,03	9,4	0,50	52
3.º dia	66	51		2,87	4,66		0,60	100
10.º dia	59	35	19,5	2,46	4,83		0,35	70
60.º dia	36	27	16,9	3,53	3,53	4,4		
90.º dia	27	20	16,4					80

No que diz respeito à fosfatase alcalina sérica, nenhuma conclusão válida pôde ser tirada, por não ter havido um número suficiente de dosagens em períodos regulares. Nos casos com seguimento tardio dessa enzima e que mostravam elevações pré-trata-

mento, houve nítida tendência para normalização na maioria deles.

A albumina e as globulinas séricas não apresentaram modificações significativas na maioria dos casos, permanecendo em níveis normais ou pouco alterados. Em um peque-

no número de pacientes, todavia, foi observada uma discreta depressão dos níveis de albumina no 10.º ou 30.º dia pós-tratamento com normalização posterior (Fig. 6). Quanto à gamaglobulina, dois modelos de comportamento foram verificados nos casos de aumento pré-tratamento (Fig. 6): um grupo apresentou elevação no 10.º ou 30.º dia pré-tratamento com tendência à normalização

ulterior (5 exemplos) e outro grupo mostrou queda progressiva desde o início da quimioterapia (3 casos).

O teste do BSP só foi repetido em 5 pacientes, após alguns meses de tratamento com oxamniquine; os resultados foram inconclusivos, com modificações discretas seja para melhora seja para piora do percentual de retenção do corante.

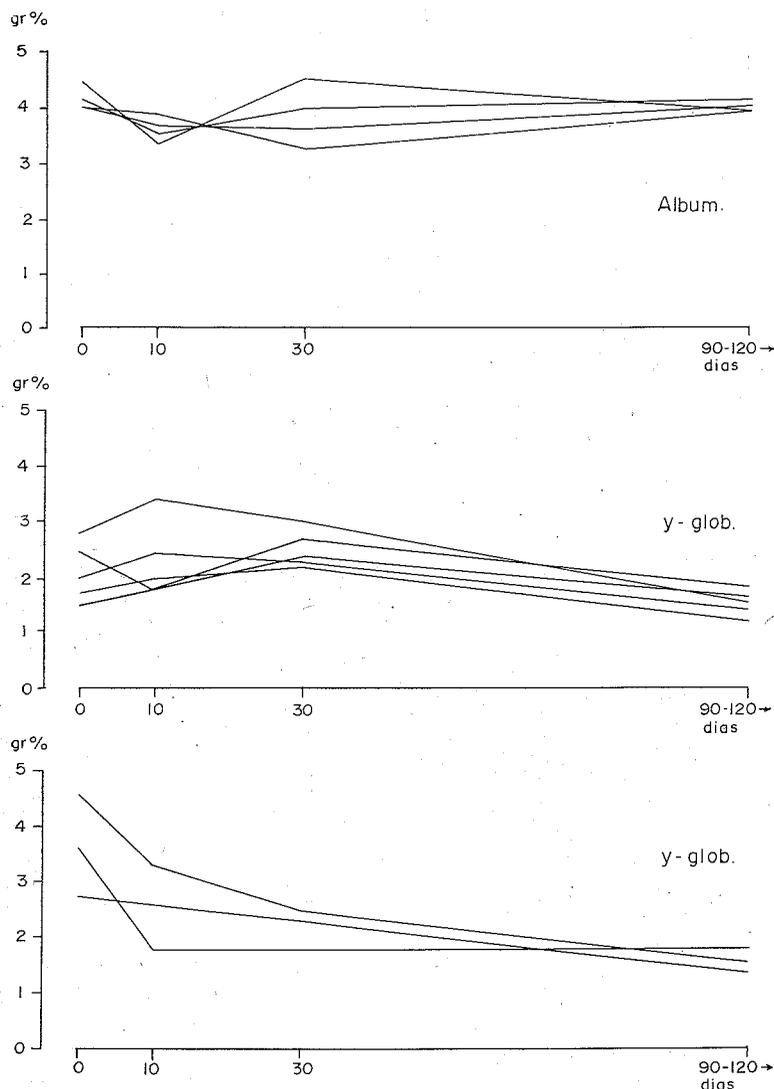


Fig. 6 — Evolução da albumina e gamaglobulina séricas em pacientes esquistossomóticos tratados com oxamniquine oral (12,5 mg/kg)

Testes renais

A dosagem de uréia sanguínea não mostrou alteração significativa depois do tratamento. Em alguns pacientes ocorreram leves elevações de uréia (40 a 56 mg%) em qualquer período, antes ou depois da terapêutica, sem nenhuma regularidade.

