

Leonardo Campos de Queiroz

**EFICÁCIA DO PRAZIQUANTEL NO TRATAMENTO DA
ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA: COMPARAÇÃO DAS
DOSAGENS POR VIA ORAL DE 50 mg/kg *VERSUS* 80 mg/kg DE
PESO CORPORAL**

Belo Horizonte

2005

Leonardo Campos de Queiroz

**EFICÁCIA DO PRAZIQUANTEL NO TRATAMENTO DA
ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA: COMPARAÇÃO DAS
DOSAGENS POR VIA ORAL DE 50 mg/kg *VERSUS* 80 mg/kg DE
PESO CORPORAL**

**Dissertação apresentada ao Programa de pós
graduação em Ciências da Saúde: Infectologia
e Medicina Tropical como requisito parcial à
obtenção do grau de Mestre em Medicina.**

Orientador: José Roberto Lambertucci

Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte

2005

Q2e Queiroz, Leonardo Campos de
Eficácia do Praziquantel no Tratamento da Esquistossomose Mansônica: Comparação das Dosagens Por Via Oral de 50 mg/kg *Versus* 80 mg/kg de Peso Corporal. / Leonardo Campos de Queiroz. – 2005.
105 f.

Orientador: José Roberto Lambertucci

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais.
Faculdade de Medicina.

1. Esquistossomose Mansônica – terapia. 2. Esquistossomose Mansônica – ultra-sonografia. 3. Praziquantel – uso terapêutico. 4. Ensaio clínico. 5. Morbidade. I. Lambertucci, José Roberto. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WC 810
CDU: 616.91

**A MEUS PAIS, EXEMPLOS DE DEDICAÇÃO
E AMOR**

**A ANA CRISTINA, CÚMPLICE E
INCENTIVADORA DE TODAS AS MINHAS
CONQUISTAS**

AGRADECIMENTOS

Ao Professor José Roberto Lambertucci, por incentivar com tanta dedicação e carinho a realização deste trabalho, tornando muito menos árdua esta caminhada.

Ao Professor Carlos Maurício Figueiredo Antunes pela inestimável contribuição no planejamento, análise e execução deste trabalho.

Ao professor José Carlos Serufo e seu entusiasmo e presteza na solução dos problemas.

À Dra. Leticia Martins Azeredo, companheira de jornada e conselheira.

À Dra. Sandra Drummond e à FUNASA, peças fundamentais para o transcurso das atividades.

Aos acadêmicos de medicina que participaram deste projeto em especial às bolsistas Thais Sanai e Araby Zaryff Morais Kansaon, cuja contribuição foi fundamental para a conclusão deste trabalho.

À GE Ultrasound pela colaboração em nos ceder os equipamentos de ultra-som necessários à realização dos exames ultra-sonográficos.

À CAPES pelo financiamento parcial do trabalho e bolsa de estudo.

À FUNED pelo fornecimento da medicação e do placebo para a realização do tratamento.

Aos funcionários da Secretaria de Saúde do Município de Governador Valadares pela ajuda na execução do trabalho.

À Escola Estadual Presidente Kennedy e seus funcionários pela solicitude em ceder o espaço para a realização deste trabalho.

À grande amiga Ivie Braga de Paula, que compartilhou as alegrias e dificuldades desta jornada, sempre com otimismo.

Aos meus irmãos Glauro e Odilon, incentivadores na medicina e exemplo de profissionais, grandes amigos nas horas difíceis.

Em especial à minha esposa Ana Cristina, pela paciência e companheirismo durante este trabalho.

RESUMO

A eficácia do praziquantel no tratamento da esquistossomose - cerca de 70% - tem sido considerada insatisfatória pelos serviços de saúde pública de vários países. Para avaliar a eficácia de doses elevadas de praziquantel em pacientes com esquistossomose mansônica crônica realizou-se estudo aleatorizado, triplo mascarado, usando praziquantel em duas dosagens diferentes. Os 288 pacientes que eliminavam ovos de *S. mansoni* nas fezes, de uma comunidade de Governador Valadares (MG), com prevalência de 22,5%, selecionados para o estudo, foram alocados aleatoriamente em dois grupos: i) 145 (Grupo 1) receberam o praziquantel por via oral na dose de 80 mg/kg de peso, fracionado em duas tomadas iguais com intervalo de uma hora; ii) 143 (Grupo 2) receberam o praziquantel por via oral na dose única de 50 mg/kg de peso - e, para manter o estudo mascarado, uma hora depois, o placebo. Os pacientes submeteram-se, antes do tratamento, ao exame clínico e ao ultra-som do abdome. O controle de cura foi realizado 30, 90 e 180 dias após o tratamento através da realização de dois exames de fezes, por indivíduo, em cada ocasião. As taxas de cura encontradas foram de 89,7% no Grupo 1 e de 83,9% no Grupo 2. Os grupos eram comparáveis em todos os aspectos observados, não sendo necessários ajustamentos para a realização da análise estatística. Os dois esquemas terapêuticos não apresentaram diferença de eficácia no presente estudo. Os efeitos adversos foram semelhantes àqueles já descritos na literatura, mas, foram mais freqüentes nos pacientes tratados com a dose de 80 mg/kg de peso, quando estes efeitos foram avaliados 48 horas após o tratamento. A morbidade relacionada à doença revelou-se baixa, sendo encontrados poucos casos com discreta fibrose periportal e esplenomegalia. Concluiu-se que os dois esquemas

terapêuticos possuem eficácia semelhante. Observou-se maior frequência de efeitos adversos com a dosagem de 80 mg/kg de peso corporal.

ABSTRACT

The efficacy of oral praziquantel in the treatment of schistosomes - around 70% - has been considered low by most public health institutions in different countries. To evaluate the efficacy of higher doses of praziquantel in the treatment of chronic schistosomiasis mansoni a randomized, triple masked study, using praziquantel in two different doses was set up. 288 patients with eggs of *S. mansoni* in the stools, from a community in Governador Valadares (MG), with a prevalence for schistosomiasis of 22.5%, were randomized in two distinct groups; i) 145 (Group 1) received 80 mg/kg, body weight of oral praziquantel divided in two equal doses given with one hour interval; ii) 143 (Group 2) received 50 mg/kg, body weight of oral praziquantel - and to keep the study masked, they were given a dose of placebo one hour later. Before treatment all patients were subjected to clinical and ultrasonographic examination. The cure assessment was performed by repeating two stool examinations at 30, 90 and 180 days after treatment. The cure rates were of 89,7% for group 1 and 83,9% for group 2. As the study groups were comparable, adjustments were not needed before statistical analysis. The adverse events were as frequent and of the same sort of those already described in the literature; nevertheless, they were more frequent in Group 1 patients, when the adverse events were investigated 48 hours after treatment. The morbidity of schistosomiasis, evaluated by clinical and ultrasonographic examination, was low with a few cases of light periportal fibrosis and splenomegaly. In summary, there was no difference in the efficacy of both therapeutic doses of praziquantel assayed herein. It was observed higher frequency of adverse effects in the group treated with higher dose (80 mg/kg/body weight).

Lista de Gráficos e Figuras

Figura 1 – Mapa da região de Governador Valadares

Figura 2 – Cortes ultra-sonográficos empregados na avaliação abdominal

Figura 3 – Padrões de acometimento do fígado na esquistossomose mansônica ao ultra-som

Gráfico 1 – Curva de sobrevivência para os grupos de tratamento 1 e 2

Gráfico 2 – Curva de sobrevivência dos pacientes sem tratamento prévio para esquistossomose para os grupos de tratamento 1 e 2

Gráfico 3 – Curva de sobrevivência dos pacientes com tratamento prévio para esquistossomose para os grupos de tratamento 1 e 2

Gráfico 4 – Efeitos adversos observados até duas horas após o tratamento, distribuído por cada grupo de tratamento

Gráfico 5 – Efeitos adversos observados 48 horas após o tratamento, distribuídos por cada grupo de tratamento

LISTA DE TABELAS

- 1 -** Distribuição dos pacientes em cada grupo de tratamento – Grupo 1 - 80mg/kg de peso, Grupo 2 - 50 mg/kg de peso
- 2 -** Médias de idade dos pacientes, divididos por grupo de tratamento – Grupo 1 - 80mg/kg de peso, Grupo 2 - 50 mg/kg de peso
- 3 -** Distribuição dos pacientes por sexo, distribuídos por grupo de tratamento – Grupo 1 - 80mg/kg de peso, Grupo 2 - 50 mg/kg de peso
- 4 -** Distribuição dos pacientes por estado civil, divididos por grupo de tratamento – Grupo 1 - 80mg/kg de peso, Grupo 2 - 50 mg/kg de peso
- 5 -** Distribuição dos pacientes por cor da pele, divididos por grupo de tratamento – Grupo 1 - 80mg/kg de peso, Grupo 2 - 50 mg/kg de peso
- 6 -** Média de tempo de escolaridade, em anos, dos pacientes, distribuída por grupo de tratamento – Grupo 1 - 80mg/kg de peso, Grupo 2 - 50 mg/kg de peso
- 7 -** Médias do peso e da altura dos pacientes, medidos em Kilogramas e centímetros, distribuídas por grupo de tratamento – Grupo 1 - 80mg/kg de peso, Grupo 2 - 50 mg/kg de peso
- 8 -** Médias das pressões arteriais (PA) sistólica e diastólica, em mmHg, observadas em cada grupo de tratamento – Grupo 1 - 80mg/kg de peso, Grupo 2 - 50 mg/kg de peso
- 9 -** Médias da frequência cardíaca, em batimentos por minuto, distribuídas por grupo de tratamento – Grupo 1 - 80mg/kg de peso, Grupo 2 - 50 mg/kg de peso
- 10 -** Correlação entre fígado e baço palpáveis ao exame físico abdominal

- 11 -** Médias das dimensões, em milímetros, dos lobos direito e esquerdo do fígado, medidas pelo ultra-som, distribuídas por grupo de tratamento – Grupo 1 - 80mg/kg de peso, Grupo 2 - 50 mg/kg de peso
- 12 -** Médias das medidas do eixo longitudinal do baço em milímetros distribuídas por grupo de tratamento – Grupo 1 - 80mg/kg de peso, Grupo 2 - 50 mg/kg de peso
- 13 -** Médias dos diâmetros portais, medidas pelo ultra-som, em milímetros, distribuídas por grupo de tratamento – Grupo 1 - 80mg/kg de peso, Grupo 2 - 50 mg/kg de peso
- 14 -** Médias dos diâmetros das veias esplênica e mesentérica superior, medidas pelo ultra-som, em milímetros, distribuídas por grupo de tratamento – Grupo 1 - 80mg/kg de peso, Grupo 2 - 50 mg/kg de peso
- 15 -** Classificação do espessamento periportal segundo os padrões ultrasonográficos do SECOND INTERNATIONAL WORKSHOP
- 16 -** Médias da espessura da parede da vesícula biliar medidas pelo ultra-som em milímetros, distribuídas por grupo de tratamento – Grupo 1 - 80mg/kg de peso, Grupo 2 - 50 mg/kg de peso
- 17 -** Médias da espessura da parede portal, medidas no hilo hepático pelo ultra-som, em milímetros, distribuídas por grupo de tratamento – Grupo 1 - 80mg/kg de peso, Grupo 2 - 50 mg/kg de peso
- 18 -** Médias da espessura do ramo portal de segunda ordem, medidas pelo ultra-som em milímetros, distribuídas por grupo de tratamento – Grupo 1 - 80mg/kg de peso, Grupo 2 - 50 mg/kg de peso
- 19 -** Correlação entre a palpação do fígado ao exame físico e aumento do órgão, detectado pelo ultra-som segundo critérios de PINTO-SILVA

- 20** - Correlação entre a palpação do baço e aumento do órgão ao ultra-som, segundo critérios de PINTO-SILVA
- 21** - Número de exames de controle realizados pelos pacientes após o tratamento
- 22** - Número de pacientes presentes e faltosos nos exames de controle pós-tratamento distribuídos por grupo de tratamento – Grupo 1 - 80mg/kg de peso, Grupo 2 - 50 mg/kg de peso
- 23** - Proporção de negatificação dos exames de fezes distribuídos por grupo de tratamento – Grupo 1 - 80mg/kg de peso, Grupo 2 - 50 mg/kg de peso
- 24** - Percentual de cura observado em cada grupo de tratamento estratificado pelo número de exames de controle após o tratamento – Grupo 1 - 80mg/kg de peso, Grupo 2 - 50 mg/kg de peso
- 25** - Contagem média de ovos por grama de fezes antes e após o tratamento dos pacientes, distribuídos por grupo de tratamento – Grupo 1 - 80mg/kg de peso, Grupo 2 - 50 mg/kg de peso
- 26** - Efeitos adversos, ordenados em ordem alfabética, observados até duas horas após o tratamento, distribuídos por grupo de tratamento – Grupo 1 - 80mg/kg de peso, Grupo 2 - 50 mg/kg de peso
- 27** - Efeitos adversos, ordenados em ordem alfabética, observados 48 horas após o tratamento, distribuídos por grupo de tratamento – Grupo 1 - 80mg/kg de peso, Grupo 2 - 50 mg/kg de peso

