

REGRESSÃO DA HEPATOSPLENOMEGALIA PELO TRATAMENTO ESPECÍFICO DA ESQUISTOSSOMOSE

J. C. Bina e Aluizio Prata

*Foram tratados com oxamniquine 23 esquistossomóticos com forma hepatosplênica instalada há menos de seis anos. Eles permaneceram na área endêmica, se reinfectaram e foram revistos após 2-4 anos. Houve melhora na evolução da doença em 78,3%. A melhora variou da completa reversão da hepatosplenomegalia (26%) à simples diminuição da esplenomegalia com persistência ou não das lesões nodulares hepáticas. A resposta ao tratamento não foi influenciada pelo número de ovos de *S. mansoni* nas fezes e nem pela repetição do tratamento. Contudo, os pacientes com idade acima de nove anos responderam melhor ao tratamento.*

Na hipertensão porta esquistossomótica, pelo menos na ausência de hemorragias digestivas, o tratamento específico deve preceder qualquer indicação cirúrgica.

Palavras chaves: Esquistossomose. Oxamniquine. Tratamento. Reversão da hepatosplenomegalia.

Na literatura médica há várias referências a respeito dos benefícios do tratamento específico na forma hepatosplênica da esquistossomose^{5 6 7 8}, embora predomine a opinião de que as lesões instaladas sejam irreversíveis.

Temos visto com frequência o desaparecimento de hepatosplenomegalia na esquistossomose, embora o mais freqüente seja a persistência das lesões. Pensando que as formas hepatosplênicas recém-instaladas fossem mais sensíveis aos efeitos do tratamento específico, programamos tratar doentes nos quais elas teriam aparecido, em geral, no máximo há cinco anos.

MATERIAL E MÉTODOS

Em 1977, ao fazermos um dos exames periódicos na população de Caatinga do Moura, verificamos que 32 pacientes haviam desenvolvido fígado nodular e/ou a forma hepatosplênica da esquistossomose. No exame anterior, em 1974, eles tinham a forma hepatointestinal sem fígado nodular e o baço era impalpável em 27 e palpável somente na inspiração profunda em 5. A estes 32 pacientes acrescentamos dois outros que já eram hepatosplênicos em 1974 (casos 21 e 26). Após o tratamento esquistossomótico, oito pacientes não puderam ser seguidos. Por isso, o nosso grupo consta de 26 doentes. Eles estão igualmente divididos

entre os sexos (Tabela 1). Sua idade no momento do tratamento variou de 5 a 27 anos (Tabela 1). Quanto à cor, 22 pacientes são pardos e 4 brancos.

Dos 26 pacientes, 23 foram diagnosticados como sendo hepatosplênicos, de acordo com o critério de que tinham fígado aumentado de volume e/ou endurecido e/ou nodular e baço palpável pelo menos sob o rebordo costal⁹. Três outros não foram considerados como hepatosplênicos (casos 3, 5 e 10) (Fig. 1); eles tinham fígado nodular mas o baço era palpável somente na inspiração, parecendo-nos semelhantes aos casos de fibrose de Symmers sem ou com discreta esplenomegalia, descrita por Prata e Andrade¹⁰. No total, somente cinco pacientes (casos 1, 8, 13, 24 e 26) não tinham fígado proeminente, segundo o critério de Prata e Bina¹¹, e nodular. A consistência do fígado era flácida em um paciente (caso 1), levemente endurecida em seis (casos 4, 7, 8, 13, 21 e 22) e dura nos demais (Tabela 1). Todos tinham ovos de *Schistosoma mansoni* nas fezes e em 13 em que os ovos foram contados pelo método de Stoll, os números variaram de 100 a 2.200 (Tabela 2).

O tratamento específico foi realizado com a oxamniquine, por via oral, administrada em cápsulas, em dose única de 12,5 a 15mg por quilo de peso corporal, nos pacientes com mais de 20 quilos. Os pacientes que pesaram menos de 20 quilos receberam a droga sob a forma de suspensão, na dose de 20 mg por quilo de peso corporal, também em dose única.