Também a presença de discreta proteinúria foi observada indiscriminadamente, em alguns casos, quer antes quer após a quimioterapia específica. O mesmo se pode dizer quanto à ligeira hematuria microscópica verificada irregularmente em poucos pacientes.

Estudo hematológico

Nenhuma modificação foi observada, com o tratamento, em relação aos valores de hemácias, hemoglobina e hematócrito. Não computando os casos hepatoesplênicos, onde a leucopenia é quase uma constante por motivo de hiperesplenismo, verificamos em 11 pacientes de forma hepatintestinal (21%) uma moderada leucopenia (entre 2.600 a 3.700/pmm³) nos exames anteriores ao tratamento (Quadro X). Essa leucopenia, porém, não se acentuou após a terapia específica, mas manteve-se nos mesmos níveis ou tendeu para normalização. No único caso (n.º 44) que apresentou uma leve baixa dos leucócitos no 3.º dia pós-tratamento houve ascensão a níveis normais no 10.º dia.

QUADRO X

Evolução da leucopenia em 12 pacientes esquistossomóticos da forma hepatintestinal tratados com oxamniquine oral

N.º caso	Dia tratamento	3.º dia	10.º dia
5	3.000	3.600	3.100
14	3.300	4.700	3.700
31	3.600	3.300	7.700
38	2.600	3.700	5.500
42	3.200	3.600	7.000
48	3.200	4.200	4.200
54	3.700	5.000	6.800
57	3.600	—	5.700
60	2.900	3.000	3.400
67	2.700	6.100	—
68	3.200	5.100	3.300
44	4.200	3.200	6.000
Média	3.260	4.140	5.120

O único dado hematológico que apresentou modificação evidente após a terapia diz respeito à taxa de eosinófilos. Tomando o total de casos estudados, verifica-se que a média dos eosinófilos sanguíneos não se alterou no 3.º dia pós-tratamento, porém apresentou nítida elevação no 10.º e 30.º dia, com retorno ulterior aos níveis pré-tratamento (Quadro XI). A Fig. 7 mostra a evolução característica dos eosinófilos sanguíneos em 15 pacientes tratados com oxamniquine oral. A nítida elevação eosinofílica, entre o 10.º e o 30.º dia pós-tratamento, corresponde ao período de destruição maciça de numerosos vermes e liberação de material antígeno.

QUADRO XI

Evolução da eosinofilia após tratamento da esquistossomose com oxamniquine oral

Período	N.º casos	Média
Dia tratamento	71	10,6
3.º dia	68	10,0
10.º dia	63	19,7
30.º dia	41	22,7
60.º dia	32	11,7
3.º e 4.º mês	36	9,5
5.º e 6.º mês	11	9,2

Estudo eletrocardiográfico

Realizado em 28 pacientes, antes e 72 hs após a medicação específica, o estudo do ECG não indicou qualquer modificação evidente do traçado que se pudesse atribuir ao uso da droga. Mesmo nos 2 casos de associação com forma cárdio-pulmonar da moléstia (um com hipertensão arterial pulmonar e outro com forma cianótica) não foram verificadas alterações ulteriores do ECG. É possível que o uso simultâneo, nesses 2 pacientes, de prednisolona tenha contribuído para a inexistência dessas alterações.