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	2
2. REVISÃO DA LITERATURA	5
2.1. Praziquantel	6
2.2 Avaliação da morbidade na esquistossomose pelo exame clínico e ultra-sonográfico	9
2.3 Tratamento e controle da esquistossomose	13
3 OBJETIVOS	21
3.1. Geral	22
3.2. Específicos	22
4. PACIENTES E MÉTODOS	23
4.1. Desenho do estudo e considerações éticas	24
4.2. Pacientes	24
4.2.1. Tamanho e composição da amostra	24
4.2.2. Alocação aleatória dos pacientes	26
4.3. Exame Clínico	27
4.4. Ultra-sonografia	28
4.5. Exames de fezes	29
4.6. Administração do Praziquantel	32
4.7 Avaliação dos efeitos adversos	32
4.8. Análise estatística	33
5. RESULTADOS	35
5.1. Caracterização amostral	36
5.2. Dados antropométricos	40
5.3. Achados clínicos	41
5.3.1. Sinais vitais	41
5.3.2. Palpação abdominal	42
5.4. Ultra-sonografia hepatoesplênica	43
5.4.1. Organometria	44

5.4.2. Avaliação do espessamento ecogênico periportal e perivesicular	47
5.4.2.1. Avaliação subjetiva	47
5.4.2.2. Avaliação objetiva	49
5.4.3. Vasos colaterais	51
5.4.4. Outros achados	51
5.4.5. Correlação entre os achados clínicos e ultra-sonográficos com relação ao aumento do fígado e do baço	52
5.5. Tratamento	53
5.5.1. Eficácia do tratamento	53
5.5.2. Efeitos adversos	60
6. Discussão	65
7. Conclusão	75
8. Referências bibliográficas	77

1. INTRODUÇÃO

A esquistossomose é uma doença infecciosa muito antiga, havendo relatos de ovos de *Schistosoma* recuperados em múmias chinesas e egípcias com alguns milhares de anos (Sturrock, R. F., 2001). Sua prevalência mundial é alta, principalmente nos continentes africano, além do sul da Ásia e América do Sul (OMS).

No Brasil a infecção por *Schistosoma mansoni* é bastante prevalente sendo sua prevalência estimada, baseando-se no resultado de exames parasitológicos de fezes realizados pela Fundação Nacional de Saúde - FUNASA nos anos de 1996 e 1997 e os dados de população de 18 estados da federação no levantamento do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE, em 7,1 milhões de portadores de esquistossomose mansônica em 1996 e em 6,3 milhões em 1997.

Segundo dados do Ministério da Saúde, Minas Gerais é o estado com a maior área endêmica do país. A esquistossomose ocorre em 523 municípios. Sua prevalência, em 2003 foi de 7,1%. A média anual de internação por esquistossomose, no período de 1999-2003, foi de 229, com taxa de 1,85/10 mil internações. O número médio de óbitos, no período de 1998-2002, foi de 45,2 por ano, com taxa de mortalidade de 0,25/100 mil habitantes. Tais números mostram que a esquistossomose continua a ser importante endemia parasitária, justificando uma busca contínua de medidas para o seu controle no Brasil (Brasil. Ministério da Saúde. Sistema Nacional de Vigilância em Saúde, 2005).

Seu controle vem se baseando principalmente na realização de inquéritos coproscópicos e no tratamento de portadores e, em menor escala, nas ações de saneamento, no tratamento de criadouros e na educação em saúde (Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde, 2004).

O Praziquantel, anti-helmíntico de largo espectro, tornou-se o medicamento de escolha para tratamento da esquistossomose mansoni no Brasil, sendo utilizado em larga escala no tratamento populacional realizado por agentes de saúde da FUNASA em áreas endêmicas para a doença. Tal escolha vem da redução do preço médio da medicação, evidências de resistência evidenciada em estudos prévios com a oxamniquina (droga adotada como padrão anteriormente) e boa tolerabilidade do medicamento (Doenhoff et al., 2002).

Na esquistossomose mansônica humana, doses orais variando de 40 a 60 mg/kg de peso tem mostrado percentual de cura de 60 a 80% (Prata et al., 1982; Cunha et al., 1987), com poucos efeitos colaterais. Alguns estudos, utilizando a biópsia retal no controle de cura, sugerem que a eficácia do tratamento em doses de até 60 mg/kg peso apresenta índice de cura inferior a 60% (Cunha et al., 2003). Os indivíduos não curados (cerca de 20 a 30%) poderiam manter a transmissão da infecção em populações tratadas.

A melhoria nas taxas de cura da doença é de grande importância uma vez que a cura da infecção diminui a morbidade relacionada à doença, com redução do

número de formas graves além de reduzir o ciclo de reinfecção dentro de uma comunidade (Lambertucci et al., 2000).

A avaliação da morbidade relacionada à infecção através da avaliação das formas clínicas (crônicas – intestinal ou hepatoesplênica), alterações ultra-sonográficas e o número de ovos por grama de fezes, previamente ao tratamento, além de definir a situação de saúde atual da população em estudo, pode revelar respostas diferentes ao tratamento entre determinados grupos de pacientes, além de permitir um possível acompanhamento da situação do indivíduo após o tratamento.

O presente estudo procura definir a eficácia do praziquantel em doses superiores às testadas até o momento, sem promover aumento significativo dos efeitos adversos. O fracionamento da dose a ser testada visa uma possível redução dos efeitos adversos uma vez que a meia vida do praziquantel é curta, de cerca de 1 a 3 horas (Cioli; Pica-Mattoccia, 2003), com aumento da eficácia do tratamento. O intervalo de uma hora foi estabelecido para facilitar a administração do mesmo no campo por agentes de saúde.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Praziquantel

O praziquantel é um anti-helmíntico de largo espectro com ação contra todas as espécies de *Schistosoma* e ainda contra outras infecções como a clonorquíase, a paragonimíase, a opistorquíase, a cisticercose entre outros cestódeos e trematódeos. Sua fórmula química é 2-ciclohexilcarbonil-hexahidro-4H-pirazino-isoquinolina-4-1, e foi sintetizado pela primeira vez no ano de 1972 por Senbert e colaboradores (King; Mahmoud, 1989).

Possui a forma cristalina de um pó branco de sabor amargo e odor característico, sendo insolúvel em água e solúvel em solventes orgânicos. É comercializado em sua forma racêmica, com metade de cada um dos isômeros “dextro” e “levo”, sendo a forma “dextro” a que possui efeito ativo. Embora apenas a forma “dextro” tenha atividade biológica, ambos os isômeros possuem a mesma toxicidade, havendo, portanto, aumento dos efeitos adversos relacionados à droga por conta da presença do isômero não ativo, porém tóxico (Cioli; Pica-Mattoccia, 2003).

O exato mecanismo de ação da droga não foi bem estabelecido. Sua interação com os vermes, observada em estudos “in vivo” e “in vitro”, provoca rápido dano tegumentar e paralisia muscular espástica provavelmente pela alteração do metabolismo do cálcio, com posterior morte e eliminação dos vermes (King; Mahmoud, 1989; Dayan, 2003).

Além dos danos diretos ao parasito observados, parece ser necessária uma resposta imunológica adequada do hospedeiro para que haja a completa eliminação do verme. O dano tegumentar parece limitar o efeito de “disfarce imunológico” usado pelo verme, levando a ativação da resposta imune celular do hospedeiro e também a destruição do verme (King; Mahmoud, 1989).

A farmacocinética e biodisponibilidade do praziquantel foi estudada por vários autores. Mandour et al. (1990) estudaram a farmacocinética do praziquantel em 6 voluntários sadios e em 9 voluntários infectados pelo *Schistosoma mansoni*, em doses de 40 mg/kg de peso e apresentações diferentes após jejum noturno e após alimentação. Nos pacientes sadios, após a administração, foi observada meia vida que variou de 6,3 horas a 8,9 horas em jejum. Neste mesmo grupo, após refeição a meia vida variou de 2,3 horas a 2,5 horas, com pico de concentração plasmática alcançado de 2 a 2,7 horas. Nos pacientes infectados pelo *Schistosoma mansoni*, a meia vida da droga foi elevada para cerca de 11,9 horas, com pico de concentração plasmática de 2,6 horas.

Buhring et al. (1978) encontraram em pacientes saudáveis valores de meia vida que variavam de 1,18 a 1,7 horas com picos de concentração plasmática variando de 1,88 a 2,75 horas após a administração da medicação.

Castro et al. (2000) avaliaram a biodisponibilidade do praziquantel em 9 pacientes divididos em três grupos com três participantes cada, cada um dos voluntários recebendo uma dose de 1800 mg de praziquantel, sendo que no primeiro grupo os pacientes estavam em jejum por 10 horas, no segundo grupo a droga foi

administrada após uma refeição rica em carboidratos e no terceiro grupo foi administrada após uma refeição rica em gorduras. A meia vida plasmática variou de 2,03 horas no primeiro grupo, 1,72 horas no segundo grupo e 1,66 horas no terceiro grupo, sem diferença estatística entre eles. Os maiores picos de concentração plasmática foram obtidos nos pacientes que receberam a dieta rica em carboidratos, sendo a diferença significativa neste quesito.

Jung et al. (1997), pesquisaram a administração isolada de praziquantel e em associação com cimetidina para o tratamento da neurocisticercose, em um esquema de tratamento com dose fracionada em três administrações de 25 mg/kg de peso com intervalos de 2 horas entre as administrações. Não foi observada diferença na meia vida (cerca de 2 horas) ou na duração das concentrações plasmáticas eficazes entre os dois esquemas (cerca de 12 horas), porém o pico de concentração plasmática foi duas vezes maior quando o praziquantel foi administrado conjuntamente à cimetidina. Quando comparado ao esquema de administração única de dose de 50 mg/kg de peso, foi observada diferença na duração das concentrações plasmáticas eficazes, sendo a mesma de cerca de menos de 2 horas para o esquema de administração única contra 12 horas no esquema de administração fracionada. Os autores concluíram que a administração fracionada produz picos maiores e concentrações mais duradouras quando comparada à administração em dose única, chegando a um aumento na duração de concentrações plasmáticas eficazes de até 4 vezes.

2.2. Avaliação da morbidade na esquistossomose pelo exame clínico e ultrasonográfico

A morbidade relacionada à esquistossomose foi, até a década de 70 e 80, avaliada baseando-se no exame clínico e evidências de complicações. Com o advento da ultra-sonografia, foi possível melhor avaliação da morbidade relacionada à doença, com visibilização direta do espessamento periportal (representativo de fibrose) e suas conseqüências em níveis populacionais.

Cerri (1984) avaliou a utilidade do ultra-som estudando 103 pacientes com o diagnóstico estabelecido de esquistossomose mansônica, forma hepatoesplênica, observando as alterações relacionadas à doença e comparando com os achados anátomopatológicos e com indivíduos normais. Foram observados espessamento ecogênico periportal, e perivesicular, aumento do lobo esquerdo e redução do lobo direito do fígado, aumento médio do calibre dos vasos do sistema porta quando comparados com controles, esplenomegalia, além de vasos colaterais, todos estes achados em concordância com as alterações já descritas na anatomia patológica da esquistossomose. O autor concluiu que o ultra-som é um bom método não invasivo para a avaliação da morbidade relacionada à esquistossomose.

Pinto-Silva (1992) examinou 137 pacientes divididos em dois grupos, um com a forma hepatoesplênica da esquistossomose (66 pacientes) e um grupo controle de pacientes sem infecção pelo *S. mansoni* (71 pacientes). Os achados observados relacionados à esquistossomose foram semelhantes aos encontrados em estudos anteriores, como espessamento periportal, perivesicular, aumento do lobo esquerdo

do fígado, aumento dos vasos do trato portal e esplenomegalia. Alguns dos achados foram mensurados e comparados entre os dois grupos no intuito de se estabelecer níveis de corte para algumas medidas realizadas. Os valores de corte encontrados foram 9 mm para espessura da parede da veia porta no hilo hepático, 5 mm para a espessura da parede da vesícula biliar; o calibre da veia porta foi considerado normal quando menor ou igual a 12 mm e 9 mm para as veias esplênica e mesentérica superior. Foram ainda descritos à ecografia 8 tipos de colaterais porto-sistêmicas sendo que na maioria dos pacientes se observavam 2 ou 3. As colaterais mais freqüentemente encontradas foram a veia gástrica esquerda, veias gástricas curtas e veia parumbilical.

