

## TRATAMENTO DE CASOS AGUDOS DA ESQUISTOSSOMOSE MANSONI COM HYCANTHONE

Celso Affonso de OLIVEIRA, José Murilo Robilotta ZEITUNE, Dalton de Alencar  
Fischer CHAMONE, José Renan da Cunha MELO e João Amílcar SALGADO

### RESUMO

Foram medicados treze pacientes que apresentavam evidências epidemiológicas e história clínica de infecção esquistossomótica recente, com manifestações clínicas próprias da fase aguda da esquistossomose mansoni. Todos apresentavam, antes do tratamento, exame de fezes positivo para ovos de *S. mansoni*.

Oito pacientes foram medicados com dose única de Hycanthone (2,0 a 3,4 mg/kg de peso corporal) e os outros cinco com duas doses dadas com uma semana de intervalo (2,4 a 3,4 mg/kg).

No grupo dos tratados com dose única, a cura parasitológica só se verificou em dois pacientes (25,0%). No grupo dos que receberam duas doses, ela ocorreu em quatro pacientes (80,0%).

Admitimos que o tratamento com duas doses de Hycanthone, administradas a uma semana de intervalo, abre nova perspectiva para a cura parasitológica dos casos agudos da esquistossomose mansoni.

### INTRODUÇÃO

O encontro pouco freqüente, na clínica diária, de casos na fase aguda da esquistossomose mansoni, não tem permitido estudos terapêuticos sistematizados. Sabe-se, contudo, de observações isoladas, que a terapêutica específica foi tida como ineficaz na primeira série de tratamento, ou mesmo agravante do quadro clínico agudo<sup>2, 3, 10, 20, 21</sup>.

O tratamento com Hycanthone possibilita altos índices de cura da parasitose, em sua fase crônica, com uma única aplicação parental<sup>9, 13, 17, 22</sup>; a terapêutica de casos agudos com êste medicamento pode ser, também investigada.

O presente estudo relata a experiência com o tratamento de casos agudos da esquistossomose mansoni com Hycanthone.

### MATERIAL E MÉTODOS

Foram tratados treze pacientes que apresentavam evidência epidemiológica de infecção esquistossomótica recente e manifestações clínicas próprias da fase aguda da parasitose. Todos tinham, antes do tratamento, exame de fezes positivos para ovos de *Schistosoma mansoni*.

O caso n.º 1, é o de um oficial do Corpo de Bombeiros da Polícia Militar de Minas Gerais, que foi enviado à cidade de Governador Valadares (MG), para retirada de corpos de pessoas falecidas, por afogamento, numa lagoa, provavelmente contendo cercárias, em 26 a 30 de janeiro de 1968. Cêrca de 28 dias depois do provável contágio, apareceram as primeiras manifestações clínicas da infecção, que motivaram seu atendimento no Hospital Militar de Belo Horizonte, onde ficou internado por 15 dias. Assinale-se que,

em dezembro de 1967, foi submetido a exame coprológico e biopsia retal, com resultados negativos para ovos de *S. mansoni*. Durante sua hospitalização, a febre durou somente oito dias, mas as manifestações clínicas recrudesceram pouco depois da alta hospitalar e persistiram até o dia 4 de maio de 1968, quando foi por nós examinado e medicado com Hycanthone, visando exclusivamente a cura da parasitose. O paciente havia antes procurado médico fisiologista, por causa da febre e tosse freqüente, o qual, após verificar exame radiológico do tórax sem alteração, teste do PPD negativo e exame de fezes positivo para ovos de *S. mansoni*, o enviou à Clínica Propedêutica Médica para o tratamento da parasitose.

Os casos n.<sup>os</sup> 2 e 3 são de dois irmãos que contraíram a infecção esquistossomótica em um bairro de Belo Horizonte, onde residem, no mês de novembro de 1968. Não foi possível, nestes dois casos, fixar a data exata do contágio. O período de incubação, para ambos, foi determinado como sendo em torno de 25 dias. Havia, ainda, história de contatos anteriores com o mesmo foco para os dois pacientes. Estiveram internados na enfermaria da Clínica Propedêutica Médica, no período de 15 de janeiro a 13 de fevereiro de 1969.

O doente n.<sup>o</sup> 4 começou a apresentar as manifestações agudas da esquistossomose mansoni em sua cidade natal (Resplendor — MG), onde contraiu a parasitose. O período de incubação foi determinado em 51 dias, existindo, também neste caso, história de contatos anteriores com águas naturais da região, a qual é altamente endêmica. Foi atendido no ambulatório do Hospital das Clínicas e esteve internado na enfermaria da Clínica Propedêutica Médica, no período de 10 de janeiro a 13 de fevereiro de 1969.

O paciente n.<sup>o</sup> 5, residente em Belo Horizonte, esteve hospitalizado em Casa de Saúde particular, no período de 30 de dezembro de 1968 a 11 de janeiro de 1969, sendo readmitido em 21 de janeiro para receber nova alta do hospital quatro dias depois. O contato com o foco infetante se deu no dia 24 de novembro de 1968, no Município de Betim (MG), sendo de 27 dias o período

de incubação. Não havia história de contatos anteriores com focos de infecção esquistossomótica.