Estudo eletroencefalográfico

Foi realizado em 32 pacientes antes do tratamento, porém só foi repetido, 72 hs depois da quimioterapia, em 25. Nenhuma diferença foi observada entre os 2 traçados, em qualquer caso, no período indicado. Aqueles que apresentaram EEG normal, mantiveram-no assim. Em alguns indivíduos que

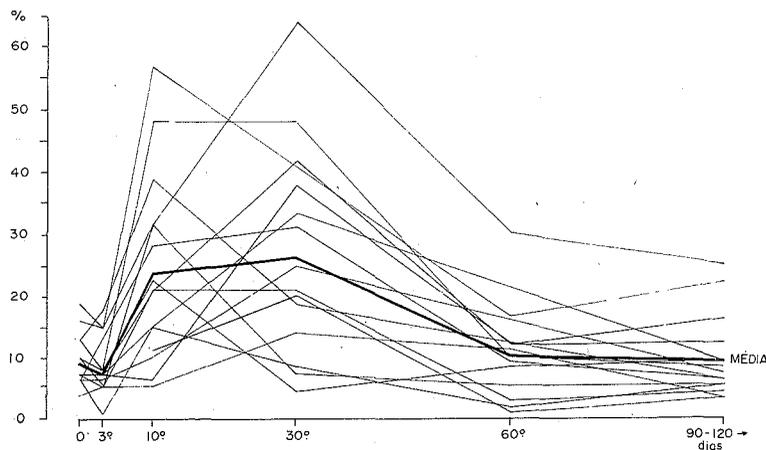


Fig. 7 — Evolução dos eosinófilos em 15 casos de esquistossomose tratados com oxamniquine oral

mostraram discretas anormalidades do traçado, não houve modificações das mesmas. Essas anormalidades foram assim descritas: 1) episódios teta agudos, difusos e bilaterais durante a hiperpnéia; 2) ondas alfas ponteagudas com ritmo rápido; 3) grande sensibilidade à hiperpnéia, incompatível com a idade; 4) ritmo rápido dominante.

Os pacientes que mostraram essas alterações inespecíficas do traçado, correspondiam geralmente a indivíduos neuróticos com distúrbios de maturação, modificações discretas de personalidade, quadro de ansiedade e crises de cefalalgia ou enxaqueca. Essas mesmas pessoas apresentaram mais intensamente os sintomas colaterais da esfera neuropsíquica observados eventualmente após o tratamento (Quadro XII).

Cura parasitológica

Dos 71 pacientes tratados, somente em 49 foi possível completar o seguimento e o número de exames coprológicos (6 a 10) necessários para estabelecer a cura parasitológica (Quadro XIII). Com a dose de 10 mg/kg foi baixo o índice de cura (66,6%) apesar do pequeno número de casos (9). Com a dose de 12,5 mg/kg, em maior número de doentes (40) o percentual de cura ascendeu a 87,5%.

Analisando individualmente os pacientes que não obtiveram cura parasitológica (Quadro XIV) verificamos o seguinte: 1) os 3

primeiros enfermos, todos adultos, receberam provavelmente dose insuficiente do medicamento (10 mg/kg); 2) quatro dos 5 pacientes que receberam oxamniquine na dose 12,5 mg/kg eram bastante jovens (14 e 15 anos), todos com a forma hepatoesplênica da doença e 3 deles apresentavam associadamente salmonelose crônica; 3) houve redução do número de ovos após o tratamento na maioria dos pacientes; 4) em 2 deles (obs. n.ºs 28 e 33) após redução inicial do número de ovos, ocorreu posterior ascensão a níveis quase idênticos à fase pré-tratamento.

É conveniente esclarecer que os pacientes que tinham também Salmonelose, foram tratados previamente com cloranfenicol, ampicilina ou sulfametoxazol-trimetoprim. Somente algumas semanas após, quando a febre tinha regredido e havia melhora dos sintomas gerais, foi aplicada a oxamniquine.

Em 3 dos pacientes não curados com 12,5 mg/kg foi reaplicada a oxamniquine, pelo menos 6 meses após a 1.ª tomada, na dose de 15 mg/kg. Desses pacientes, dois continuaram com positividade de ovos nas fezes depois da 2.ª aplicação e um não voltou para reexame.

Em apenas 9 casos foi realizada biópsia retal de controle no 5.º mês pós-tratamento ou em período ulterior, com resultado sempre negativo, isto é, ausência de ovos ou presença exclusiva de ovos mortos, há longo tempo.