Gerspacher-Lara et al. (1998) compararam a palpação esplênica e a ultra-sonografia no intuito de avaliar a morbidade secundária à esquistossomose, uma vez que a palpação esplênica era indicativo de esplenomegalia e, por conseqüência, evidência da forma hepatoesplênica da doença. Os achados indicaram que a palpação, comparada ao padrão ouro que foi considerado a medida do eixo longitudinal do baço medido ao ultra-som, possui, quando observada a presença de baço palpável sob o rebordo costal, uma sensibilidade de 72,2%, especificidade de 90,5%, valor preditivo positivo de 35,1% e valor preditivo negativo de 97,8%. Quando usado o critério de palpação a 4 cm do rebordo costal estes valores são de 27,8%, 98%, 50% e 95%, respectivamente, o que fez com que os autores concluíssem que a palpação esplênica é um método falho na avaliação das formas de apresentação da doença, pois vários fatores estão envolvidos e podem interferir com o resultado da palpação.

Martins et al. (1998) estudaram a morbidade relacionada à esquistossomose em 138 pacientes em uma área endêmica para esquistossomose, onde a prevalência da doença era de 89,1%, e encontraram ao exame físico 12,2% dos indivíduos com baço palpável e 18,2% apresentando fibrose periportal ao ultra-som. Dos 16 pacientes com baço palpável, apenas 4 mostravam fibrose ao ultra-som, e portanto a causa da esplenomegalia deveria ser reavaliada nos demais 8 pacientes, podendo não estar relacionada à esquistossomose. O acompanhamento após o tratamento dos pacientes com esplenomegalia pode trazer evidências de que esta poderia ser secundária à infecção pelo *S. mansoni*.

Lambertucci et al. (2001) propuseram uma classificação clínica e ultra-sonográfica das formas da esquistossomose. Foram examinados 741 pacientes através de palpação abdominal e ultra-sonografia hepatoesplênica e observados 4 grupos distintos de pacientes: pacientes com fibrose periportal intensa e baço palpável; pacientes com fibrose periportal leve e moderada com baço palpável; pacientes com fibrose periportal, sinais de hipertensão portal sem esplenomegalia; e pacientes com fígado normal, e esplenomegalia. Com estes resultados foi proposta nova classificação e estudos futuros com intuito de avaliar sua aplicação e reprodutibilidade.

Richter et al. (2001) no relatório do segundo simpósio satélite sobre ultra-sonografia na esquistossomose avaliaram a experiência do uso do protocolo de Niamey-Belo Horizonte (Niamey Working Group 2000) e concluíram que estudos mais abrangentes devem ser conduzidos para a determinação da reprodutibilidade do método e enfatizam que além do seguimento correto das diretrizes, um treinamento

adequado dos examinadores, tanto dos clínicos quanto dos ultra-sonografistas, deve ser instituído para melhorar a aplicação do método na avaliação da morbidade relacionada à esquistossomose. Sugerem também que estudos clínicos devem se basear nos achados ultra-sonográficos e clínicos uma vez que os achados clínicos isoladamente não são bons para a avaliação da morbidade da doença.

Machado et al. (2002) descreveram os achados ultra-sonográficos relacionados à esquistossomose hepatoesplênica e consideraram o método ultra-sonográfico como superior ao exame clínico isolado, na avaliação das formas clínicas da doença. Os achados observados foram aqueles relacionados à fibrose de Symmers, que se traduz ao ultra-som como espessamento ecogênico periportal, perivesicular, e da cápsula hepática. Outros achados observados foram o aumento do lobo esquerdo do fígado, redução do lobo direito, sinais de congestão portal com formação de vasos colaterais e a esplenomegalia. O método presta-se também para a avaliação pós-tratamento com graus variáveis de regressão da fibrose. Os autores recomendam cautela com os casos leves onde o limite entre o normal e o alterado é pouco nítido.

Magalhães et al. (2005) avaliaram 223 pacientes em uma área de baixa morbidade para esquistossomose e nove pacientes internados com exames de fezes, ultra-sonográfico e clínico sendo estes pacientes divididos em 4 grupos sendo G1 - 63 pacientes com exame de fezes negativo para esquistossomose; G2 - 141 indivíduos com ovos de *S. mansoni* nas fezes e ausência de espessamento periportal; G3 - 19 pacientes com exames de fezes positivo e espessamento periportal entre 3 e 6 mm; e G4 - 9 pacientes com ovos nas fezes e espessamento periportal maior que 6 mm.

Foi observada redução do espessamento periportal dos pacientes tratados e reavaliados 12 meses depois. Comparando os grupos entre si e com os achados de exame físico, foi observado que o lobo esquerdo do fígado era maior nos grupos 4 e 3 que nos grupos 1 e 2. O tamanho do baço foi maior no grupo 4 em relação ao grupo 3 e que nos grupos 1 e 2 respectivamente.

2.3. Tratamento e controle da esquistossomose

Vários esquemas terapêuticos com diferentes drogas já foram testados no intuito de tratar a infecção por *S. mansoni*, recentemente, o praziquantel tem sido usado como medicamento de escolha, em doses e regimes de administração diversos.

Segundo Prata et al. (1982), os primeiros estudos no Brasil foram conduzidos por Katz et al. em 1979. Em seu estudo Prata et al. (1982) avaliaram a eficácia do praziquantel em três diferentes regimes de administração em 135 pacientes infectados pelo *S. mansoni*, divididos em três grupos de acordo com a quantidade de ovos nas fezes. Cada grupo foi então novamente dividido em outros três sendo administrado o praziquantel em uma dose por via oral de 30 mg/kg de peso, uma dose por via oral de 40 mg/kg de peso e duas doses por via oral de 25 mg/kg de peso com intervalo de 6 horas entre as administrações. A eficácia foi avaliada utilizando-se exames de fezes (5 amostras por paciente em média), e foi de 53,3% para todos os indivíduos. Nos pacientes tratados com o primeiro esquema o percentual de cura foi de 33,3%, com o segundo foi de 57,8% e com o terceiro foi de 68,9%. Não houve diferença significativa entre o segundo e terceiro esquemas de tratamento. Os efeitos adversos relatados com maior frequência foram: dor

abdominal, astenia, diarreia, tontura, cefaléia, hipertermia, dispepsia, prurido e rajas de sangue nas fezes. Alguns dos sintomas foram mais freqüentes após 24 horas da administração do medicamento.

Katz e Rocha (1982) compararam a eficácia do praziquantel em dose de 65 mg/kg de peso por via oral a um grupo controle tratado com oxamniquina, na dose de 20 mg/kg de peso também por via oral. Foram alocados 60 pacientes em cada grupo e observada eficácia de 76,1% para o grupo tratado com praziquantel contra 65,3% para o grupo tratado com oxamniquina avaliada em três exames de fezes 30, 90 e 180 dias após o tratamento. Os efeitos adversos foram observados nos 3 dias após o tratamento, sendo observados em 75% dos pacientes tratados com praziquantel e em 80% dos pacientes tratados com oxamniquina, sendo os mais freqüentes para ambos os grupos: dor abdominal, tonturas, cefaléia, sonolência, diarreia, vômitos, náuseas, gosto amargo, astenia, anorexia e urticária.

Coutinho et al. (1984) trataram 94 pacientes com a forma hepatoesplênica da esquistossomose, em dois esquemas terapêuticos: uma dose de 30 mg/kg de peso por via oral versus duas doses de 25 mg/kg de peso por via oral, com 4 horas de intervalo entre as mesmas. As taxas de cura obtidas, após três períodos de controle, foram de 76,7% no grupo que recebeu a dose de 30 mg/kg de peso e de 84,4% no grupo que recebeu duas doses de 25 mg/kg de peso. Os efeitos adversos mais comuns foram dor abdominal, diarreia, náusea e febre, principalmente naqueles com carga parasitária pré-tratamento elevada. Exames foram conduzidos para se avaliar a toxicidade da droga no fígado, rins, cérebro, coração e medula óssea, com

resultados quase sempre negativos. Nos pacientes não curados foi observada redução significativa na contagem de ovos após o tratamento.

Cunha et al. (1987) testaram quatro diferentes esquemas terapêuticos com praziquantel em 80 voluntários, distribuídos aleatoriamente em 4 grupos, que receberam os seguintes esquemas: 60 mg/kg de peso em uma dose por via oral; 60 mg/kg de peso em 2 doses por via oral em dias consecutivos; 60 mg/kg de peso em 3 doses por via oral em dias consecutivos; e 30 mg/kg de peso em 6 doses por via oral em dias consecutivos. A cura parasitológica foi avaliada mediante a realização de exames de fezes 30, 60, 120 e 180 dias após o tratamento. As taxas de cura observadas foram de respectivamente: 25%; 60%; 89,5% e 90%; não foi observada diferença entre os dois últimos esquemas. Os efeitos adversos observados estavam presentes, respectivamente em 40%, 65%, 75% e 35% dos indivíduos, sendo mais bem tolerado portanto no esquema de 6 dias. Os efeitos adversos relatados com maior frequência foram: tonturas, náuseas, mal estar, queimação retroesternal, cefaléia, sonolência, dor abdominal, vômitos, urticária, febre e anorexia. Os autores concluíram que os dois últimos esquemas são os mais eficazes, devendo ser considerada a facilidade de administração no primeiro e a melhor tolerabilidade no segundo.

Saconato e Atallah (2000), em uma revisão de vários estudos sobre o uso do praziquantel e da oxaminiquina no tratamento da esquistossomose, questionaram a metodologia dos estudos analisados, no entanto, concluíram que a oxaminiquina e o praziquantel possuem eficácia semelhante no tratamento da esquistossomose,

sendo o praziquantel mais seguro devido à observação de dois casos de crises convulsivas com o uso da oxamniquina, o que não foi observado com o praziquantel.

Doenhoff et al. (2002) realizaram uma revisão da literatura para investigar possível resistência do *S. mansoni* ao praziquantel. Os autores supuseram que, por ser hoje usado em larga escala, e por ser basicamente a única droga utilizada nos dias de hoje, a resistência ou tolerância à droga se desenvolveria rapidamente. Em compilação de alguns estudos de campo no Egito e Senegal mostraram que os percentuais de cura, mesmo com elevação da dosagem da droga de 40 mg/kg de peso, para 60 mg/kg de peso, estavam caindo, ficando entre 18 e 36% em estudo Senegalês. Linhagens de vermes isolados de indivíduos não curados foram inoculadas em ratos, e após alguns anos não sendo expostos ao praziquantel, continuaram menos susceptíveis à ação da droga, segundo estudos conduzidos no Senegal. Os autores concluíram que o uso do praziquantel deve continuar aumentando, e vigilância é necessária para avaliar um possível aumento de frequência de resistência à droga.

Kabatereine et al. (2003) após a publicação de trabalhos no Brasil, Egito e Senegal demonstrando a redução da eficácia do praziquantel no tratamento da esquistossomose, realizaram estudo em Uganda para avaliar a eficácia do tratamento em 482 pacientes infectados com *S. mansoni* com dose única de 40 mg/kg de peso, seguida de repetição com um prazo de 6 semanas, sendo a cura avaliada através de 3 amostras de fezes coletadas em dias consecutivos e analisado pelo método de Kato-Katz 6 semanas após o primeiro tratamento (imediatamente antes do segundo tratamento), e 6 semanas após o segundo tratamento, sem grupo

controle. Os resultados foram estratificados por idade e sexo, sendo observadas taxas de cura baixas para as crianças, de cerca de 26,7% e 16,4% nos grupos etários de 5 a 9 anos e 10 a 14 anos de idade respectivamente, com aumento destas taxas em grupos etários adultos chegando a 70,4% no grupo de indivíduos acima de 40 anos de idade. O padrão de resultado foi mantido quando as etapas de tratamento foram analisadas separadamente, e os indivíduos não curados mostraram grande redução na contagem de ovos após o tratamento. O resultado final foi de 41,9% dos indivíduos curados após o primeiro tratamento (semelhante a outros estudos), e 69,1% após os dois tratamentos. Os efeitos adversos foram avaliados em 346 indivíduos nas 24 horas após o tratamento, com 79,5% relatando algum efeito colateral, sendo observados, como em outros estudos, em ordem decrescente de frequência, tonturas (67%), dores abdominais (43,9%), diarreia (35,8%), vômitos (14,2%), fraqueza (12,7%), cefaléia (12,1%), urticária (11,6%), náuseas (9,5%), fezes sanguinolentas (2,9%), febre (2,3%), entre outros menos frequentes.