Os doentes n.<sup>os</sup> 6, 7, 8, 9, 10 e 11 contraíram a infecção esquistossomótica no dia 5 de outubro de 1969, quando juntos se banharam em uma lagoa de água natural construída dentro de um sítio localizado no Município de Sabará (MG). Os doentes n.<sup>os</sup> 6 e 7, proprietários do sítio, não apresentaram dermatite cercariana e prurido cutâneo após o banho e não mencionaram manifestações clínicas agudas da parasitose, sendo incluídos no grupo, com diagnóstico provável de fase aguda com base apenas na história epidemiológica e no resultado do exame parasitológico das fezes e por já termos experiências clínicas anteriores semelhantes<sup>11, 23</sup>. Haviam tido, bem como uma filha do casal, contatos anteriores com o foco. A filha teve, entretanto, todo o cortejo sintomatológico agudo, após o contágio do dia 5-10-69, tendo sido tratada com o derivado nitrotiazólico por outro colega e, a análise de seu caso, bem como de outros dados epidemiológicos, sugere que o foco se tornou infetante, provavelmente, somente a partir do dia 5-10-69. A dor abdominal, a diarreia e a astenia muscular, do doente n.<sup>o</sup> 6, já vinham ocorrendo desde o banho infetante e não foram de aparecimento abrupto. Não foi possível, assim, determinar, nos casos n.<sup>os</sup> 6 e 7, o período de incubação e as manifestações clínicas agudas.

O paciente n.<sup>o</sup> 8, durante e logo após os banhos infetantes, um pela manhã e outro pela tarde do mesmo dia, apresentou grave e generalizada dermatite cercariana, sendo “medicado” pelos familiares com fricção de infusão de álcool e arnica, para alívio do intenso prurido que o atingiu. Este paciente apresentou, após o 10.<sup>o</sup> dia do contágio, diarreia e astenia durante poucos dias, não mencionando outras manifestações agudas da parasitose, motivo porque não procurou recurso médico antes do tratamento específico. O exame de fezes, feito em 24-11-69, 50 dias após o contágio, foi positivo para ovos de *S. mansoni*. Esse foi também, provavelmente, o primeiro contato do paciente com um foco infetante. Seu irmão, caso n.<sup>o</sup> 9, pelo contrário, foi acometido de manifestações agudas intensas, tendo sido hospitali-

zado no período de 17 a 23 de novembro, continuando a apresentar, até a época do tratamento com Hycanthon, o quadro clínico grave da forma toxêmica da esquistossomose; o período febril durou 57 dias. Esse foi também, provavelmente, seu primeiro contato com um foco infetante.

Os doentes n.ºs 10 e 11, também dois irmãos, apresentaram intensas e demoradas manifestações da fase aguda da esquistossomose, principalmente o de n.º 10, que teve inclusive quadro clínico da forma toxêmica da esquistossomose. Estiveram hospitalizados e o período de incubação foi, para o primeiro de 13 e para o segundo, de 37 dias. Eram casos de primo-infecção e, por ocasião do tratamento com Hycanthon, am-

bos estavam em uso de corticosteróide (prednisolona), em doses regressivas.

O doente n.º 12, teve, também a forma toxêmica e apresentou quadro abdominal grave, sugestivo do abdômen agudo, sendo por isso, submetido a laparotomia exploradora, em fevereiro de 1970, quando se encontrou apenas linfadenite mesentérica aguda, histologicamente inespecífica (linfadenite simples hiperplástica)<sup>2,3</sup>. O contato se deu, provavelmente, em 28 de dezembro de 1969, em um sítio localizado entre as localidades de Ribeirão das Neves e Matozinhos, nas vizinhanças de Belo Horizonte. Não havia história de contato anterior com focos da parasitose.

O paciente n.º 13 se contaminou em um bairro de Belo Horizonte, próximo da Pam-

#### QUADRO I

Identificação e intervalo de tempo entre o provável contágio e o exame clínico dos pacientes de fase aguda da esquistossomose mansoni

N.º do caso	Nome (iniciais)	Idade (anos)	Sexo	Cor	N.º de dias entre o provável contágio e o exame clínico
1	R.V.S.	26	M.	Pd.	± 97
2	M.M.M.	8	M.	B.	± 60
3	M.G.M.	9	M.	B.	± 60
4	S.A.T.	17	M.	B.	83
5	A.F.	25	M.	B.	36
6	A.R.	41	M.	B.	53
7	Y.G.R.	43	F.	B.	60
8	F.G.R.	14	M.	B.	64
9	O.R.F.	9	M.	B.	64
10	A.L.R.	7	M.	B.	59
11	A.L.R.	5	M.	B.	59
12	A.A.B.	12	M.	B.	69
13	J.A.J.	11	M.	Pd.	60

Legendas: M. — Masculino. F — Feminino. B. — Branca. Pd. — Parda.

pulha, em 8 de setembro de 1967, tendo tido prurido cutâneo e dermatite cercariana intensos. As manifestações clínicas agudas apareceram de modo abrupto e de grande intensidade, um mês após o contágio, sem, contudo, apresentar o quadro grave, toxêmico da esquistossomose. Foi internado na enfermaria da Clínica Propedêutica Médica, em 7 de novembro, 30 dias após o início da sintomatologia aguda, com febre alta (temperatura axilar de 40,3°C), recebendo alta hospitalar em 12 de dezembro de 1967. Não foi possível determinar se houve ou não contatos anteriores com focos de infecção esquistossomótica.