QUADRO XII

Comparação dos achados eletroencefalográficos sub-normais, sintomas neuro-psi-quicos pré-tratamento e sintomas colaterais pós-tratamento

N.º caso	Dose mg/kg	Idade (anos)	Sintomas pré-tratamento	Sintomas colaterais	EEG (igual antes e após tratamento)
2	10	15	Nervosismo, ansiedade	Tonturas ++ Cefaléia ++++ Leve obnubilação	Rápido dominante
26	12,5	35	Muito preocupado com doenças, requer muita atenção para seus sintomas	Tonturas +++	Surtos teta difusos e bilaterais durante a hiperpnéia
32	12,5	37	Pt. aspecto abobalhado, sem iniciativa, voz lenta	Tonturas +++	EEG sub-normal Surtos teta amplos difusos por sensibilidade à hiperpnéia
38	12,5	33	Ansiedade, cefaléia diária de difícil controle	Nervosismo, ansiedade	Alfa pontegudo com predominância do ritmo rápido
42	12,5	33	Ansiedade, medo de morrer, falta de ar tipo suspirose	Nervosismo, ansiedade	ECG sub-normal, evidenciando grande sensibilidade à hiperpnéia, incompatível com a idade

2 outros casos com tonturas +++, não fizeram o ECG

QUADRO XIII

Cura parasitológica após oxamniquine oral na esquistossomose mansônica

Esquema	N.º pts. posit.	N.º pts. negs.	% cura
10 mg/kg	3/9	6/9	66,6
12,5 mg/kg	5/40	35/40	87,5

Evolução clínica tardia

Após a fase inicial (2 primeiros meses) em que possíveis reações ao medicamento e/ou ao tratamento em si, pudessem originar algumas manifestações clínicas ou laboratoriais, foi analisada mensalmente (até 6 meses a 1 ano) a evolução a longo prazo decorrente do tratamento específico da parasitose pela oxamniquine oral.

A maioria dos doentes apresentou evidente melhora clínica, com regressão completa ou parcial da sintomatologia geral e digestiva. É claro que parte não calculável desses sintomas não dependia diretamente da esquistossomose, mas da freqüente associação de enteroparasitoses e subnutrição calórico-proteica. A nossa orientação era tratar previamente as enteroparasitoses e melhorar quando pos-

QUADRO XIV

Pacientes não curados com oxamniquine oral

N.º caso	Idade (anos)	Forma clínica	Peso kg	Dose mg/kg	N.º ovos pré-tratamento	N.º ovos pós-tratamento	Último período observação	Associação
1	35	HI	49,0	10	80	40	6.º/9.º meses	—
3	36	HI	45,0	10	380	40	6.º mês	Salmonelose
7	26	HI	45,5	10	460	40	4.º mês	
25	15	HE	34,0	12,5	520	20	3.º mês	Salmonelose
28	12	HE	45,5	12,5	720	140/720	5.º mês	
33	15	HE	30,5	12,5	300	20/200	5.º mês	Salmonelose
49	14	HE	36,0	12,5	80	Positivo	3.º mês	
51	18	HE	52,0	12,5	260	20	4.º mês	

QUADRO XV

Evolução tardia da hepatomegalia e esplenomegalia em pacientes com esquistossomose hepatoesplênica após oxamniquine oral

Hepatomegalia

N.º casos	Sem alteração	Aumento	Diminuição
19	5 (26,3%)	2 (10,5%)	12 (63,1%)

Esplenomegalia

N.º casos	Sem alteração	Aumento	Diminuição
14(*)	8 (57,1%)	1 (7,1%)	5 (35,7%)

(*) 5 foram esplenectomizados antes

sível o estado de nutrição antes da quimioterapia específica. É quase certo, todavia, que com o retorno dos doentes às mesmas deficientes condições sócio-econômicas, sanitárias e alimentares, a sub-nutrição voltava a influir negativamente no estado geral e hepático de muitos deles e havia reinfestação por enteroparasitas em vários casos.

No Quadro XV colocamos a evolução tardia do tamanho do fígado e do baço, nos casos hepatoesplênicos após uso de oxamniquine oral. Não analisamos os casos hepatintestinais, pela óbvia ausência de esplenomegalia e porque a maioria, nesta casuística, não apresentava hepatomegalia evidente.

Verifica-se que houve redução apreciável do tamanho do fígado em grande número de pacientes (63%). Em nenhum caso, porém, a redução foi acentuada a ponto do fígado tornar-se impalpável. Quanto à esplenomegalia, observou-se certa redução do seu volume em 35% dos casos. Todavia, essa redução também não foi acentuada, de modo a evitar a indicação cirúrgica posterior do caso.