Ferrari et al. (2003) realizaram um ensaio clínico com o intuito de avaliar a eficácia do praziquantel e da oxamniquina no tratamento da esquistossomose mansônica e comparar a sensibilidade do exame de fezes à da biópsia retal no controle após o tratamento. Foram tratados 106 pacientes divididos em 3 grupos distintos, sendo um tratado com praziquantel por via oral na dose de 60 mg/kg de peso, em 3 dias consecutivos, outro tratado com oxamniquina na dose de 10 mg/kg de peso, em duas administrações no mesmo dia, e um terceiro grupo tratado com placebo. O controle de cura foi realizado mediante realização de exames de fezes pelos métodos de Kato-katz, pelo método de esfregaço espesso de Kato e pelo método de

Hoffman, Pons & Janer, e por biópsia retal com contagem de ovos por grama de tecido. Quando utilizado o exame de fezes no controle de tratamento, os índices de cura avaliados foram de 90,3% para a oxamniquina, 100% para o praziquantel e 16% de “falsas curas” para o placebo. Baseado na técnica de biópsia retal, as taxas de cura encontradas foram menores, sendo de 42,4%, 96,1 % e zero para a oxamniquina, praziquantel e placebo, respectivamente. Os autores concluíram então que existe menor eficácia da oxamniquina em relação ao praziquantel e que as técnicas de exames de fezes possuem baixa sensibilidade, mesmo quando realizadas em grande número, quando comparada à técnica de biópsia retal e sugerem que novos esquemas terapêuticos deveriam ser considerados para o tratamento da esquistossomose uma vez que as taxas de cura relatadas em outros estudos com doses de 60 mg/kg de peso ficam aquém do que se imaginava utilizando-se como controle de cura o exame de fezes.

Fenwick et al. (2003) em um artigo de revisão discutiram o uso do praziquantel e outras drogas no controle da esquistossomose e o futuro do controle da doença. Ressaltam também a importância do praziquantel no tratamento da doença e a redução da morbidade relacionada à mesma, após o tratamento dos indivíduos infectados e alerta, apesar da baixa probabilidade do fato, para o aparecimento de resistência à droga. A droga é colocada como eficaz e de baixo custo, tendo seu preço reduzido em cerca de 90% desde a década de 90.

Hagan et al. (2004) em outra revisão abordaram o tema da resistência ao praziquantel, confrontando informações de estudos que mostram o aparecimento de casos de redução da eficácia do medicamento no Senegal e Egito, porém

contrapondo que tais resultados podem ser devidos à ação estágio específico do praziquantel e sua atuação limitada em formas imaturas. Por outro lado o isolamento de cepas resistentes em laboratório tem mostrado o aumento da proporção das mesmas nas populações tratadas, com reduções das taxas de cura com as doses de 40 mg/kg de peso.

Razo et al. (2004) estudaram a eficácia do praziquantel e seus efeitos adversos no tratamento da esquistossomose em uma comunidade da Costa do Marfim ocidental, onde foram tratados com uma dose de 40 mg/kg de peso 200 indivíduos entre crianças e adultos. A prevalência da infecção na comunidade era de 40,9%, baseada em 3 exames de fezes pelo método de Kato-Katz. A taxa de cura geral obtida (após 3 exames de fezes) foi de 60,9%, porém entre aqueles com moderadas e altas cargas parasitárias (baseada na contagem de ovos) as taxas de cura foram de 50% e 33,3% respectivamente, com redução significativa da contagem de ovos após o tratamento, restando apenas 2 pacientes com infecções acentuadas após o tratamento (mais de 400 ovos por grama de fezes). Os efeitos adversos foram relatados por 25 pacientes sendo os mais relatados em ordem decrescente: dor abdominal, tonturas, diarreia, coceira, vômitos, cefaléia, náuseas e urticária. Os autores concluem que a vigilância da eficácia do praziquantel deve ser incluída nos programas de tratamento uma vez que o seu uso em larga escala pode, ocasionalmente, levar à indução de tolerância ou resistência no *Schistosoma sp.*

Botros et al. (2005) avaliaram o impacto de 10 anos de tratamento contínuo com praziquantel sobre a sensibilidade do *S. mansoni* ao medicamento em uma vila egípcia onde em 1994 foram identificadas cepas resistentes ao praziquantel. O

objetivo do trabalho foi avaliar se houve redução da eficácia do tratamento após estes 10 anos. Os pacientes tratados foram diagnosticados e controlados para cura com dois exames de fezes pré e pós-tratamento, tendo sido tratados 161 indivíduos com taxa de cura de 84,5%. Os pacientes não curados foram novamente tratados com o mesmo esquema sendo obtida taxa de cura de 68% com um remanescente de 8 pacientes ainda eliminando ovos. Destes 8 pacientes, 7 foram novamente tratados com praziquantel na dose de 60 mg/kg de peso, sendo então a taxa de cura obtida de 100%. Os autores concluíram que as pressões contínuas do praziquantel sobre a comunidade não tiveram efeito significativo na redução da eficácia do medicamento nos últimos 10 anos, contrariando as expectativas, uma vez que foram isolados vermes com resistência aumentada nestas vilas em 1994 e esperava-se que o uso contínuo da droga aumentasse a população destes vermes entre os indivíduos infectados.

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1. Geral:

Avaliar a eficácia do praziquantel no tratamento da esquistossomose mansônica comparando as dosagens por via oral de 50 mg/kg versus 80 mg/kg de peso corporal.

3.2. Específicos

- Avaliar a eficácia no tratamento da esquistossomose dos esquemas terapêuticos de 80 mg/kg de peso corporal e 50 mg/kg de peso corporal
- Avaliar os efeitos adversos relacionados aos dois esquemas terapêuticos
- Determinar a morbidade relacionada à esquistossomose na população através de exames clínico e ultra-sonográfico

4. PACIENTES E MÉTODOS

4. PACIENTES E MÉTODOS

4.1. Desenho do estudo e considerações éticas

Este estudo foi realizado como ensaio clínico triplamente mascarado, aleatorizado, segundo recomendação da Organização Mundial de Saúde para testes de eficácia terapêutica, seguindo os princípios da Declaração de Helsinque, elaborados pela Organização Mundial da Saúde em 1982, incluindo: mérito científico (metodologia adequada para o planejamento, condução e análise dos dados), seleção eqüitativa dos participantes (sem distinção de raça, sexo, religião ou grupo social), obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, confidencialidade (os voluntários não serão identificados) e não utilização de coerção para forçar participação, estando os integrantes do ensaio livres para abandoná-lo em qualquer momento, sem detrimento da atenção médica dispensada aos mesmos.

4.2. Pacientes

4.2.1. Tamanho e composição da amostra

A amostra (150 participantes por grupo, considerando uma perda provável de 15%) foi calculada utilizando os seguintes parâmetros: erro alfa de 0,05, poder do teste de 0,90, razão de participantes 50/80mg por kg de peso de 1:1, eficácia esperada da dose de 50 mg/kg de 80% e eficácia esperada da dose de 80 mg/kg de 95%.

Baseado no cálculo de tamanho de amostra, ingressaram no momento inicial do ensaio 306 voluntários infectados pelo *Schistosoma mansoni*, moradores de Chonin de Baixo, área endêmica para a doença, localizada no município de Governador Valadares, Minas Gerais, apresentando variadas formas clínicas. Chonin de Baixo é distrito de Governador Valadares (FIG. 1) e localiza-se a cerca de 20 Km ao norte do centro da cidade de Governador Valadares. Possui aproximadamente metade das ruas asfaltadas, e casas predominantemente de alvenaria, com suprimento de água encanada e esgoto que é despejado em um córrego que corta o lugarejo. Sua população aproximada é de 1875 habitantes (Dados do inquérito coprológico realizado pela FUNASA), com um total de 422 indivíduos infectados pelo *Schistosoma mansoni*, perfazendo uma prevalência de 22,5 %.



Figura 1 – Mapa da região de Governador Valadares

Fonte: Departamento de estradas de Rodagem de Minas Gerais –
DER - MG

Os participantes, na faixa etária de 13 a 70 anos, de ambos os sexos, foram alocados aleatoriamente a dois grupos: grupo 1 (referido doravante no texto desta forma) - pacientes que foram tratados com praziquantel por via oral na dose de 80 mg/kg de peso, fracionado em duas doses, com intervalo de uma hora entre elas; grupo 2 (referido doravante no texto desta forma) – pacientes que foram tratados com praziquantel por via oral na dose de 50 mg/kg de peso, em dose única.

Somente aqueles voluntários que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido participaram do processo de alocação aleatória aos grupos. Para os menores de 18 anos solicitou-se o consentimento dos pais ou responsáveis.

Foram adotados os seguintes critérios de exclusão: gestantes, cardiopatias graves e esquistossomose hepatoesplênica descompensada; não foram encontrados casos de cardiopatias graves ou formas descompensadas da doença, porém outros achados nos exames clínico e complementares foram devidamente abordados ou encaminhados pela equipe médica assistente.

4.2.2. Alocação Aleatória dos Participantes

Os indivíduos que preencheram os critérios de inclusão e que concordaram em participar do ensaio assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, foram alocados aleatoriamente aos dois grupos constituídos. Foi utilizado o processo de aleatorização restrita com blocos pequenos (tamanho 4), o que permitiu seis combinações distintas. A cada uma destas combinações foi associado, por sorteio, um dígito de 1 a 6 (dígitos zero e 7-9 foram ignorados). As diferentes combinações

de tamanho 4 foram listadas consecutivamente com a utilização de uma Tabela de Dígitos Aleatórios, até completar a amostra total de 306 participantes. As listas foram preparadas, a priori, no laboratório.

4.3. Exame Clínico

Todos os participantes foram examinados clinicamente de acordo com protocolo pré-codificado contendo as seguintes informações: (1) dados demográficos (identidade, idade, sexo, cor da pele); (2) dados clínicos antropométricos (peso, altura, dados vitais, formas clínicas); (3) dados comportamentais (alcoolismo, risco para doenças sexualmente transmissíveis, uso de drogas ilícitas).

Os dados demográficos populacionais avaliados foram: a naturalidade, o sexo, o estado civil (classificado como casado, solteiro, viúvo ou outros quando nenhum dos anteriores se aplicava) e a cor da pele observada pelo examinador.

Os dados clínicos antropométricos observados e avaliados foram o peso em kilogramas e a altura em centímetros, a pressão arterial em milímetros de mercúrio, a frequência cardíaca em batimentos por minuto. No exame clínico foram observados o estado geral (classificado como bom, regular ou ruim); a ausculta cardíaca e pulmonar; a avaliação do abdome à ectoscopia e à palpação sendo pesquisados a presença de fígado e baço palpáveis em relação ao apêndice xifóide (lobo esquerdo do fígado) e rebordos costais direito (lobo direito do fígado) e esquerdo (baço). Estes dados foram anotados em protocolo próprio.

4.4. Ultra-sonografia

Os exames ultra-sonográficos foram realizados utilizando aparelho marca GE modelo Logiq 100, com sonda convexa de 3,5 Mhz, em modo B, em tempo real.

Foram estudados o fígado, o baço, o trato portal e a cavidade abdominal com interesse em linfonodos aumentados e vasos colaterais.

Na análise do fígado foi observado o tamanho dos lobos direito e esquerdo no sentido longitudinal, em seus maiores eixos em milímetros, e avaliada qualitativamente a presença ou não de espessamento periportal ecogênico e sua característica de distribuição no órgão e feita comparação aos modelos do SECOND INTERNATIONAL WORKSHOP (Niamey, Nigéria 1996), e posterior classificação. Esta classificação se dá baseada em pranchas de referência que possuem os padrões da letra A até a letra F, podendo haver composição de padrões com as letras B e C, tais como Dc ou Ec. O padrão A corresponde à normalidade. O escaneamento do órgão se deu de forma dinâmica e incluindo preferencialmente os seguintes ângulos de corte (FIG. 2 e 3).