Os principais dados da identificação dos pacientes e as manifestações clínicas da fase

aguda da esquistossomose mansoni podem ser vistos nos Quadros I, II e III. Dos exames laboratoriais de interesse, além da leucometria (Quadro III), foram feitos nos cinco primeiros doentes e no de n.º 13, exames parasitológicos, provas da função hepática (bilirrubinemia, cefalina-colesterol, flocculação e turvação do timol, determinação da atividade da protrombina, eletroforese das proteínas séricas), urocultura, hemocultura, coprocultura, reação de fixação de complemento para calazar, eletrocardiograma e estudo radiológico do tórax. Nos sete casos restantes, os pacientes foram por nós examinados clinicamente e tratados no consultório (n.ºs 6, 7, 8, 9, 10 e 11) e a domicílio (n.º 12), sendo a evolução acompanhada

#### QUADRO II

Contágio, período de incubação, principais dados anamnéticos e duração da febre nos casos de fase aguda da esquistossomose mansoni

N.º do caso	Dermatite cercariana	Prurido cutâneo	Período de incubação (dias)	Principais dados anamnéticos							Dias de duração da hipertermia
				Febre	Dor abdominal	Diarréia	Vômitos	Tosse	Emagrecimento	Astenia	
1	0	0	± 27	+	0	+	0	+	+	0	± 85
2	0	+	± 25	+	+	+	+	+	+	0	± 80
3	0	+	± 25	+	+	+	0	+	+	+	± 66
4	+	+	51	+	+	+	+	0	0	+	63
5	0	0	27	+	+	+	+	0	0	0	34
6	0	0	?	0	+	+	0	0	0	+	—
7	0	0	?	0	0	0	0	0	0	0	—
8	+	+	9	0	0	+	0	0	0	+	—
9	0	+	22	+	+	+	+	0	+	+	57
10	0	+	13	+	+	+	+	+	+	+	63
11	0	+	37	+	0	+	0	+	+	0	39
12	0	0	22	+	+	+	0	+	+	+	55
13	+	+	30	+	+	+	+	+	+	+	62

ambulatôriamente. Os casos n.ºs 9, 10, 11 e 12 já tinham sido examinados antes por outros colegas, tendo sido os pacientes enviados com o diagnóstico já estabelecido, depois de várias investigações clínicas e laboratoriais e, com a finalidade precípua do tratamento específico com Hycanthon.

O metanossulfonato de Hycanthon foi aplicado intramuscularmente, em dose única nos oito primeiros casos e, em dose dupla, com intervalo de uma semana, nos quatro restantes. O doente de n.º 13 foi medicado com duas doses de sulfamato de Hycanthon e está incluído, também, em trabalho anterior<sup>22</sup>.

As doses usadas em cada paciente e a

época do tratamento a partir do provável contágio, podem ser vistos no Quadro IV.

O contrôlo parasitológico de cura foi baseado, essencialmente no exame coprológico, feito, sempre que possível, mensalmente após o tratamento (Quadro IV). DIAZ-RIVERA & col.<sup>10</sup>, FERREIRA & col.<sup>11</sup> e TONELLI & col.<sup>32</sup> mostraram que a biopsia retal falha frequentemente nos períodos iniciais da infecção, sendo o exame de fezes seriado o meio mais seguro para o diagnóstico da esquistossomose. Foram considerados curados os pacientes que apresentaram quatro exames de fezes negativos para ovos de *S. mansoni*, a partir do 4.º mês do tratamento.

Sempre que possível, utilizou-se, também, a biopsia retal para comprovar a cura parasitológica.

#### QUADRO III

Principais achados do exame físico e da leucometria encontrados nos casos de fase aguda da esquistossomose mansoni

N.º do caso	Principais achados do exame físico					N.º de leucócitos e eosinófilos		
	Dias após o contágio	Febre	Palidez	Dor à palpação do fígado	Esplenomegalia	Dias após o provável contágio	Leucócitos (N.º)	Eosinófilos (%)
1	96	+	+	+	0	98	20.500	60
2	61	+	+	+	I	55	14.650	23
3	61	+	+	+	I	55	27.600	70
4	83	0	+	+	0	81	8.800	39
5	37	+	+	0	0	40	35.000	71
6	53	0	0	0	0	—	—	—
7	60	0	0	0	0	—	—	—
8	64	0	+	+	I	—	—	—
9	64	+	+	+	II	45 75	8.500 7.000	4 18
10	59	+	+	0	0	39	15.000	54
11	59	+	+	0	0	—	—	—
12	69	+	+	+	I	68	12.000	25
13	60	+	+	+	0	61	7.000	30

Esplenomegalia: classificação de BOYD.