Quanto aos parâmetros biológicos, já mostramos a evolução favorável, a longo prazo, dos testes hepáticos, sobretudo daqueles relacionados com a atividade parasitária, isto é, as alterações proteicas e da fosfatase alcalina.

DISCUSSÃO

A presente investigação clínica, com o uso de um novo medicamento anti-esquistossomótico, a oxamniquine oral, preencheu 4 objetivos: 1) estudo da tolerância à droga, pela análise de novos sintomas apresentados na 1.^a semana pós-tratamento e pela avaliação laboratorial sub-clínica dos principais setores do organismo: fígado, miocárdio, sistema nervoso, rins e células sangüíneas; 2) avaliação dos efeitos imediatos do tratamento per se, isto é, estudo das manifestações clínico-laboratoriais possivelmente decorrentes da morte simultânea de muitos parasitas; 3) análise da cura parasitológica, pelo desaparecimento de ovos viáveis de *S. mansoni* nas fezes e eventualmente pela biópsia retal; 4) avaliação dos efeitos favoráveis do tratamento a longo prazo, pela observação periódica dos pacientes até 6 meses a 1 ano após a terapia específica.

No tocante ao 1.^o item, tolerância à droga, os resultados foram bastante favoráveis, sobretudo se comparados com os efeitos dos outros medicamentos anti-esquistossomóticos que o precederam^{1, 2}. Nenhum efeito "tóxico" evidente foi constatado para o lado do fígado, coração e sistema nervoso central. Leves ou escassos foram os sintomas de intolerância. O aparecimento de tonturas foi o mais saliente, porém só observado de forma mais severa e demorada em 6,4% dos casos. Em alguns pacientes, as tonturas eram acompanhadas de sonolência e, excepcionalmente, em indivíduos predispostos por instabilidade emocional ou personalidade neurótica, de outros sintomas da esfera neuropsíquica, como cefalalgia, nervosismo, leve obnubilação (1 caso). Essas mesmas pessoas geralmente apresentavam, antes do tratamento, certas modificações inespecíficas do traçado eletroencefalográfico, as quais, todavia, não se acentuaram, nem apresentaram modificações, 72 hs após o uso do medicamento, o que parece indicar provavelmente não haver impregnação cerebral pela droga. Por outro lado, não temos, presentemente, condições de sugerir a possibilidade desses sintomas e dessas alterações gráficas estarem relacionadas à própria doença esquistossomótica dentro do nebuloso quadro neuro-psíquico da doença¹³.

Sintomas neuro-psíquicos pouco mais in-

tensos (leves alucinações transitórias) foram observados por outros investigadores⁸. De qualquer forma, embora um pouco mais frequentes e intensos do que com a forma injetável, esses sintomas da esfera neuro-psíquica, incluindo as tonturas que apareceram com a medicação oral, foram de pouca importância e rapidamente transitórios. É possível que, em alguns dos nossos casos, o jejum prolongado tenha concorrido para o seu aparecimento, pois, de modo geral, esses sintomas foram menos intensos na experiência de outro investigador que utilizou a medicação após ingestão de alimentos ou à noite¹². Daí a recomendação atual do Laboratório Pfizer no sentido de sua aplicação preferencial após uma refeição.

Em relação à agressão hepática, não parece ter havido qualquer indício nesse sentido, da mesma forma como a via injetável. As elevações das transaminases foram raras e mínimas, e praticamente nenhuma alteração foi observada com os outros testes hepáticos. Convém salientar que mesmo nos casos de forma clínica mais avançada, a hepatoesplênica e em pacientes desnutridos não houve alteração hepática evidente, seja clínica seja bioquímica.