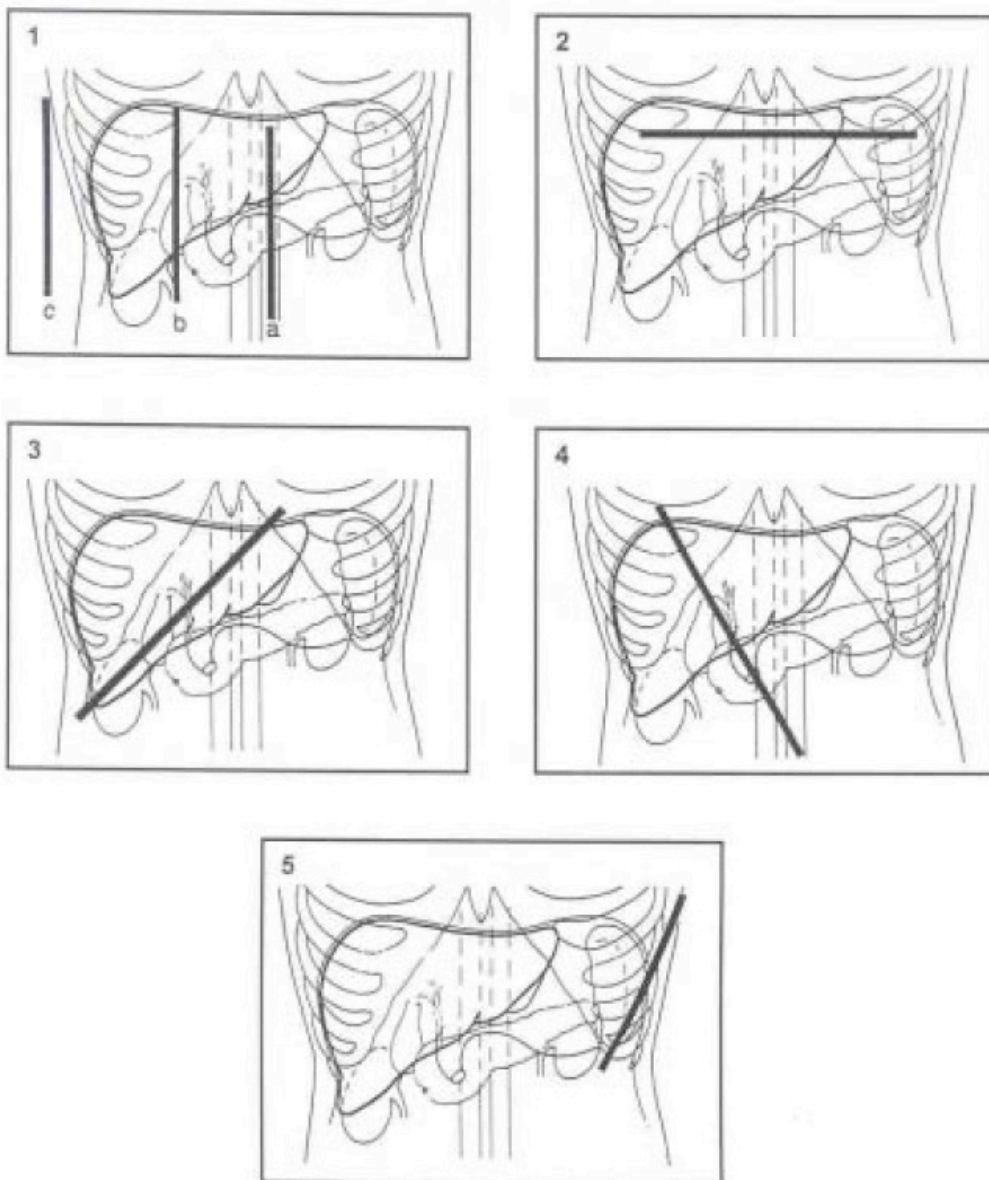


Figura 2 – Cortes ultra-sonográficos empregados na avaliação abdominal

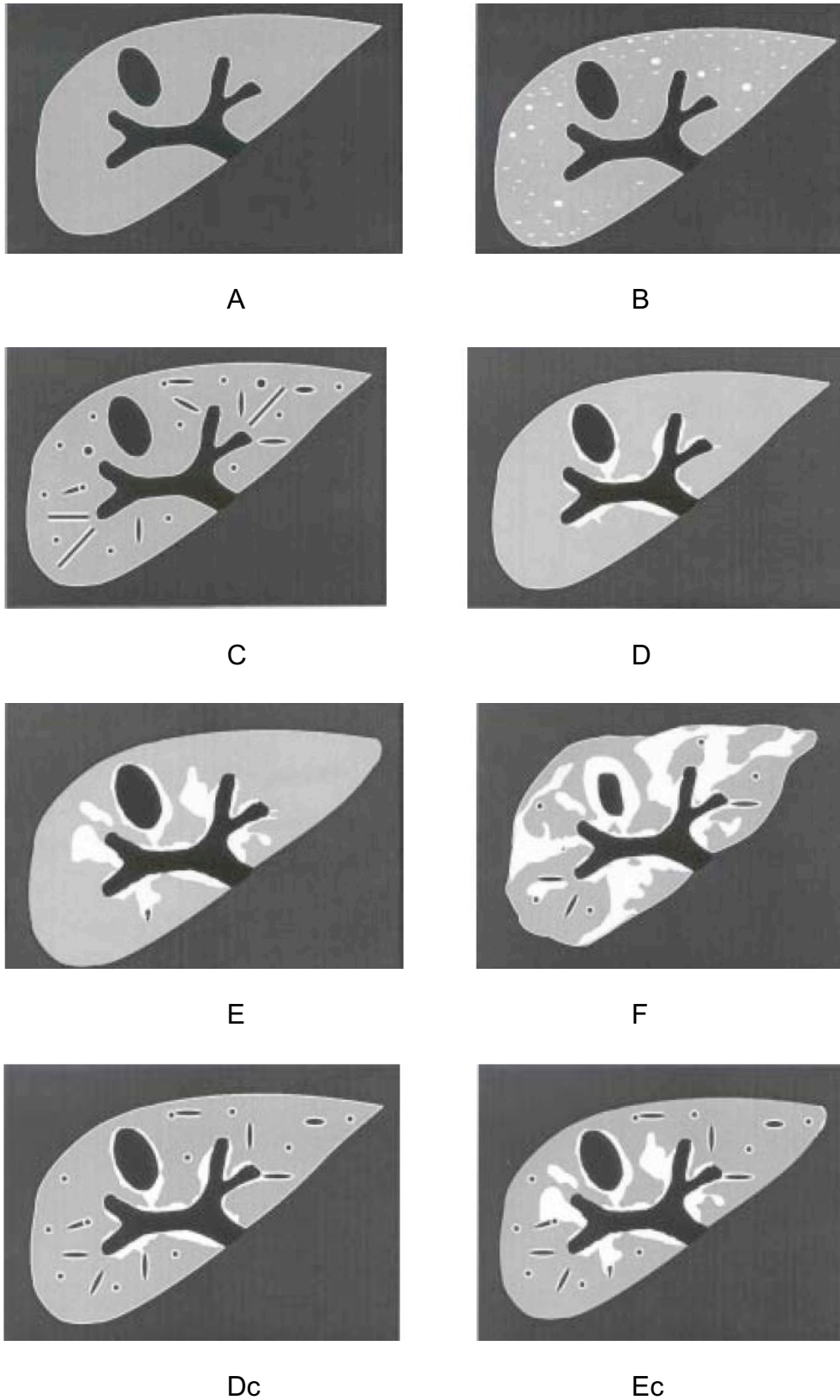


Figura 3 – Padrões de acometimento do fígado na esquistossomose mansônica ao ultra-som

Na avaliação quantitativa foram medidas em milímetros as paredes do tronco portal, da vesícula biliar (em seus pontos mais espessados), da bifurcação portal, e de um ramo portal periférico de segunda ordem, preferencialmente no lobo esquerdo, sendo observados os critérios do SECOND INTERNATIONAL WORKSHOP (Niamey, Nigéria 1996).

Na avaliação do trato portal foram medidos em milímetros os calibres da veia porta e de suas duas tributárias a veia esplênica e a veia mesentérica superior, sendo a veia esplênica preferencialmente medida em sua porção sobre o corpo do pâncreas e a veia mesentérica superior cerca de 2 cm caudalmente à confluência com a veia esplênica. Nos casos onde havia sobreposição de gases nos locais iniciais para as medidas, estas foram feitas para a veia esplênica no hilo esplênico e mesentérica superior distalmente ao ponto preferencial até ser adequadamente visibilizada.

Foi medido o eixo longitudinal do baço em milímetros e observada a característica de textura do órgão.

A cavidade abdominal foi rastreada em busca de linfonodos aumentados de tamanho (maiores que 10 mm), vasos colaterais portais e outras alterações porventura existentes.

4.5. Exames de fezes

Duas amostras de fezes coletadas em dois dias consecutivos foram examinadas pelo método de Kato-Katz, sendo confeccionadas duas lâminas por amostra, antes

do tratamento. Os exames foram repetidos 30, 90 e 180 dias após o tratamento, observando-se a mesma metodologia e sendo anotado o número de ovos por lâmina. A contagem de ovos por grama de fezes foi feita baseando-se em uma média aritmética do número de ovos encontrados em cada uma das lâminas em cada um dos exames, multiplicado por 24 (Katz et al, 1972)

4.6. Administração do Praziquantel

O medicamento foi administrado sob a observação direta dos clínicos participantes de acordo com o grupo de tratamento. Todos os pacientes receberam a medicação em dois horários distintos, com intervalo de uma hora, para se efetuar o mascaramento, da seguinte forma: na primeira administração era oferecido aos pacientes do grupo 1 o medicamento na metade da dosagem de 80mg/kg de peso e aos do grupo 2 na dosagem total de 50mg/kg de peso; na segunda administração era oferecido, uma hora após a primeira tomada, aos pacientes do grupo 1 o restante da dosagem de 80 mg/kg de peso e os pacientes do grupo 2 recebiam a mesma quantidade (referente aos 50 mg/kg de peso) da primeira tomada, de placebo (comprimidos de amido com a mesma forma, aspecto e tamanho do comprimido de praziquantel).

4.7. Avaliação dos efeitos adversos

Os efeitos adversos, ocorridos até duas horas após o tratamento, foram observados diretamente, pelos clínicos responsáveis pela administração do medicamento, ainda no local de tratamento. Quarenta e oito horas após o tratamento, os efeitos adversos

foram investigados por um agente comunitário de saúde no domicílio dos participantes, sendo anotados todos os efeitos decorridos desde a administração da medicação, até o momento da entrevista. A entrevista com os participantes, em ambas as investigações, foi conduzida perguntando-se diretamente sobre a presença dos efeitos adversos mais freqüentemente observados e descritos na literatura, e em seguida eram estimulados a informar espontaneamente sobre outros não listados no formulário. Os efeitos adversos investigados diretamente foram: cefaléia, fraqueza, tontura, dor abdominal, náusea, vômitos, febre, urticária, anorexia, sudorese e gosto amargo.

4.8. Análise estatística

A análise inicial teve como objetivo contrastar os dois grupos com relação a todas as informações coletadas, exceção dos eventos de interesse; os objetivos são os de verificar se (1) estes grupos são comparáveis com relação a estas informações e (2) se serão necessários ajustamentos para eventuais diferenças. Os métodos utilizados foram: análise exploratória dos dados ("galho" e "folha", gráficos de caixas, comparação de médias e medianas), teste do qui-quadrado e exato de Fisher (para proporções) e teste de "t" (para médias). A análise da eficácia das diferentes doses de praziquantel seguiu o princípio da "intenção de tratar": os eventos de interesse foram comparados de acordo à alocação original aos dois grupos sendo analisados. O método de análise utilizado foi o da análise de sobrevivência, indicado para análise de dados envolvendo o tempo até a ocorrência do evento (exame de fezes positivo) e levando em consideração a censura; as curvas de sobrevivência foram comparadas pela estatística de Kaplan-Meier (Peduzzi et al., 2002).

Foram utilizados nas análises estatísticas os softwares estatísticos Epiinfo 2002 e SPSS versão 13.0 (Versão Demo de uso limitado).

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. Caracterização Amostral

Foram incluídos inicialmente no estudo e tratados 306 pacientes com exame parasitológico de fezes positivo para esquistossomose, sendo dezoito pacientes excluídos no momento da análise estatística por falta dos dados de seguimento para controle de cura com exame parasitológico de fezes.