RESULTADOS

Do ponto de vista clínico, julgamos necessário realçar que o exame físico do tórax evidenciou alterações auscultatórias sugestivas de quadro agudo asmatiforme nos pacientes n.ºs 1 e 12 e raros estertores crepitantes no de n.º 6. O exame radiológico do tórax foi tido como normal nos casos n.ºs 5, 1 e 13 e com pequeno número de micronódulos disseminados em ambos os hemitórax nos pacientes n.ºs 2, 3 e 4, justamente naqueles com história de contatos an-

teriores com focos de infecção esquistossomótica.

Os pacientes n.ºs 6, 7 e 8 não se submeteram a exame radiológico do tórax e não foi possível obter a radiografia e o laudo radiológico dos outros doentes. Do exame objetivo dos pacientes (Quadro III), chama a atenção a alta freqüência de dor à palpação do fígado, acompanhada ou não da hepatomegalia, dado que consideramos de grande importância quando se suspeita de infecção esquistossomótica recente<sup>10, 11</sup>.

QUADRO IV

Esquema terapêutico e controle de cura dos casos de fase aguda de esquistossomose mansoni tratados com uma e duas doses de Hycanthone

N.º do caso	Tratamento		Contrôle de cura									
	Doses (mg/kg)	Dias após o provável contágio	N.º e resultado de exames coprológicos						Biopsia retal			
			Dias após o tratamento									
			1.ª dose	2.ª dose	30	60	90	120	150 ou +	120	150 ou +	
1	2.0	96	—	Positivo	Positivo	—	—	—	—	—	—	—
2	2.5	70	—	—	1 Neg.	—	1 Neg.	Positivo	—	—	—	—
3	2.5	70	—	—	—	Positivo	—	—	—	—	—	—
4	2.5	97	—	1 Neg.	—	—	—	Positivo	—	Positiva	—	—
5	3.4	46	—	1 Neg.	—	Positivo	—	—	—	—	—	—
6	2.8	53	—	—	—	—	1 Neg.	—	—	Positiva	—	—
7	2.5	60	—	—	—	—	1 Neg.	3 Neg.	—	—	—	—
8	2.9	64	—	1 Neg.	—	2 Neg.	2 Neg.	—	—	—	Neg.	—
9	2.4	64	71	—	1 Neg.	—	2 Neg.	4 Neg.	—	—	—	—
10	2.7	59	67	—	—	Positivo	—	—	—	—	—	—
11	2.8	59	67	—	—	2 Neg.	—	4 Neg.	—	—	—	—
12	3.0	69	76	—	1 Neg.	1 Neg.	1 Neg.	2 Neg.	—	—	—	—
13	3.4	75	85	—	—	—	—	6 Neg.	Neg.	—	—	—

Entre as reações colaterais imediatas mais importantes, decorrentes da aplicação do esquistossomicida, a dor no local da administração do medicamento foi mencionada por todos os pacientes, exceto pelos de n.ºs 2 e 3, náuseas foram registradas nos casos de n.ºs 4, 5, 6, 9 e 12 e, vômitos nos pacientes 4, 5 e 13. O n.º 11 teve, também, tosse noturna, no dia da aplicação do medicamento. Essas reações colaterais duraram de um a dois dias.

Não se observou agravamento do quadro clínico em nenhum dos pacientes tratados. Foi verificada, por vezes, uma elevação adicional da temperatura, chegando até 38,0°C (axilar), por um dia, após a primeira aplicação de Hycanthon (caso n.º 12) e até 37,8°C, 38,6°C e 38,5°C, por três dias, logo após a segunda dose do medicamento nos casos n.ºs 9, 10 e 11, respectivamente. Não houve elevação adicional significativa da temperatura no caso n.º 13 e nos casos tratados com dose única de Hycanthon.

A melhora da sintomatologia e do quadro agudo da esquistossomose mansoni, após o tratamento, foi bastante variável. No caso n.º 1, a tosse seca freqüente e a febre eram os sintomas que mais molestavam o paciente. A tosse desapareceu abruptamente, nas primeiras 24 horas, ocorrendo também diminuição da hipertermia, o que levou o paciente a nos afirmar, no dia seguinte à administração do esquistossomicida, "que já se achava curado". Febrícula, registrada em gráfico térmico diariamente, foi, todavia, verificada até 17 dias depois do tratamento. Nos pacientes n.ºs 2, 3, 4 e 5, o quadro clínico permaneceu inalterado: a hipertermia manteve-se por 35, 21, 18 e 17 dias, respectivamente, após o tratamento, não pamedicação esquistossomicida. O caso n.º 4 medicação esquistossomicida. O caso n.º 4 estava afebril quando foi internado; cinco dias após, apresentou febrícula que persistiu até 63 dias depois do período de incubação. O paciente n.º 5 teve que ser reinternado por causa da persistência das manifestações agudas. O doente de n.º 6, por outro lado, mencionou desaparecimento por completo, 3 a 5 dias depois do tratamento, da dor abdominal, diarreia, astenia e mialgia nos membros inferiores. Os pacientes de n.ºs 7 e 8

estavam assintomáticos por ocasião do tratamento, sendo os únicos casos considerados curados no grupo dos tratados com dose única.