Idêntica situação, isto é, nenhum efeito tóxico ocorreu para o lado do miocárdio, rins e células sangüíneas. Não foram observadas quaisquer alterações eletrocardiográficas nos 28 pacientes examinados, enquanto com a via injetável 3,7% dos casos (2/54) houve alterações da repolarização ventricular. As discretas alterações renais, apresentadas por alguns pacientes, foram verificadas indiscriminadamente antes e após o tratamento e fazem parte, provavelmente, do quadro renal da própria esquistossomose¹¹. Não confirmamos, por outro lado, o achado de leucopenia pós-tratamento referido por KATZ & col.⁶. Na realidade, observamos alguns casos de leucopenia, prolongada ou transitória, em indivíduos com esquistossomose hepatointestinal, ocorrendo previamente a quimioterapia e sem uma explicação satisfatória.

Com referência ao segundo objetivo da presente investigação, o estudo das manifestações clínico-laboratoriais tardias conseqüentes, provavelmente, à morte simultânea e absorção no interior do organismo de muitos

parasitas, comentaremos alguns aspectos. A urticária, aparecida 1 a 3 semanas após a administração da droga foi menos intensa e menos freqüente do que com a forma injetável, o mesmo ocorrendo em relação aos sintomas digestivos (anorexia, cólicas e diarreia).

A eosinofilia provocada (aumento dos eosinófilos sangüíneos entre a 2.^a e a 4.^a semanas pós-tratamento, com queda posterior) esteve presente em cerca de 50% dos casos, à semelhança da medicação injetável, porém em níveis talvez um pouco mais baixos. No tocante às proteínas, observaram-se também, em alguns casos, as mesmas alterações, em grau, todavia, menos acentuado, verificadas com a forma parenteral: discreta baixa de albumina no 10.^o ou 30.^o dia pós-tratamento, com retorno ao normal posteriormente; ligeiro aumento da gamaglobulina no mesmo período, com diminuição ulterior para níveis próximos aos normais ou queda progressiva da mesma desde o início.

Com o exame simples de urina não pudemos verificar a hematúria microscópica observada por SILVA & col.¹² através da técnica de Addis, e possivelmente relacionada à agressão glomerular pelos imune-complexos, resultantes da grande liberação de material antigênico pelo tratamento.

Quanto ao aparecimento de manifestações mais severas, em decorrência da terapêutica específica, praticamente não foram observadas. É possível que o uso simultâneo de um corticosteróide (prednisolona) nos casos mais graves (forma HE descompensada e forma cárdio-pulmonar) tenha impedido o aparecimento ou a acentuação dos sintomas de insuficiência hepática ou cárdio-pulmonar, embora seja ainda pequeno o número de casos dessa natureza estudados.

No que diz respeito ao 3.^o item do presente estudo, isto é, a cura parasitológica, foi ela constatada em torno de 87,5% dos casos tratados com a dose de 12,5 mg/kg, em contraposição com 95% de cura pela via injetável (7,5 mg/kg). Os casos não-curados, na atual casuística, corresponderam a indivíduos jovens (14 e 15 anos) com a forma HE da doença, parecendo confirmar a observação de outros pesquisadores^{8,9} no sentido de maior resistência das crianças ao tratamento. Daí a indicação geral de dose mais elevada do medicamento em crianças e ado-

lescentes (20 mg/kg) preconizada pela maioria dos investigadores¹⁴. É possível também que na forma hepatoesplênica, por ter provavelmente uma infecção mais intensa, sobretudo em pacientes jovens, haja necessidade de uma dose maior do medicamento (15 mg/kg).

Alguns pesquisadores têm realizado re-tratamento dos pacientes não-curados, com dose mais elevada do medicamento, conseguindo cura em alguns casos^{8,9}. Não obtivemos resultado favorável em 2 pacientes jovens tratados previamente com 12,5 mg/kg e re-tratados com 15 mg/kg. É possível que essa dose tenha sido ainda insuficiente. Estamos planejando realizar, nos casos não-curados, um 2.^o ou 3.^o tratamento com oxamniquine, seja com dose oral de 20 mg/kg seja com a forma injetável. É cedo ainda para se falar na possibilidade de cepa resistente à oxamniquine, da mesma maneira como Katz observou com o Hycanthone⁷.

Finalmente, em relação ao 4.^o objetivo, avaliação dos efeitos do tratamento a longo prazo, os resultados foram em geral satisfatórios, de acordo com diferentes parâmetros. Observou-se remissão ou cura clínica na maioria dos pacientes tratados, embora não se possa separar a influência simultânea do tratamento conjugado das enteroparasitoses associadas e da tentativa de melhoria do estado de subnutrição, todos fazendo parte de um conjunto imbricado de doenças endêmicas, integrantes do contexto médico-social da região.