A contagem de ovos por grama de fezes segundo o método de KATO-KATZ pré-tratamento, em uma média de quatro lâminas examinadas, variou de 8 a 3588 ovos com média de 170 ovos por grama de fezes, mediana de 54 ovos e desvio padrão de 345 ovos.

Os 288 pacientes foram então distribuídos em dois grupos de tratamento sendo 145 pacientes no grupo tratado com 80mg/kg de peso (grupo 1) representando 50,3% da amostra, e 143 no grupo tratado com 50mg/kg de peso (grupo 2) representando 49,7% da amostra (TAB. 1).

TABELA 1

Distribuição dos pacientes em cada grupo de tratamento –
Grupo 1 - 80mg/kg de peso, Grupo 2 - 50 mg/kg de peso

Grupo de Tratamento	Pacientes	%
Grupo 1 (80mg/kg)	145	50,3
Grupo 2 (50mg/kg)	143	49,7
Total	288	100

A idade dos participantes variou de 13 a 66 anos, com média de 31,4 anos, mediana de 26,5 anos e desvio padrão de 14 anos. Nos grupos as médias de idade foram 31,7 e 31,1 anos para o grupo 1 e grupo 2, respectivamente, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos pelo teste t ($p = 0,725$) (TAB. 2).

TABELA 2

Médias de idade dos pacientes, divididos por grupo de tratamento – Grupo 1 -
80mg/kg de peso, Grupo 2 - 50 mg/kg de peso

Grupo de Tratamento	Pacientes	Média	Desvio Padrão	Mediana
Grupo 1	145	31,7	14,1	26,0
Grupo 2	143	31,1	13,9	27
Total	288	31,4	14,0	26,5

$p = 0,725$

Quanto à distribuição por sexo, 170 pacientes (59%) eram do sexo masculino, e 118 (41%) do sexo feminino, distribuídos 87 homens e 58 mulheres no grupo 1 e 83 homens e 60 mulheres no grupo 2, não se observando diferença estatisticamente significativa entre os grupos pelo teste qui-quadrado ($p = 0,735$) (TAB. 3).

TABELA 3

Distribuição dos pacientes por sexo, distribuídos por grupo de tratamento –

Grupo 1 - 80mg/kg de peso, Grupo 2 - 50 mg/kg de peso

Grupo de Tratamento	Sexo					
	Masculino		Feminino		Total	
	Pacientes	%	Pacientes	%	Pacientes	%
Grupo 1	87	30,2	58	20,1	145	50,3
Grupo 2	83	28,8	60	20,8	143	49,7
Total	170	59	118	41	288	100

p = 0,735

Com relação ao estado civil, verificou-se que 154 pacientes (53,5%) eram solteiros, 94 (32,6%) eram casados, 9 (3,1%) viúvos e 31 (10,8%) possuíam outros status maritais (TAB. 4).

TABELA 4

Distribuição dos pacientes por estado civil, divididos por grupo de tratamento –

Grupo 1 - 80mg/kg de peso, Grupo 2 - 50 mg/kg de peso

Grupo de Tratamento	Solteiros		Casados		Viúvos		Outros		Total	
	Pacientes	%	Pacientes	%	Pacientes	%	Pacientes	%	Pacientes	%
	Grupo 1	76	26,4	46	16	5	1,7	18	6,3	145
Grupo 2	78	27,1	48	16,7	4	1,4	13	4,5	143	49,7
Total	154	53,5	94	32,6	9	3,1	31	10,8	288	100,0

Quanto à cor da pele, observou-se 51 pacientes (17,7%) de cor da pele branca, 61 (21,2%) de cor da pele negra e 176 (61,1%) de cor da pele parda, distribuídos entre os grupos de tratamento da seguinte forma: no grupo 1, 25 pacientes de cor da pele branca, 27 de cor da pele negra e 93 de cor da pele parda; e 26 de cor da pele branca, 34 de cor da pele negra e 83 cor da pele parda no grupo 2, sem diferenças

estatisticamente significativas entre os grupos pelo teste do qui-quadrado ($p = 0,502$) (TAB. 5).

TABELA 5

Distribuição dos pacientes por cor da pele, divididos por grupo de tratamento –
Grupo 1 - 80mg/kg de peso, Grupo 2 - 50 mg/kg de peso

Grupo de Tratamento	Cor da pele							
	Branca		Negra		Parda		Total	
	Pacientes	%	Pacientes	%	Pacientes	%	Pacientes	%
Grupo 1	25	8,7	27	9,4	93	32,3	145	50,3
Grupo 2	26	9,0	34	11,8	83	28,8	143	49,7
Total	51	17,7	61	21,2	176	61,1	288	100,0

$p = 0,502$

O tempo de escolaridade em anos variou de zero a 12, com média de 5,84 anos, mediana de 6,0 anos e com desvio padrão de 3,16 anos, sendo a média do grupo 1 de 5,84 anos e no grupo 2 de 5,85 anos, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos pelo teste t ($p = 0,990$) (TAB. 6).

TABELA 6

Média de tempo de escolaridade, em anos, dos pacientes, distribuída por grupo de tratamento – Grupo 1 - 80mg/kg de peso, Grupo 2 - 50 mg/kg de peso

Grupo de Tratamento	Pacientes	Média	Desvio Padrão	Mediana
Grupo 1	145	5,8	3,1	6
Grupo 2	143	5,8	3,3	6
Total	288	5,8	3,2	6

$p = 0,990$

5.2. Dados antropométricos

O peso dos participantes variou de 31 a 113 Kg, com média de 64,5 Kg, mediana de 64,0 Kg e desvio padrão de 13,1 Kg. Nos grupos de tratamento as médias foram de 64,4 no grupo 1 e 64,6 Kg no grupo 2, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos pelo teste t ($p = 0,924$) (TAB. 7).

A altura encontrada foi de 136 a 198 cm, com média de 165 cm, mediana de 165 cm e desvio padrão de 9 cm, sendo que nos grupos de tratamento as médias foram, respectivamente, de 165,5 cm no grupo 1 e 165,1 cm no grupo 2, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos pelo teste t ($p = 0,748$) (TAB. 7).

TABELA 7

Médias do peso e da altura dos pacientes, medidos em Kilogramas e centímetros, distribuídas por grupo de tratamento – Grupo 1 - 80mg/kg de peso, Grupo 2 - 50 mg/kg de peso

Grupo de Tratamento	Pacientes	Peso em Kg ¹			Altura em cm ²		
		Média	Desvio padrão	Mediana	Média	Desvio padrão	Mediana
Grupo 1	145	64,4	12,6	64	165,5	9,0	167
Grupo 2	143	64,6	13,7	64	165,2	9,1	165
Total	288	64,5	13,1	64	165,3	9,0	165

1 - $p = 0,924$ 2 - $p = 0,748$

5.3. Achados clínicos

5.3.1. Sinais Vitais

A pressão arterial sistólica média dos pacientes estudados foi de 126 mmHg, com mediana de 120 mmHg, e desvio padrão de 22,1 mmHg, sendo esta média de 126,6 mmHg no grupo 1 e 125,6 mmHg no grupo 2. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos pelo teste t ($p = 0,679$) (TAB. 8).

A pressão diastólica média foi de 79 mmHg, com mediana de 80 mmHg, e desvio padrão de 14,8 mmHg, com média de 79,3 mmHg no grupo 1 e 79,8 mmHg no grupo 2. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos pelo teste t ($p = 0,786$) (TAB. 8).

TABELA 8

Médias das pressões arteriais (PA) sistólica e diastólica, em mmHg,
observadas em cada grupo de tratamento –

Grupo 1 - 80mg/kg de peso, Grupo 2 - 50 mg/kg de peso

Grupo de Tratamento	Pacientes	PA sistólica em mmHg ¹			PA diastólica em mmHg ²		
		Média	Desvio padrão	Mediana	Média	Desvio padrão	Mediana
Grupo 1	145	126,7	23,6	120	79,3	16,0	80
Grupo 2	143	125,6	20,6	120	79,8	13,5	80
Total	288	126,1	22,1	120	79,6	14,8	80

1 - $p = 0,679$ 2 - $p = 0,786$

A frequência cardíaca média foi de 78 bpm, mediana de 80 bpm, e desvio padrão de 17 bpm, com média de 77 bpm no grupo 1 e 78 bpm no grupo 2. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos pelo teste t ($p = 0,526$) (TAB. 9).

TABELA 9

Médias da frequência cardíaca, em batimentos por minuto, distribuídas por grupo de tratamento – Grupo 1 - 80mg/kg de peso, Grupo 2 - 50 mg/kg de peso

Grupo de Tratamento	Pacientes	Média	Desvio padrão	Mediana
Grupo 1	140	77,1	17,7	80
Grupo 2	142	78,4	16,3	80
Total	282	77,7	17,0	80

$p = 0,526$

5.3.2. Palpação abdominal

Dos 288 pacientes, 87 (30,2%) apresentaram alterações à palpação abdominal, sendo que 5 pacientes (1,7%) apresentaram fígado e baço palpáveis, 80 (27,7%) apresentavam apenas o fígado palpável e 2 pacientes (0,7%) apresentavam apenas o baço palpável, caracterizando nos dois primeiros casos a forma clínica hepatoesplênica, os 201 (69,8%) restantes foram então classificados como portadores da forma intestinal da esquistossomose (TAB. 10).

TABELA 10

Correlação entre fígado e baço palpáveis ao exame físico abdominal

Fígado	Baço		Total
	Palpável	Não palpável	
Palpável	5	80	85
Não Palpável	2	201	203
Total	7	281	288

O lobo direito do fígado, quando palpável, foi localizado em média a 2,9 cm do rebordo costal direito, variando de zero a 10 cm e o esquerdo a 1,8 cm do apêndice xifóide, variando também de zero a 10 cm. A consistência hepática à palpação foi classificada como normal em 65 pacientes, endurecida em 19 pacientes e dura em 1 paciente. A superfície hepática à palpação foi classificada como lisa em 84 pacientes e nodular em um paciente. O baço quando palpado o foi à cerca de 2,5 cm do rebordo costal esquerdo em média, variando de 2 a 4 cm, sendo considerado de consistência normal em 4 pacientes e endurecida em 3.

5.4. Ultra-sonografia hepatoesplênica

O exame ultra-sonográfico foi realizado nos pacientes sem realização de jejum prévio (por pelo menos 4 horas), e sem preparo intestinal com laxativo, e como já havia sido relatado por PINTO-SILVA em estudo anterior (PINTO-SILVA, 1992), observamos número considerável de pacientes com quantidade de gases intestinais aumentada, o que em muitos casos dificultou a realização do exame, chegando a

impossibilita a medida de algumas estruturas de interesse nos locais previamente estabelecidos para a realização destas medidas, o que ocorreu em 8 pacientes.

5.4.1. Organometria

O lobo direito do fígado, medido no seu maior eixo longitudinal, teve uma variação de 70 a 192 mm, com uma média de 130,4 mm, mediana de 130,0 mm e desvio padrão de 19,6 mm. O lobo esquerdo do fígado variou de 30 a 138 mm no maior eixo longitudinal, com média de 89,0 mm, mediana de 89,0 mm e desvio padrão de 16,2 mm. A distribuição das médias, por grupo, das variáveis anteriores se deu para o lobo direito do fígado: grupo 1 de 129,4 mm e grupo 2 de 131,4 mm; lobo esquerdo do fígado: grupo 1 de 88,0 mm e grupo 2 de 90,0 mm. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos, tanto para o lobo direito do fígado quanto para o lobo esquerdo pelo teste t ($p = 0,386$ e $p = 0,295$, respectivamente) (TAB. 11).

TABELA 11

Médias das dimensões, em milímetros, dos lobos direito e esquerdo do fígado, medidas pelo ultra-som, distribuídas por grupo de tratamento – Grupo 1 - 80mg/kg de peso, Grupo 2 - 50 mg/kg de peso

Grupo de Tratamento	Pacientes	Lobo direito do fígado ¹			Lobo esquerdo do fígado ²		
		Média	Desvio padrão	Mediana	Média	Desvio padrão	Mediana
Grupo 1	145	129,4	20,3	128	88,0	15,2	88
Grupo 2	143	131,4	19,0	132	90,0	17,2	89
Total	288	130,4	19,7	130	89,0	16,2	89

1 - $p = 0,386$ 2 - $p = 0,295$

Segundo os critérios do SECOND INTERNATIONAL WORKSHOP, 279 pacientes (96,9%) apresentavam lobo direito do fígado de tamanho “não reduzido”, e 9 (3,1%) com lobo direito reduzido. 131 indivíduos (45,5%) apresentavam o lobo esquerdo do fígado de dimensões normais, 127 (44,1%) entre 2 e 4 desvios padrões e 30 (10,4%) acima de 4 desvios padrões.