Melhora clínica evidente logo após o tratamento foi observada nos pacientes de n.ºs 9, 10, 11, 12 e 13, entre os quais três com o quadro toxêmico da esquistossomose, todos medicados com duas doses. A febre desapareceu em definitivo 9, 10, 10, 2 e 7 dias, respectivamente, após a segunda dose de Hycanthon, não obstante a elevação adicional temporária da temperatura corporal observada em quatro casos. A duração da febre nesses cinco casos foi, respectivamente, de 57, 63, 39, 55 e 62 dias após o período de incubação.

No grupo dos oito pacientes tratados com dose única de Hycanthon, o fracasso terapêutico ocorreu em seis. O paciente de n.º 8, que parecia ter recebido grande carga parasitária, foi um dos considerados curados.

No grupo dos pacientes medicados com duas doses de Hycanthon, dadas com intervalo de uma semana, o fracasso terapêutico só foi detectado em um caso (n.º 10), obtendo-se um percentual de cura de 80%. No paciente de n.º 12, o segundo exame coprológico de controle (Quadro IV) foi feito exatamente no 105.º dia, entre o 3.º e o 4.º mês do tratamento. O doente não concordou em submeter-se à biopsia retal de controle.

#### DISCUSSÃO

Os casos de esquistossomose mansoni descobertos nos períodos iniciais de infecção, durante a fase aguda da parasitose, devem ser publicados para sua maior divulgação e conhecimento entre os clínicos. Em regiões como Belo Horizonte, onde tais casos ocorrem com relativa freqüência, não mais se justifica a demora em se fazer o diagnóstico da parasitose, a qual, sob os mais variados quadros clínicos, às vezes bastante graves, causa a administração excessiva de medicamentos e gastos desnecessários com os onerosos exames complementares. A história de contatos recentes com águas naturais de zonas endêmicas, o período de incubação assintomático, variável em duração de caso para

caso, o aparecimento abrupto das manifestações clínicas, a verificação de dor à palpação do fígado, com hepatomegalia ou sem ela, e de esplenomegalia pequena e inconstante, aliados à leucocitose moderada com eosinofilia elevada e à presença de ovos de *S. mansoni* nas fezes, a partir de 40.<sup>o</sup> dia do suposto contágio, são elementos clínicos suficientes e, de certo modo simples, para se suspeitar da fase aguda da esquistossomose mansoni.

Estudos clínicos e anátomo-patológicos de pacientes recém-infetados pelo *S. mansoni* e que desenvolvem o quadro sintomatológico agudo da parasitose, sugerem uma sensibilidade exagerada do organismo hospedeiro à infecção e, certamente, uma maior gravidade da doença<sup>2, 3, 10, 11, 21</sup> pelo qual se deve, na medida do possível, orientar correta e precocemente o tratamento médico.

A terapêutica específica da esquistossomose mansoni, nos períodos iniciais da infecção, tem-se mostrado ineficaz, na primeira série de tratamento, com praticamente tôdas as drogas esquistossomicidas. DIAZ-RIVERA & col.<sup>10</sup> verificam a necessidade de dois ou três tratamentos com a fuaquina para obter a cura parasitológica em seus casos de esquistossomose aguda. Cêrca de uma dezena dos casos publicados por FERREIRA & col.<sup>11</sup> foram por nós medicados com antimoniais tri-valentes, sendo necessárias duas ou três séries de tratamento, em cada caso, para se conseguir a cura parasitológica (dados pessoais). NEVES<sup>20</sup> observou que os pacientes tratados com o niridazol e que não se curavam, foram vítimas de infecção aguda ou toxêmica num passado relativamente recente e, inclusive, já haviam sido submetidos a anteriores tentativas com diversos antimoniais.

Os poucos pacientes que se encontravam na fase aguda da parasitose e que foram por nós tratados com o derivado nitrotiazólico (como foi, também, o caso da filha dos pacientes de n.<sup>os</sup> 6 e 7) não se curaram com o primeiro tratamento. Não se conhece, ainda, muitos dos fatores intercorrentes responsáveis pela ineficácia da terapêutica específica da fase aguda da doença.

Os estudos sôbre o efeito das drogas ativas, na esquistossomose mansoni experimental, têm proporcionado dados importantes, os quais podem ser, em parte, assim resumidos:

1) O aparecimento de lesões nos testículos e ovários dos vermes, com diminuição de tamanho ou sua quase completa destruição e, conseqüente parada da oviposição<sup>1, 15, 18</sup>. Essas lesões são comuns a vários medicamentos, mais especificamente aos antimoniais e ao lucanthone (Miracil D), cujo mecanismo de ação ainda não se conseguiu esclarecer<sup>5</sup>.

2) A perda do tônus muscular dos vermes<sup>1, 18, 29, 30</sup> observada com drogas ativas, provocando o desacasalamento e a migração passiva, através da corrente sanguínea, dos parasitas para as vênulas do sistema portal intra-hepático. A migração dos vermes para dentro do fígado provoca, obrigatoriamente, a parada da oviposição ao nível da parede intestinal<sup>24</sup>. O desacasalamento e as lesões testiculares e ovarianas explicam a parada da postura, também, no interior do fígado.