Temos, todavia, alguns dados clínico-laboratoriais mais objetivos, relacionados diretamente à doença esquistossomótica que podem servir de indicadores na análise evolutiva de muitos casos sob o efeito do tratamento. A regressão da hepatomegalia e da esplenomegalia, quando presentes, constituem exemplos do bom êxito clínico da terapêutica específica. Elas foram observadas na presente casuística, em grau moderado, em 63% e 35% dos casos respectivamente. Resultado idêntico verificamos com a oxamniquine injetável, tendo havido 3 casos onde a regressão esplênica foi acentuada, a ponto do baço tornar-se impalpável e, por consequência, passar o paciente da forma clínica hepatoesplênica para a forma mais leve hepatintestinal. É claro que essa regressão só é possível em uma fase relativamente preco-

ce do desenvolvimento hepatoesplênico, quando as lesões fibróticas ainda não se instalaram definitivamente. Observações e comentários semelhantes foram mencionados em recentes trabalhos experimentais com ratos¹⁵ e com chimpanzés¹⁰.

Quanto aos dados laboratoriais, há indicações válidas em relação aos eosinófilos e às alterações bioquímicas relacionadas à função hepática. Já vimos que em grande número de casos tratados com oxamniquine oral (da mesma forma como a injetável) houve uma resposta eosinofílica, caracterizada por elevação, mais ou menos acentuada, entre o 10.º e o 30.º dia pós-tratamento e queda progressiva posterior a níveis próximos aos normais. Costuma-se atribuir esse comportamento dos eosinófilos à morte abrupta de muitos parasitas e sua posterior reabsorção pelo organismo, isto é, a um efeito favorável e definitivo do tratamento específico⁴.

Em relação aos dados bioquímicos hepáticos, temos observado habitualmente evolução favorável a longo prazo, em decorrência da terapia específica, dos testes que se apresentam alterados previamente. Vimos os exemplos típicos dos casos n.º 25 (Quadro VIII) e n.º 24 (Quadro IX) referentes a pacientes em mau estado hepático que, mesmo assim, evoluíram favoravelmente. No tocante à esquistossomose hepática avançada, o comportamento das proteínas séricas constituiu excelente índice evolutivo. Após o tratamento com a oxamniquine oral, da mesma maneira com a via parenteral, as alterações proteicas do plasma, quando presentes, tenderam para normalização em um estudo prolongado. Isto é, particularmente evidente em relação à gamaglobulina (Fig. 6).

Este bom resultado, a longo prazo, do tratamento pela oxamniquine vem abrir novas perspectivas no estudo patogênico e imunológico da doença, por motivo da ação predominantemente contra os parasitas machos verificada experimentalmente com esta droga⁵. Por esse mecanismo, deixa de haver oviposição por falta de fecundação das fêmeas, as quais sendo mais resistentes aos efeitos da nova droga, permanecem vivas em grande número. Se isto fôr realmente verdade para o homem, o que poderá ser comprovado pela cirurgia com filtração de vermes, virá permitir o estudo separado da ação pa-

togênica e imunológica dos ovos e parasitas. Os bons efeitos clínico-laboratoriais, até agora obtidos com esta droga, parecem atestar o importante papel patogênico dos ovos, caso se confirme, no homem, a ação discriminatória predominante do medicamento contra os vermes machos.