O diâmetro longitudinal do baço foi avaliado em 287 pacientes, sendo que um paciente era esplenectomizado, e variou de 22 mm a 158 mm com média de 89,9 mm, desvio padrão de 19,5 mm e mediana de 89 mm. No grupo 1 a média foi de 91 mm e no grupo 2 foi de 88,8 mm, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos, com teste t com valor de $p = 0,332$ (TAB. 12).

TABELA 12

Médias das medidas do eixo longitudinal do baço em milímetros distribuídas por grupo de tratamento – Grupo 1 - 80mg/kg de peso, Grupo 2 - 50 mg/kg de peso

Grupo de Tratamento	Pacientes	Média	Desvio padrão	Mediana
Grupo 1	145	91,0	17,1	90
Grupo 2	142	88,8	21,7	88
Total	287	89,9	19,5	89

$p = 0,332$

Segundo os critérios de PINTO-SILVA (PINTO-SILVA, 1992) para o aumento do baço, sendo o valor limite para a normalidade de 120 mm, foram encontrados 271 pacientes (94,4%) com o baço de tamanho normal ao ultra-som e 16 pacientes (5,6%) com o baço de tamanho aumentado. Adotando-se a correção por altura do SECOND INTERNATIONAL WORKSHOP, temos 272 pacientes (94,7%) com baço

de tamanho normal, 14 pacientes (5,0%) com o baço aumentado entre 2 e 4 desvios padrões e um (0,3%) acima de 4 desvios padrões.

Com relação à medida ultra-sonográfica do diâmetro portal, foram obtidos valores entre 7 mm e 16 mm com média de 10,5 mm, mediana de 10,0 mm e desvio padrão de 1,5 mm. Levando-se em conta o valor de referência da normalidade de PINTO-SILVA (PINTO-SILVA, 1992), no valor de 12 mm, 264 pacientes (91,7%) apresentavam calibre normal e 24 (8,3%) calibre aumentado. Levando-se em conta a correção por altura adotada pelo SECOND INTERNATIONAL WORKSHOP, foram observados 257 pacientes (89,2%) com calibre normal e os restantes 31 (10,8 %) com calibre aumentado (TAB. 13).

TABELA 13

Médias dos diâmetros portais, medidas pelo ultra-som, em milímetros, distribuídas por grupo de tratamento – Grupo 1 - 80mg/kg de peso, Grupo 2 - 50 mg/kg de peso

Grupo de Tratamento	Pacientes	Média	Desvio padrão	Mediana
Grupo 1	145	10,5	1,6	10
Grupo 2	143	10,5	1,5	10
Total	288	10,5	1,5	10

$p = 0,967$

As veias esplênica e mesentérica superior também foram analisadas ao ultra-som, obtendo-se os seguintes resultados: veia esplênica variando seu calibre de 4 mm a 11 mm com média de 6,82 mm, mediana de 7,0 mm e desvio padrão de 1,18 mm e veia mesentérica superior variando seu calibre de 4 mm a 11 mm, média de 7,38 mm, mediana de 8,0 mm e desvio padrão de 1,38 mm. Considerando os valores de

referência de PINTO-SILVA (PINTO-SILVA, 1992) de até 9 mm para ambos os vasos foram observados 287 pacientes (99,7%) com veia esplênica de calibre normal e 1 paciente (0,3%) com calibre aumentado, e 266 pacientes (95%) com veia mesentérica superior de calibre normal e 15 pacientes (5%) com calibre aumentado. Em oito pacientes (2,8%) não foi possível avaliar a veia mesentérica superior devido à interposição de alças intestinais que se mostravam preenchidas por gases e fezes, impedindo a visualização ultra-sonográfica da mesma (TAB. 14).

TABELA 14

Médias dos diâmetros das veias esplênica e mesentérica superior, medidas pelo ultra-som, em milímetros, distribuídas por grupo de tratamento –

Grupo 1 - 80mg/kg de peso, Grupo 2 - 50 mg/kg de peso

Grupo de Tratamento	Veia esplênica ¹				Veia mesentérica superior ²			
	Pacientes	Média	Desvio padrão	Mediana	Pacientes	Média	Desvio padrão	Mediana
Grupo 1	145	6,8	1,2	7	142	7,4	1,3	7
Grupo 2	143	6,8	1,1	7	138	7,4	1,2	7
Total	288	6,8	1,2	7	280	7,4	1,3	7

1 – p = 0,946 2 – p = 0,944

5.4.2. Avaliação do espessamento ecogênico periportal e perivesicular

5.4.2.1. Avaliação subjetiva

Como resultado da avaliação subjetiva qualitativa da presença de espessamento periportal, foram encontrados 244 pacientes (84,7%) sem espessamento periportal, 31 pacientes (10,8%) com espessamento leve, 12 pacientes (4,2%) com espessamento moderado e um (0,3%) com espessamento acentuado. O

espessamento periportal encontrado foi de distribuição apenas central em 22 pacientes (50%), de distribuição central e periférica em 18 pacientes (40,9%) e de distribuição apenas periférica em 4 pacientes (9,1%), com um total de 44 pacientes com algum grau de espessamento periportal.

Os pacientes foram também classificados segundo a classificação por pranchas de referência do SECOND INTERNATIONAL WORKSHOP; sendo assim, pode-se subdividir os pacientes nas seguintes categorias: padrão A, 244 (84,7%); padrão B, um (0,3%); padrão C, 3 (1,0%); padrão D, 18 (6,3%); padrão Dc, 15 (5,2%); padrão E, 4 (1,4%); padrão Ec, 2 (0,7%); e padrão Fc, um (0,3%). A distribuição dos mesmos pelos dois grupos de tratamento ocorreu de forma semelhante observando-se 21 pacientes (47,7%) padrão “não-A” (com espessamento) no grupo 1 e 23 pacientes (52,3%) no grupo 2, não havendo diferença estatisticamente significativa na sua distribuição ($p = 0,740$) (TAB. 15).

TABELA 15

Classificação do espessamento periportal segundo os padrões
ultra-sonográficos do SECOND INTERNATIONAL WORKSHOP

Padrão OMS	Pacientes	%	% cumulativa
A	244	84,7	84,7
B	1	0,3	85,1
C	3	1,0	86,1
D	18	6,3	92,4
Dc	15	5,2	97,6
E	4	1,4	99,0
Ec	2	0,7	99,7
Fc	1	0,3	100,0
Total	288	100,0	100,0

5.4.2.2. Avaliação objetiva

A avaliação da parede da vesícula biliar foi feita em 284 indivíduos, sendo que quatro pacientes eram colecistectomizados. Destes 284 pacientes obtivemos valores variando de 1 mm até 12 mm, com média de 2,3 mm, mediana de 2,0 mm e desvio padrão de 1,2 mm. Quando adotamos o valor de referência para a espessura da parede da vesícula biliar de PINTO-SILVA (PINTO-SILVA, 1992), correspondendo a 6 mm foram observados 279 indivíduos (98,2%) com espessura normal e cinco (1,8%) com espessura aumentada. Levando-se em conta a correção por altura adotada pelo SECOND INTERNATIONAL WORKSHOP, foram observados 269 pacientes (94,7%) com a parede da vesícula biliar normoespessada e 15 (5,3%) com a parede aumentada de espessura (TAB. 16).

TABELA 16

Médias da espessura da parede da vesícula biliar medidas pelo ultra-som em milímetros, distribuídas por grupo de tratamento –

Grupo 1 - 80mg/kg de peso, Grupo 2 - 50 mg/kg de peso

Grupo de Tratamento	Pacientes	Média	Desvio padrão	Mediana
Grupo 1	143	2,4	1,1	2
Grupo 2	141	2,3	1,3	2
Total	284	2,3	1,2	2

p = 0,518

A espessura da parede portal no hilo hepático variou de um mm a 13 mm, com média de 2,4 mm, mediana de 2,0 mm e desvio padrão de 1,2 mm, não sendo observada diferença entre os grupos, com p = 0,244. De acordo com o valor de

referência de PINTO-SILVA (PINTO-SILVA, 1992) de 10 mm de espessura, foram observados 287 pacientes (99,7%) com valores normais e apenas um paciente (0,3%) com valor aumentado (TAB. 17).

TABELA 17

Médias da espessura da parede portal, medidas no hilo hepático pelo ultra-som, em milímetros, distribuídas por grupo de tratamento –

Grupo 1 - 80mg/kg de peso, Grupo 2 - 50 mg/kg de peso

Grupo de Tratamento	Pacientes	Média	Desvio padrão	Mediana
Grupo 1	145	2,5	1,4	2
Grupo 2	143	2,4	1,1	2
Total	288	2,4	1,3	2

p = 0,244

A espessura da parede portal na bifurcação variou de um mm a 16 mm, com média de 2,9 mm e mediana de 2,0 mm, e desvio padrão de 2,2 mm. Não sendo encontrados valores de referência para esta medida na literatura.

A espessura da parede portal em ramo de segunda ordem variou de um mm a 7 mm, com média de 1,78 mm, e mediana de 2,0 mm, e desvio padrão de 0,99 mm, não sendo observada diferença entre os grupos, com p = 0,614. Levando-se em conta a correção por altura adotada pelo SECOND INTERNATIONAL WORKSHOP, foram observados 273 pacientes (94,8%) com espessura normal, 10 pacientes (3,5%) com espessura aumentada entre 2 e 4 desvios padrões e 5 pacientes (1,7%) com aumento maior que 4 desvios padrões (TAB. 18).

TABELA 18

Médias da espessura do ramo portal de segunda ordem, medidas pelo ultra-som em milímetros, distribuídas por grupo de tratamento –

Grupo 1 - 80mg/kg de peso, Grupo 2 - 50 mg/kg de peso

Grupo de Tratamento	Pacientes	Média	Desvio padrão	Mediana
Grupo 1	145	1,8	1,0	2
Grupo 2	143	1,8	1,0	2
Total	288	1,8	1,0	2

p = 0,614

5.4.3. Vasos colaterais

Em apenas um paciente (0,3%) foi observado vaso colateral, sendo este a veia gástrica esquerda, com calibre de 6 mm. Nos demais 287 pacientes (99,3%) não foram identificados vasos colaterais.

5.4.4. Outros achados

Ao exame ultra-sonográfico, 37 pacientes (12,8%) apresentaram outras alterações não relacionadas à esquistossomose, sendo o mais freqüente destes a esteatose hepática, em graus diversos, que foi observada em 27 pacientes (9,3%), sendo classificada como leve em 13 pacientes (4,5%), moderada em 13 pacientes (4,5%) e acentuada em apenas um paciente (0,3%). Outros achados observados foram a colecistolitíase em 5 pacientes (1,7%), colecistectomia em 4 pacientes (1,4%), nódulos hepáticos em 2 pacientes (0,7%) e um paciente (0,3%) apresentando baço acessório.

5.4.5. Correlação entre os achados clínicos e ultra-sonográficos com relação ao aumento do fígado e do baço

Dentre os 85 pacientes com fígado palpável, 63 destes apresentavam tamanho do órgão normal segundo os critérios de PINTO-SILVA (PINTO-SILVA, 1992), e 22 apresentavam o órgão aumentado. Setenta e um pacientes foram classificados como tendo fígado aumentado ao ultra-som segundo os critérios de PINTO-SILVA (PINTO-SILVA, 1992), porém, destes, 22 foram palpados ao exame clínico e 49 não, porém a análise estatística por medida de concordância de Kappa não mostrou diferença significativa entre os pares discordantes ($p = 0,754$) (TAB. 19).

TABELA 19

Correlação entre a palpação do fígado ao exame físico e aumento do órgão, detectado pelo ultra-som segundo critérios de PINTO-SILVA

Fígado palpável	Aumento do fígado ao US		
	Aumentado	Normal	Total
Palpável	22	63	85
Não Palpável	49	154	203
Total	71	217	288

$p = 0,754$

Dos 7 pacientes considerados ao exame clínico com tendo baço palpável apenas dois deles possuíam eixo longitudinal do baço aumentado ao ultra-som e os outros 5 tamanho normal ao ultra-som segundo os critérios de PINTO-SILVA (PINTO-SILVA, 1992). Entre os 16 pacientes com baço aumentado segundo os critérios ultra-sonográficos de PINTO-SILVA (PINTO-SILVA, 1992) também apenas um deles foi

palpado no exame clínico, e outros 15 não foram palpados, porém a análise estatística por medida de concordância de Kappa não mostrou diferença significativa entre os pares discordantes ($p = 0,309$) (TAB. 20).