3) Em tôrno dos vermes retidos no fígado e que se tornados imóveis pela ação medicamentosa, surge infiltrado celular fagocitário que provoca lesões na cutícula e a destruição dos próprios parasitas, mesmo que eles ainda estejam vivos<sup>6, 30</sup>. A destruição fagocitária dos vermes depende, sobretudo, do tempo de sua permanência e imobilidade nos ramos venosos portais intra-hepáticos. As lesões observadas na cutícula dos vermes estimulariam, por sua vez, a reação fagocitária do hospedeiro, o que não ocorre na infecção normal<sup>5, 16</sup>. Com a administração de doses insuficientes de esquistossomicida, os vermes que não foram destruídos recuperam sua tonicidade muscular, acasalam-se novamente, migram contra a corrente venosa e voltam a fazer oviposição ao nível do intestino<sup>25</sup>. Esses dados motivaram a aplicação de duas doses de Hycanthone, administradas com uma semana de intervalo, tentando-se desta maneira manter os vermes no interior do fígado, imóveis, por um período maior, procurando conseguir-se, conseqüentemente, maior percentual de cura parasitológica, do que o obtido com uma única dose. A escolha de uma semana entre as duas doses foi de certo modo arbitrária, embora baseada em dados experimentais<sup>30</sup> e por já termos empregado êste esquema terapêutico em trabalho anterior<sup>22</sup>.



4) A maior parte da energia requerida pelos vermes adultos é fornecida pela glicose do meio em que vivem os esquistossomas<sup>7, 8, 19</sup>. Esta ação glicolítica é, no verme adulto, inibida pelo lucanhone<sup>7</sup>. O verme imaturo, por sua vez, utiliza muito menos glicólise, sendo maior seu metabolismo oxidativo, consumindo oxigênio. A inibição quase completa da respiração do metabolismo oxidativo, entretanto, não é capaz de provocar a morte dos parasitas<sup>7</sup>. Além disso, por causa de seu pequeno metabolismo, somente uma pequena quantidade do medicamento seria ingerida ou absorvida, pelos vermes imaturos<sup>18</sup>. Segundo BRENER<sup>5</sup>, todas as drogas esquistossomicidas são inativas quando administradas no período do 10.<sup>o</sup> ao 35.<sup>o</sup> dia da infecção esquistossomótica experimental.

5) Nas infecções unissexuais, as fêmeas não atingem a maturidade sexual, mesmo após 173 dias, não sendo, destarte, suscetíveis à ação de drogas. Os machos, por outro lado, respondem ao tratamento do mesmo modo que os vermes de infecções bissexuais<sup>31</sup>.

No homem, muitos fatos sobre a fase aguda da parasitose ainda permanecem obscuros, inclusive a baixa eficácia terapêutica dos diversos esquistossomicidas, quando usadas nas dosagens normalmente empregadas na fase crônica da parasitose. Os baixos percentuais de cura parasitológica com dose única de Hycanhone, em nossos casos agudos, ainda persistiram após o 70.<sup>o</sup> dia da infecção, quando teoricamente, todos os vermes já estariam amadurecidos sexualmente. Uma segunda administração de Hycanhone, uma semana mais tarde, proporcionou cura parasitológica em quatro dos cinco tratados, mas, ainda assim, parece permanecer maior resistência à medicação nos casos agudos da parasitose. Aliás, em relação às doses empregadas, convém lembrar que, nas formas crônicas da esquistossomose, a dose única de 2,0 mg por quilograma de peso corporal proporcionou um índice de cura de 91,8%, o qual se elevou a 96,4% com 3,0 mg por quilograma de peso<sup>17</sup>.

Experiências clínicas, nas formas crônicas da esquistossomose sugerem ser o Hycanhone medicamento de toxicidade seletiva para

o fígado<sup>12</sup>, surgindo as hepatopatias, com alteração funcional hepatocítica, como a principal contra-indicação de seu emprêgo. Na fase aguda da esquistossomose mansoni, o exame histológico de fragmentos de fígado, colhidos por punção-biopsia, evidencia a existência de uma hepatite mesenquimal, de intensidade variável, podendo ocorrer ou não alteração funcional do hepatócito<sup>2, 4, 11, 14, 26</sup>. Todavia, o tratamento pelo Hycanhone com duas doses administradas com uma semana de intervalo, em cinco pacientes em fase aguda, três dos quais com quadro toxêmico, proporcionou melhora clínica progressiva, com desaparecimento da sintomatologia em prazo relativamente curto, após a segunda dose, não parecendo ocorrer agravamento do quadro agudo da parasitose.