Por tudo que foi observado na presente investigação, em comparação com a forma injetável da nova droga, verifica-se, em resumo, que essa última é mais potente e mais eficiente no tratamento da esquistossomose mansônica entre nós. Infelizmente, porém, o caráter altamente doloroso da via muscular, ainda não passível de atenuação, apesar das tentativas neste sentido promovidas pelos fabricantes, impede o seu uso em larga escala. Daí a substituição imediata pela via oral, já aprovada no consenso dos investigadores brasileiros¹⁴, embora dentro de algumas limitações, apontadas neste trabalho e nos congêneres. Acreditamos que o seu emprego em maior amplitude, virá provavelmente confirmar os bons resultados até agora obtidos, assegurando o seu lugar definitivo dentro do armamentarium disponível na luta contra a esquistossomose no país. As facilidades de seu uso em dose única por via oral, a relativa boa tolerância, a ausência praticamente de efeitos tóxicos e os bons resultados terapêuticos em cerca de 80 a 90% dos casos são fatores altamente positivos para recomendar o seu emprego em larga escala, especialmente em pequenas comunidades controladas e sob supervisão médica. Somente quando devidamente aprovada nesses ensaios iniciais de campo, a droga poderá ser utilizada em campanhas sanitárias mais amplas. Não devemos esquecer, todavia, que o uso de medicamentos específicos contra a esquistossomose, de alto valor no que diz respeito à medicina curativa individual, constitui apenas um dos elementos, embora importante, no conjunto de medidas para o controle e erradicação da doença no país.

SUMMARY

The treatment of Schistosomiasis mansoni with oral oxamniquine

The oxamniquine by oral route was employed in 71 patients with Manson's Schistosomiasis, 52 of hepato-intestinal form and

19 of hepatosplenic form, in the dosage of 12.5 mg/kg (62 cases) and 10 mg/kg (9 cases). The tolerance to the drug was considered good, with exception of moderate dizziness in half of the cases. No evident reaction was observed for the liver, myocardium, central nervous system, kidneys and blood cells. Late favorable clinical-laboratory results were verified in the great majority of cases. Parasitological cure was obtained in almost 87.5% of cases with the dosage of 12.5 mg/kg.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. COUTINHO, A. — Present status of the treatment of Schistosomiasis Mansoni. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 11:363-376, 1969.
2. COUTINHO, A. & BARRETO, V.S. — Nossa experiência com o Hycanthone. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 13:57-70, 1971.
3. COUTINHO, A.; DOMINGUES, A.L.C. & BONFIM, J.R. — Treatment of mansoni schistosomiasis with oxamniquine. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 15(supl.1):15-34, 1973.
4. COUTINHO, A. — Clinical-laboratory manifestations due to the death of worms after specific therapy of schistosomiasis. *Rev. Clin. Brasília* (em impressão).
5. FOSTER, R. — The preclinical development of oxamniquine. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 15(Supl.1):1-9, 1973.
6. KATZ, N.; PELLEGRINO, J.; GRINBAUM, E.; CHAVES, A. & ZICKER, F. — Preliminary clinical trials with oxamniquine, a new antischistosomal agent. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 15:25-29, 1973.
7. KATZ, N.; DIAS, E.P.; ARAUJO, N. & SOUZA, C.P. — Estudo de uma cepa humana de *Schistosoma mansoni* resistente a agentes esquistossomicidas. *Rev. Soc. Brasil. Med. trop.* 7:381-387, 1973.
8. KATZ, N. — Comunicação pessoal. *Reunião sobre oxamniquine*. Salvador, Bahia, 1974.
9. PRATA, A. — Comunicação pessoal. *Reunião sobre oxamniquine*. Salvador, Bahia, 1974.
10. SADUN, E.H.; LICHTENBERG, F.V.; ERICKSON, D.G.; CHEEVER, A.W.; BULDING, E.E. & ANDERSON, J.S. — Effects of chemotherapy on the evolution of schistosomiasis japonica in chimpanzees. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 23:639-661, 1974.
11. SILVA, A.O. — *Rim na esquistossomose mansônica humana*. [Tese]. São Paulo, 1973.
12. SILVA, L.C. da; SETTE Jr., H.; CHAMONE, D.A.F.; ALQUEZAR, A.S.; PUNSKAS, J.A. & RAIA, S. — Clinical trials with oral oxamniquine (UK 4271) for the treatment of mansoni Schistosomiasis. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 16:103-109, 1974.
13. SILVA, L.L.V. — Contribuição ao estudo da neuroesquistossomose. *Bol. Cent. Est. Hosp. Serv. Est.* 15:95-195, 1963.
14. SYMPOSIUM SOBRE OXAMNIQUINE ORAL. — Salvador, Bahia, 1974.
15. WARREN, K.S. & KLEIN, L. — Chronic murine hepatosplenic schistosomiasis mansoni: relative irreversibility after treatment. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 63:33-337, 1969.

Recebido para publicação em 4/4/1975.