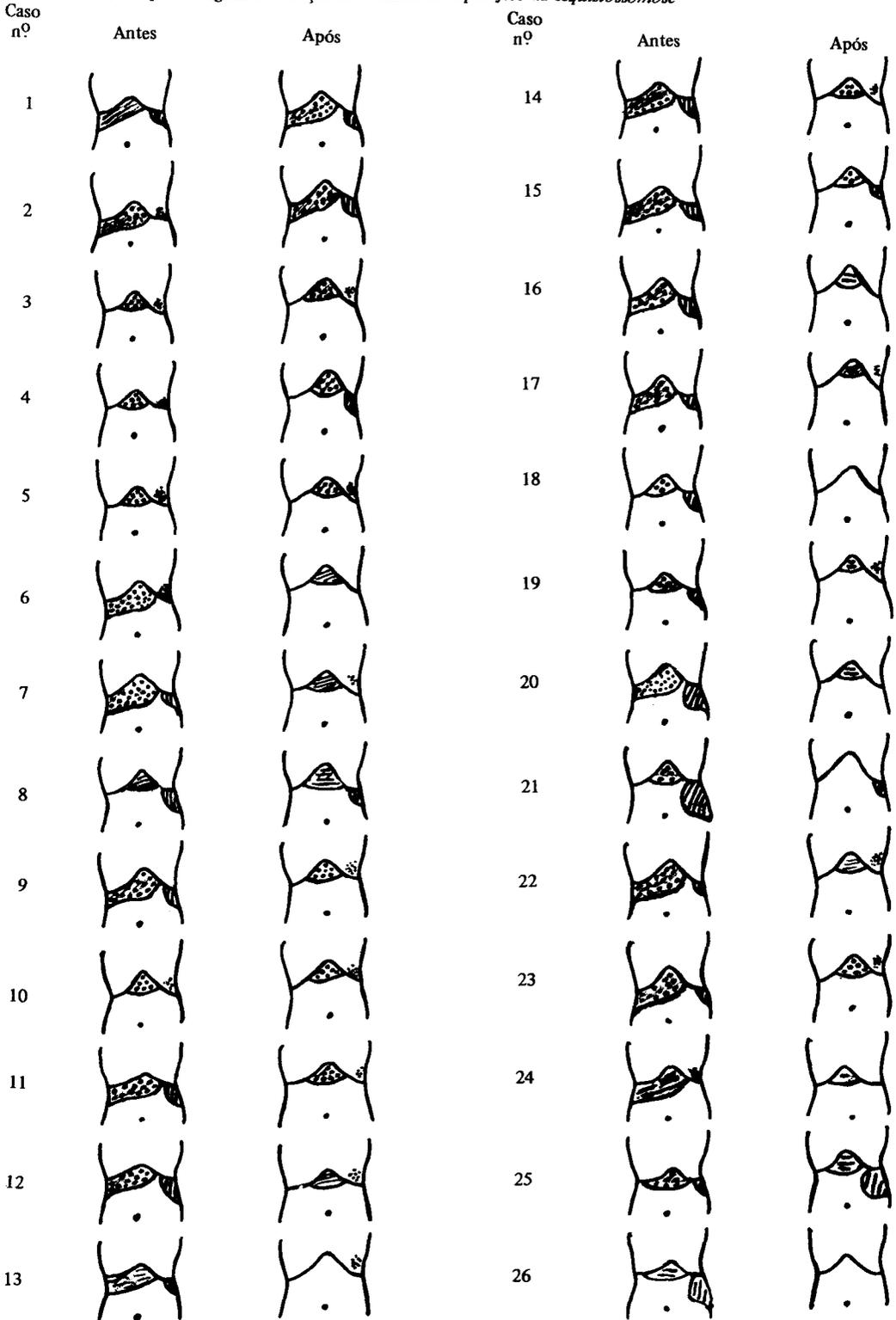
Os pacientes foram tratados em 1977, exceto um deles tratado em 1978 (caso 19) e cinco tratados em 1979 (casos 7, 14, 22, 24 e 25). Cinco pacientes tomaram oxamniquine pela segunda vez

Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.
Núcleo de Medicina Tropical e Nutrição da Universidade de Brasília.

Trabalho realizado com o auxílio do CNPq e Ministério da Saúde.

Recebido para publicação em 5/3/83.

Figura 1 – Hepatosplenomegalia em relação ao tratamento específico da esquistossomose



(casos 1, 2, 3, 4 e 25), sendo um após um ano e quatro após três anos do tratamento inicial. Eles sempre permaneceram na área endêmica, sujeitos à reinfeção. Todos foram revistos em 1981 e examinados por um de nós (J.C.B.) segundo o mesmo critério adotado antes do tratamento e todos fizeram exames de fezes quantitativos.