Nos pacientes que foram medicados com uma única dose do esquistossomicida, observou-se que a medicação não influenciou significativamente a sintomatologia aguda, inclusive quanto ao quadro térmico. A elevação adicional da temperatura de curta duração, imediatamente após o tratamento no grupo dos tratados com duas doses, decorre, provavelmente, da morte e decomposição dos vermes e da maior carga de antígeno no sangue circulante. Essa elevação adicional da temperatura nos pareceu ser, até certo ponto, indício de uma provável cura da parasitose, pois nos quatro casos em que ela ocorreu, a cura parasitológica foi verificada em três pacientes, o que não aconteceu com os casos tratados com dose única. O desaparecimento de modo abrupto, da bronquite asmátiforme observada em dois casos, foi modificação clínica mais marcante da terapêutica com Hycanhone. O emprêgo de corticosteróides (casos de n.<sup>os</sup> 10 e 11) não se justifica pela aparente melhora do quadro clínico, pois, sua suspensão é normalmente seguida de novos períodos febris, além da possibilidade de agravar, histologicamente a hepatite preexistente<sup>27</sup>.

Baseando-se na resposta clínica conseguida, julgamos possível o tratamento específico precoce dos casos agudos, febris, da fase aguda da esquistossomose, com duas doses de Hycanhone, administradas com uma semana de intervalo. Em virtude da ineficácia da dose única, a possibilidade da repetição da dose abre nova perspectiva terapêutica, a ser es-

tudada adequadamente, através de uma investigação programada e em maior número de casos.

#### SUMMARY

#### *The treatment of the acute cases of Manson's schistosomiasis with Hycanthono*

Thirteen patients, who had history and epidemiologic evidences of recent Schistosomiasis infection, with clinical manifestations of acute phase of the disease and positive stool test for *Schistosoma mansoni*, were treated by Hycanthono.

Eight (8) patients were treated with one dose of Hycanthono (2.0 to 3.4 mg/kg). The other five (5) received two doses with one week interval between each dose (2.4 to 3.4 mg/kg).

On the first group the success of treatment was registered in 2 patients (25.0%).

On the group that received two doses, 4 patients were considered cured (80.0%).

The treatment of acute cases of Schistosomiasis mansoni by schedule of two doses Hycanthono, with one week interval, may be indicated.

#### AGRADECIMENTOS

Somos gratos ao Dr. Márcio Flávio de Freitas, pela prestimosa colaboração na observação do paciente de n.º 5.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BANG, F. B. & HAIRSTON, N. G. — Studies on Schistosomiasis japonica. IV — Chemotherapy of experimental schistosomiasis. *Amer. J. Hyg.* 44:348-366, 1946.
2. BOGLIOLO, L. — *Subsídios para o estudo da anatomia patológica da forma aguda toxêmica da esquistossomose mansônica*. Tese. Belo Horizonte, Faculdade de Medicina da U.F.M.G., 1958.
3. BOGLIOLO, L. — Subsídios para o estudo da anatomia patológica da forma aguda toxêmica da esquistossomose mansônica. *G.E.N.* 19:157-236, 1964.
4. BOGLIOLO, L. & NEVES, J. — Ocorrência de hepatite na forma aguda ou toxêmica da

esquistossomose mansoni, antes da maturação dos vermes e da postura dos ovos, com algumas considerações sobre a forma aguda ou toxêmica da esquistossomose. *An. Fac. Med. Univ. Minas Gerais* 22:47-74, 1965.

5. BRENER, Z. — *Contribuição ao estudo da terapêutica experimental da esquistossomose mansoni*. Tese. Belo Horizonte, Imprensa da Universidade de Minas Gerais, 1962.
6. BRENER, Z. & PELLEGRINO, J. — Chemotherapy of experimental Schistosomiasis. I — Drug activity and mode of action of a new Thioxanthone derivative. *J. Parasit.* 44:659-664, 1958.
7. BUEDING, E.; HIGASHI, A.; PETERS, L. & VALK, A. D. — Some observations on the action of Miracil (1-(B-diethylaminoethylamino)-4-methylhioxanthone hydrochloride) against *Schistosoma mansoni*. *Fed. Proc.* 6:313, 1947.
8. BUEDING, E.; PETERS, L. & WELCH, A. D. — Metabolism of Schistosomes (*S. mansoni*). *Fed. Proc.* 6:318, 1947.
9. CLARKE, V. V.; BLAIR, D. M. & WEBER, M. C. — Field trial of hycanthono (Etrenol, Winthrop) in the treatment of urinary and intestinal bilharziasis. *Central African J. Med.* 15:1-6, 1969.
10. DIAZ-RIVERA, R. S.; RAMOS-MORALES, F.; KOPPISCH, E.; GARCIA PALMIERI, M. R.; CINTRON-RIVERA, A. A.; MARCHAND, E. J.; GONZALES, O. A. & TORREGROSA, M. V. — Acute Manson's Schistosomiasis. *Amer. J. Med.* 21:918-943, 1956.
11. FERREIRA, H.; OLIVEIRA, C. A.; BITTENCOURT, D.; KATZ, N.; CARNEIRO, L. F. C.; GRINBAUM, E.; VELOSO, C.; DIAS, R. P.; ALVARENGA, R. J. & DIAS, C. B. — A fase aguda da esquistossomose mansoni. Considerações sobre 25 casos observados em Belo Horizonte. *J. Brasil. Med.* 11:54-67, 1966.
12. FIGUEIRÊDO, J. F. M.; CARVALHO, E. A.; CARVALHO, J. S.; MACEDO, V.; GONÇALVES, H. J. D. & MONTENEGRO, M. A. — Tolerabilidade do hycanthono e resultados preliminares à sua eficácia no tratamento da esquistossomose mansoni. *Gaz. Med. Bahia* 68:124-131, 1968.
13. FIGUEIRÊDO, J. F. M. & PRATA, A. — Eficácia de hycanthono no tratamento da esquistossomose mansoni. *Gaz. Med. Bahia* 69:16-19, 1969.
14. GIRGES, R. — *Schistosomiasis (Bilharziasis)*. London, John Bale, Sons and Danielsson Ltd., 1934.