Consideramos melhora quando, após o tratamento, houve as seguintes alterações: reversão da hepatosplenomegalia, reversão do fígado nodular e/ou proeminente, diminuição da consistência do fígado, acentuada diminuição do volume do fígado (principalmente do lobo esquerdo) ou do baço. A evolução em sentido contrário foi tida como piora.

RESULTADOS

A oxamniquine foi bem tolerada e apenas quatro pacientes (15,3%) apresentaram cefaléia, tonturas, febre, vômitos ou epigastralgia de intensidade leve a moderada.

No período de seguimento todos os pacientes se reinfectaram e nos 13 em que fizemos a contagem de ovos antes e após o tratamento os resultados são semelhantes (Tabela 2).

Ao exame clínico, após o tratamento o tamanho do lobo esquerdo do fígado diminuiu em 42,3% dos pacientes (casos 6, 7, 12, 13, 16, 18, 20, 21, 22, 24 e 26) e permaneceu inalterado nos demais (Fig. 1). A consistência do órgão aumentou em dois pacientes ao passar de flácida a levemente endurecida (caso 1) e desta para dura (caso 4), manteve-se inalterada em oito (casos 2, 3, 8, 9, 10, 14, 15 e 22), não pode ser avaliada em três casos (18, 21 e 26) devido ao fígado tornar-se impalpável e diminuiu nos 50% restantes (casos 5, 6, 7, 11, 12, 13, 16, 17, 19, 20, 23, 24 e 25) (Tabela 1). A superfície do fígado deixou de apresentar nódulos à palpação em 42,3% dos pacientes (casos 6, 7, 12, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 e 25), passou a ser nodular em um deles (caso 1) e permaneceu inalterada no restante (Fig. 1). O aspecto proeminente do lobo esquerdo do fígado não se modificou em dez pacientes (casos 2, 3, 4, 5, 9, 10, 11, 14, 15 e 23), surgiu em dois (casos 1 e 8) e desapareceu nos outros 14 (53,8%).

Quanto ao tamanho, o baço permaneceu inalterado em cinco pacientes (casos 1, 3, 5, 10 e 15), aumentou em três (casos 2, 4 e 25) e diminuiu nos demais (69,2%) (Fig. 1).

Em relação às formas clínicas, dos 23 hepatosplênicos tratados, 12 (52%) reverteram à forma hepatointestinal (casos 6, 7, 12, 13, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 24 e 26), sendo que em 6 (casos 6, 16, 18, 20, 24 e 26) o baço tornou-se impalpável. Outros 4 (17,4%) pacientes deixaram de ser hepatosplênicos mas ainda foram considerados como tendo fibrose de Symmers (casos 9, 11, 14 e 23) e somente 7 (30,4%) continuaram sendo hepatosplênicos (casos 1, 2, 4, 8, 15, 21 e 25). Dos que continuaram hepatosplênicos, dois (casos 15 e 21) melhoraram.

Os três pacientes que tinham fígado nodular mas que não foram considerados como hepatosplênicos (casos 3, 5 e 10) permaneceram com a mesma forma clínica da doença.

Embora a média de idade dos pacientes, que após o tratamento, deixaram de ser hepatosplênicos tenha sido superior a dos que continuaram com a mesma forma clínica, a diferença não foi significativa sob o ponto de vista estatístico ao nível de probabilidade de 50%, analisada pelo teste de "t" de Student, para amostras independentes. No entanto, todos os 16 hepatosplênicos, exceto um deles (caso 25) com idade acima de nove anos, obtiveram alguma melhora com o tratamento específico. Em contraste, entre os 7 pacientes com idade inferior a dez anos somente 3 melhoraram.

Em cinco pacientes que não melhoraram após o tratamento e que fizeram um 2º tratamento, dois permaneceram inalterados (casos 1 e 3) e três continuaram piorando (casos 2, 4 e 25), inclusive com o desenvolvimento de hipertensão pulmonar em um (caso 25). Exceto um deles (caso 25), todos tinham idade inferior a nove anos.

Verificamos que o tratamento específico tem repercussão favorável sobre o desenvolvimento somático, caracteres sexuais secundários e menarca nas adolescentes, notados às vezes alguns meses após o uso do medicamento.