OLIVEIRA, C. A. de; ZEITUNE, J. M. R.; CHAMONE, D. de A. F.; MELO, J. R. da C. & SALGADO, J. A. — Tratamento de casos agudos da esquistossomose mansoni com Hycanthon. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 13:202-212, 1971.

15. GONNERT, R. — Zur Frage des Wirkungsmechanismus Von Miracil. *Naturwissenschaften* 34:347, 1947.
16. GONNERT, R. — Schistosomiasis. Studien III. Über die Einwirkungen von Miracil D auf *Schistosoma mansoni* im Mausexperiment und die verteilung des Pigmente in der Wirtsleber. *Ztschr. f. Tropenmed. u. Parasit.* 6:257-279, 1955.
17. KATZ, N.; PELLEGRINO, J. & OLIVEIRA, C. A. — Further clinical trials with hycanthon, a new antischistosomal agent. *Amer. J. Trop. & Hyg.* 18:924-929, 1969.
18. KIKUTH, W. & GONNERT, R. — Experimental studies on the therapy of schistosomiasis. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 42:256-267, 1948.
19. MANSOUR, T. E. & BUEDING, E. — The actions of antimonials on glycolytic enzymes of *Schistosoma mansoni*. *Brit. J. Pharmacol. Chemoth.* 9:459-462, 1954.
20. NEVES, J. — Mesa Redonda sobre o Ciba 32'644-Ba (Ambilhar). *A Fôlha Médica* 53:37-48, 1966.
21. NEVES, J. & RASO, P. — Estudo crítico do tratamento da forma toxêmica da esquistossomose mansoni. Considerações anatômico-clínicas. *Hospital (Rio)* 64:679-720, 1963.
22. OLIVEIRA, C. A.; CHAMONE, D. A. F.; LEMOS, M. S.; MELO, J. R. C.; ZEITUNE, J. M. R.; COSTA, W. O. P. & CANGUSSU, W. A. — Ensaios terapêuticos com hycanthon, administrado por via intramuscular, na esquistossomose mansoni humana. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 11:130-139, 1969.
23. OLIVEIRA, C. A.; BICALHO, D. M.; PIMENTA FILHO, R.; KATZ, N.; FERREIRA, H.; BITTENCOURT, D.; DIAS, R. P.; ALVARENGA, R. J. & DIAZ, C. B. — A fase aguda da esquistossomose mansoni. Estudo laparoscópico da disseminação de granulomas esquistossomóticos. *G.E.N.* 23:369-383, 1969.
24. PELLEGRINO, J.; OLIVEIRA, C. A.; FARIA, J. & CUNHA, A. S. — New approach to the screening of drugs in experimental schistosomiasis mansoni in mice. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 11:201-215, 1962.
25. PELLEGRINO, J.; OLIVEIRA, C. A. & FARIA, J. — The Oogram in the Study of Relapse in Experimental Chemotherapy of Schistosomiasis mansoni. *J. Parasit.* 49:365-370, 1963.
26. RASO, P. & NEVES, J. — Contribuição ao conhecimento do quadro anatômico do fígado na forma toxêmica da esquistossomose mansoni através de punções-biopsias. *An. Fac. Med. Univ. Minas Gerais* 22:147-165, 1965.
27. RASO, P. & NEVES, J. — Contribuição ao estudo da ação dos corticóides na forma toxêmica da esquistossomose mansoni. *An. Fac. Med. Univ. Minas Gerais* 22:167-180, 1965.
28. ROSI, D.; PERUZZOTTI, G.; DENNIS, E. W.; BERBERIAN, D. A. & ARCHER, S. — A new active metabolite of miracil D. *Nature (London)* 208:1005-1006, 1965.
29. SCHUBERT, M. — Conditions for drug testing in experimental Schistosomiasis mansoni in mice. *Amer. J. Trop. Med.* 28:121-136, 1948.
30. STANDEN, O. D. — Experimental Schistosomiasis. III — Chemotherapy and mode of drug action. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 47:26-43, 1953.
31. STANDEN, O. D. — The treatment of experimental schistosomiasis in mice: sexual maturity and drug response. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 49:183-192, 1955.
32. TONELLI, E. & NEVES, J. — Novos achados a propósito do estudo seriado da endoscopia, raspagem e biópsia retais com oograma, durante a forma toxêmica da esquistossomose mansoni. *Rev. Assoc. Med. Minas Gerais* 20:107-114, 1969.

Recebido para publicação em 19/10/1970.