DISCUSSÃO

O presente trabalho mostra que, a longo prazo, o tratamento específico da esquistossomose melhora a evolução de 78,3% dos pacientes com formas hepatoesplênicas instaladas há menos de seis anos. Esta melhora foi em grau variável. Pode ser evidenciada pela diminuição do tamanho do baço, que pode ser palpável somente no fim da ins-

Tabela 1 – Idade, sexo, cor e consistência do fígado dos pacientes tratados e com seguimento.

Caso	Idade (anos)	Sexo	Cor	Consistência do fígado	
				antes do tratamento	após tratamento
1	5	F	Pd	flácido	lev. endurecido
2	6	M	Pd	duro	duro
3	7	M	Pd	duro	duro
4	8	F	Pd	lev. endurecido	duro
5	8	M	Pd	duro	lev. endurecido
6	8	F	Pd	duro	flácido
7	8	M	Pd	lev. endurecido	flácido
8	9	F	Pd	lev. endurecido	lev. endurecido
9	9	M	Br	duro	duro
10	9	M	Pd	duro	duro
11	10	F	Pd	duro	lev. endurecido
12	10	M	Br	duro	lev. endurecido
13	10	F	Pd	lev. endurecido	flácido
14	10	M	Br	duro	duro
15	10	F	Br	duro	duro
16	12	F	Pd	duro	flácido
17	12	M	Pd	duro	lev. endurecido
18	12	F	Pd	duro	(impalpável)
19	12	F	Pd	duro	lev. endurecido
20	13	F	Pd	duro	lev. endurecido
21	13	F	Pd	lev. endurecido	(impalpável)
22	14	M	Pd	lev. endurecido	lev. endurecido
23	14	M	Pd	duro	lev. endurecido
24	16	F	Pd	duro	flácido
25	20	M	Pd	duro	lev. endurecido
26	27	M	Pd	duro	(impalpável)

lev. = levemente.

Tabela 2 – Contagem de ovos de *S. mansoni* por grama de fezes antes e após o tratamento específico em relação à idade.

Caso	Idade	Ovos de <i>S. mansoni</i>	
		Antes	Após
1	5	500	100
2	6	100	100
3	7	100	100
8	9	2.200	500
11	10	200	100
15	10	200	100
16	12	100	100
17	12	100	400
18	12	100	100
20	13	100	400
24	16	800	600
25	20	100	100
26	27	600	200
$\bar{X} \pm S$	12,2 ± 6,0	400,0 ± 588,8	223 ± 183,3

Teste de Wilcoxon: P > 0,05

piração profunda, embora o fígado continue nodular, significando a persistência da fibrose de Symmers. Em 52% dos pacientes, a forma clínica hepatoplênica mudou para a hepatintestinal, sendo que houve completa reversão da hepatosplenomegalia, com baço impalpável e ausência de fígado duro e nodular em 26%. Embora não tivéssemos determinado a pressão porta dos pacientes, sabemos que eles tinham hipertensão porta¹¹. Com a reversão da hepatosplenomegalia certamente desaparece a hipertensão, modificando completamente o prognóstico desses doentes. Vale a pena acenar, ainda, a repercussão que o tratamento pode ter sobre o desenvolvimento somático dos pacientes.

Temos a impressão que a resposta favorável de nossos hepatoplênicos foi devida, pelo menos em grande parte, ao fato da hepatosplenomegalia ter menos de seis anos de duração. Outro fator que nos parece haver influenciado na resposta ao tratamento específico foi a idade dos pacientes. De dez anos para cima, exceto em um doente que piorou, houve melhora nos outros 15 tratados. Abaixo dessa idade, dos 7 hepatoplênicos, 2 pioraram e somente 3 melhoraram. Nossos resultados sugerem a possibilidade de que quanto mais cedo, em termos de idade, se instale a hepatosplenomegalia, menor a chance dela se reverter. A repetição do tratamento não modificou a resposta inicial dos hepatoplênicos. A mesma não dependeu também da carga parasitária, avaliada em termos de número de ovos de *S. mansoni* por grama de fezes. E nem de cura da infecção, pois os pacientes continuaram vivendo na área endêmica e se reinfectaram.

Os três pacientes com fibrose de Symmers, diagnosticada pelo fígado nodular, tinham menos de 10 anos de idade. Nenhum deles melhorou com o tratamento. Devido ao pequeno número de pacientes, ficamos sem saber se esta forma não se beneficia realmente com o tratamento.

A razão pela qual alguns hepatoplênicos se beneficiaram com o tratamento pela oxamniquine não está bem clara. Os estudos do tecido conjuntivo porta mostram dois padrões diferentes, sendo um constituído de tecido mais denso e o outro de mais frouxo (R. Borojevic: Patogenia das fibroses hepáticas de esplênicas na esquistossomose humana. Relatório Técnico do Programa Integrado de Doenças Endêmicas do CNPq/FINEP. 1979). Pode-se supor que representem possibilidades diversas de reversibilidade da fibrose.

Experimentalmente já se sabia que as lesões fibróticas da esquistossomose em animais podiam regredir após tratamento específico^{1 3 4 11 13}, devido a reabsorção do colágeno jovem^{2 14}. Quando as lesões fibróticas se encontram em estado avançado, o tratamento específico pode reduzi-las mas não revertê-las completamente^{2 12 14}.

Nossos resultados reforçam a crença de que nos pacientes com hipertensão porta esquistossomótica, pelo menos nos que não tiveram hemorragias digestivas, o tratamento específico deve preceder qualquer indicação cirúrgica.

SUMMARY

*Twenty three patients with a less than six year history of the hepatosplenic form of schistosomiasis were treated with oxamniquine. They remained in the endemic area, were reinfected and re-examined after 2-4 years. Improvement was noted in 78,3% of the patients. The recovery varied from complete reversion of the hepatosplenomegaly (26%) to a reduction of the splenomegaly with or without persistent hepatic nodular lesions. Response to the treatment was not influenced by the number of *S. mansoni* eggs in the feces nor by repetitions of the treatment.*

In schistosomiasis with portal hypertension, at least in the absence of digestive hemorrhages, specific treatment must precede any recommended surgery.

Key words: Schistosomiasis. Oxamniquine. Treatment. Reversion of hepatosplenomegaly.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Andrade ZA, Azevedo PB. Evolution of schistosomal hepatic vascular lesions after specific chemotherapy. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 30:1223-1227, 1981.
2. Cameron GR, Bhattacharyya KK. Portal hypertension in experimental schistosomiasis. Journal of Pathology and Bacteriology 89:1-12, 1965.
3. Cameron R, Ganguly NC. An experimental study of pathogenesis and reversibility of schistosomal hepatic fibrosis. Journal of Pathology and Bacteriology 87:217-237, 1964.
4. Cheever AW, Dewitt WB, Warren KS. Repeated infection and treatment of mice with *Schistosoma mansoni*: functional, anatomic and immunologic observations. American Journal of Medicine and Hygiene 14:239-253, 1965.

5. Jordan P. Chemotherapy of schistosomiasis. Bulletin New York Academy of Medicine 44:245-258, 1968.
6. Katz N, Brener Z. Evolução clínica de 112 casos de esquistossomose mansoni observados após 10 anos de permanência em focos endêmicos de Minas Gerais. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo 8:139-142, 1966.
7. Kloetzel K. A suggestion for prevention of severe clinical forms of schistosomiasis mansoni. Bulletin of the World Health Organization 37:686-687, 1967.
8. Kloetzel K. Sobre a conveniência da quimioterapia da esquistossomose em população em contínuo contato com os focos. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo 5:106-110, 1963.
9. Prata A. Caracterização da forma hepato-esplênica da esquistossomose. In Prata A & Aboim E. Simpósio sobre Esquistossomose 2^o, Salvador, Bahia, Ministério da Marinha/Universidade Federal da Bahia, Clínica de Doenças Tropicais e Infecciosas, p. 179, 1970.
10. Prata A, Andrade Z. Fibrose hepática de Symmers sem esplenomegalia. O Hospital 63:617-623, 1963.
11. Prata A, Bina JC. Development of the hepatosplenic form of schistosomiasis. Gazeta Médica da Bahia 68:49-60, 1968.
12. Sadun EH, Lichtenberg F, Cheever AW, Bueding EE, Anderson JS. Effects of chemotherapy on the evolution of Schistosomiasis japonica in chimpanzees. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 23:639-661, 1974.
13. Warren KS. The influence of treatment on the development and course of murine hepatosplenic schistosomiasis mansoni. Transactions Royal Society Tropical Medicine and Hygiene 56:510-519, 1964.
14. Warren KS, Kleine L. Chronic murine hepatosplenic schistosomiasis relative irreversibility after treatment. Transactions Royal Society Tropical Medicine and Hygiene 63:333-337, 1969.