TABELA 20

Correlação entre a palpação do baço e aumento do órgão
ao ultra-som, segundo critérios de PINTO-SILVA

Baço palpável	Aumento do baço		
	Normal	Aumentado	Total
Palpável	6	1	7
Não palpável	265	15	280
Total	271	16	287

$p = 0,309$

5.5. Tratamento

5.5.1. Eficácia do tratamento

Duzentos e oitenta e oito pacientes foram submetidos a pelo menos um exame de fezes de controle (com duas amostras e quatro lâminas) após o tratamento . Destes, 250 (86,8%) apresentaram resultados negativos nos exames de fezes a que foram submetidos e 38 (13,2%) apresentaram pelo menos um exame de fezes positivo.

No controle, 96 pacientes (33,3%) foram submetidos aos três exames de controle (seis exames de fezes) com 30, 90 e 180 dias; 86 pacientes (29,9%) foram submetidos a um exame de controle (dois exames de fezes) e 106 pacientes

(36,8%) foram submetidos a dois exames de controle (quatro exames de fezes (TAB. 21).

TABELA 21

Número de exames de controle realizados pelos pacientes após o tratamento

2 exames	4 exames	6 exames
86 (29,9%)	106 (36,8%)	96 (33,3%)

A distribuição dos pacientes por exames de controle se deu da seguinte forma: no primeiro exame de controle foram examinados 209 pacientes (72,6%) sendo os 79 pacientes faltosos (27,4%), distribuídos 41 (14,2%) no grupo 1 e 38 (13,2%) no grupo 2, não sendo estatisticamente significativa a diferença entre os dois grupos pelo método do qui-quadrado ($p = 0,726$); no segundo exame de controle foram examinados 136 pacientes (47,2%), com 152 faltosos (52,8%), distribuídos 79 pacientes (27,4%) no grupo 1 e 73 pacientes (25,4%) no grupo 2, não sendo estatisticamente significativa a diferença entre os dois grupos pelo método do qui-quadrado ($p = 0,559$); no terceiro e último exame de controle foram examinados 240 pacientes (83,3%), com 48 pacientes faltosos (16,7%), sendo 24 pacientes (8,3%) em cada um dos grupos, não sendo também estatisticamente significativa a diferença entre os dois grupos pelo método do qui-quadrado ($p = 0,958$) (TAB. 22).

TABELA 22

Número de pacientes presentes e faltosos nos exames de controle pós-tratamento distribuídos por grupo de tratamento –
Grupo 1 - 80mg/kg de peso, Grupo 2 - 50 mg/kg de peso

Exames de Controle		Grupo de Tratamento		Total
		Grupo 1	Grupo 2	
Primeiro exame	Faltosos	41	38	79
	Presentes	104	105	209
Segundo exame	Faltosos	79	73	152
	Presentes	66	70	136
Terceiro exame	Faltosos	24	24	48
	Presentes	121	119	240
Total de pacientes		145	143	288

A eficácia do tratamento foi de 130 pacientes com exames de fezes negativos em 145 no grupo 1, correspondendo a um percentual de negatificação de exames de fezes de 89,7%. No grupo 2, 120 pacientes de um total de 143 apresentaram exame de fezes negativos, o que corresponde a um percentual de negatificação de exames de fezes de 83,9% (TAB. 23).

TABELA 23

Proporção de negatificação dos exames de fezes distribuídos por grupo de tratamento – Grupo 1 - 80mg/kg de peso, Grupo 2 - 50 mg/kg de peso

Grupos de Tratamento	Resultado do controle pós-tratamento				Total
	Negativo	% no grupo	Positivo	% no grupo	
Grupo 1	130	89,7	15	10,3	145
Grupo 2	120	83,9	23	16,1	143
Total	250	86,8	38	13,2	288

As diferenças de eficácia entre os dois grupos utilizando a análise de sobrevida de Kaplan-Meier não foram estatisticamente significativas, com sobrevidas médias de 92 dias no grupo 1 e 106 dias no grupo 2 com desvio padrão de 17 dias e 13 dias respectivamente, com $p = 0,543$ pelo método de Mantel-Cox (GRAF. 1).

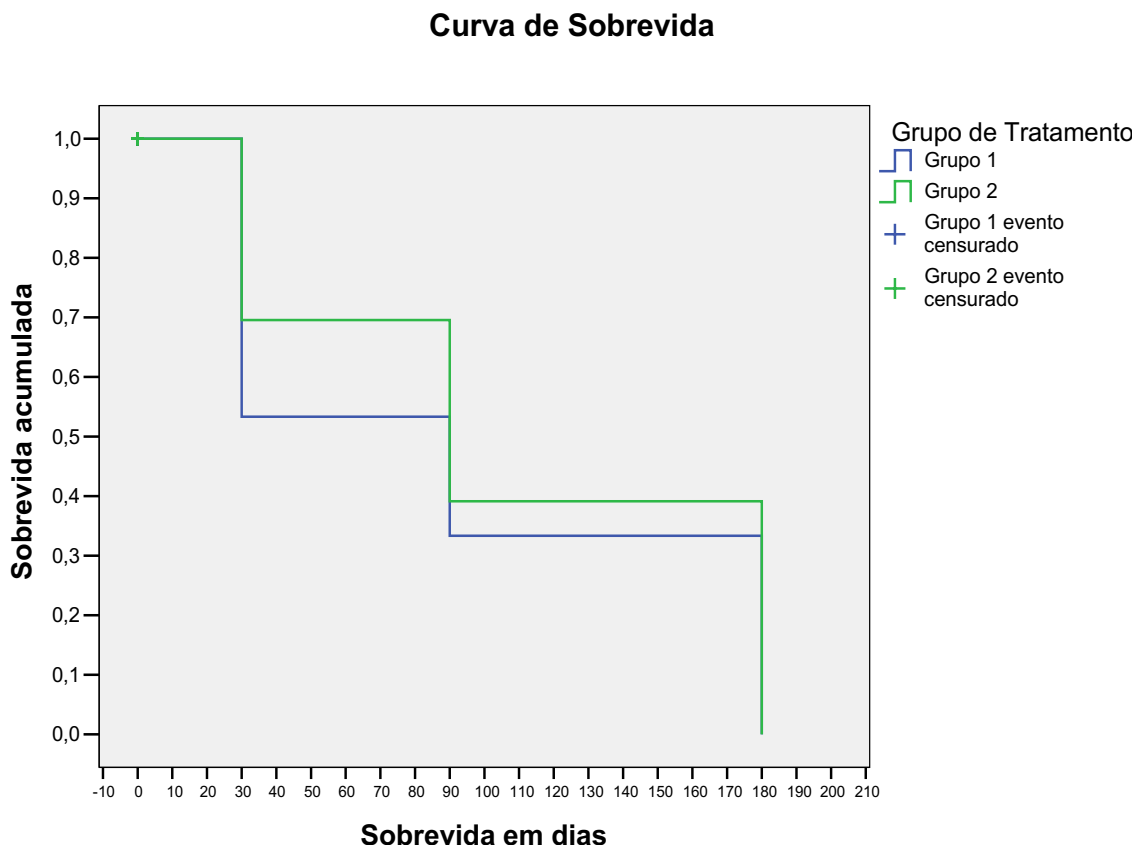


Gráfico 1 – Curva de sobrevida para os grupos de tratamento 1 e 2

Os pacientes foram ainda estratificados pela presença ou não de tratamento prévio para a esquistossomose, sendo que 213 nunca haviam sido tratados anteriormente, alocados 110 (51,6%) no grupo 1 e 103 (48,4%) no grupo 2, não havendo diferença de distribuição estatisticamente significativa entre os dois grupos pelo teste qui-quadrado ($p = 0,169$). A proporção encontrada foi de 98 pacientes com exames de fezes negativos no grupo 1, correspondendo a 89,1% e 85 pacientes com exames

de fezes negativos no grupo 2, correspondendo a 82,5%. A comparação entre os grupos feita pela curva de sobrevivida de Kaplan-Meier mostrou sobrevivida média de 90 dias no grupo 1 e de 110 dias no grupo 2 com desvio padrão de 20 dias e 14 dias respectivamente, sendo esta diferença na resposta terapêutica sem significância estatística, com $p = 0,433$ por Mantel-Cox (GRAF. 2 e 3).

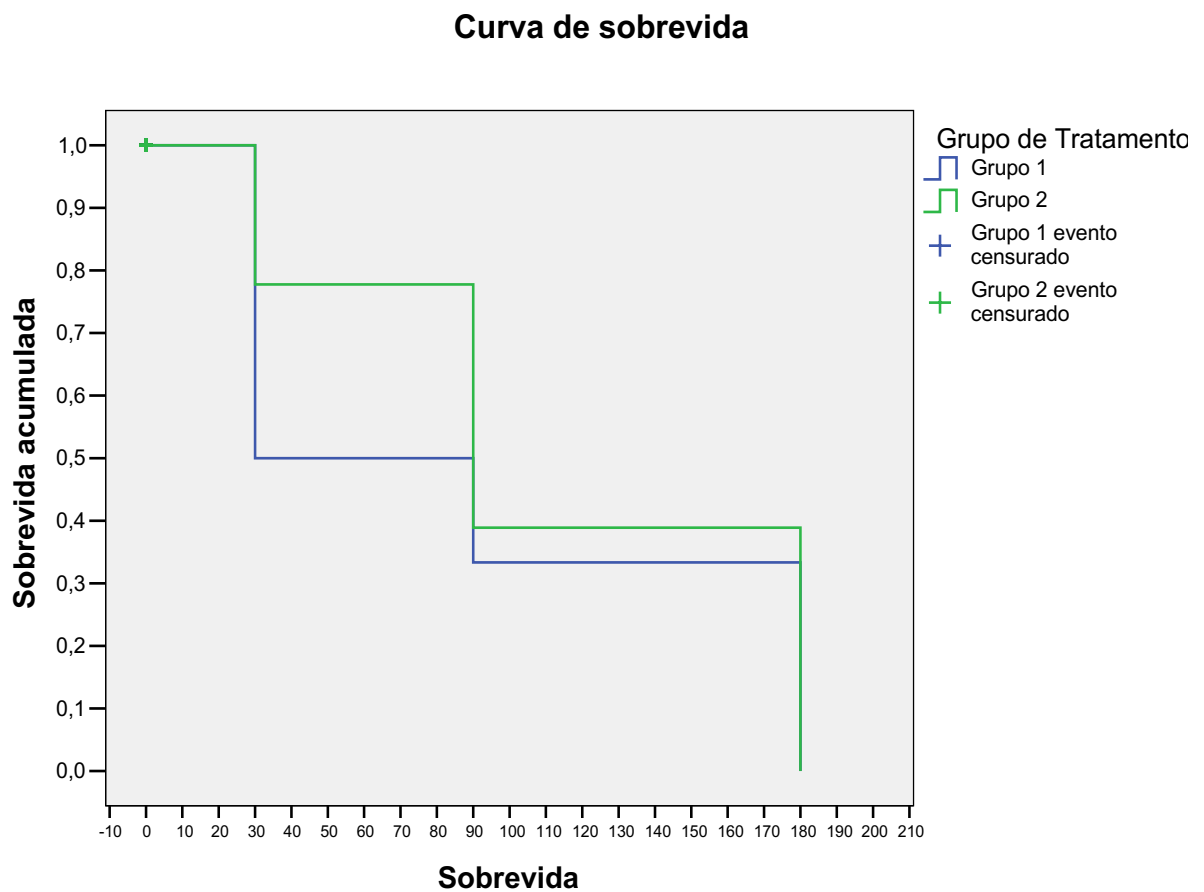


Gráfico 2 – Curva de sobrevivida dos pacientes sem tratamento prévio para esquistossomose para os grupos de tratamento 1 e 2

Os restantes 75 pacientes que haviam recebido tratamento prévio para a esquistossomose foram assim distribuídos: 35 (46,6%) no grupo 1 e 40 (53,4%) no grupo 2, com percentuais de negatificação de exames de fezes de respectivamente 91,4 % no grupo 1 e 87,5% no grupo 2. A comparação entre os grupos feita pela

curva de sobrevivência de Kaplan-Meier mostrou sobrevivência média de 100 dias no grupo 1 e de 90 dias no grupo 2 com desvio padrão de 43 dias e 36 dias respectivamente, sendo esta diferença na resposta terapêutica sem significância estatística, com $p = 1,000$ por Mantel-Cox.

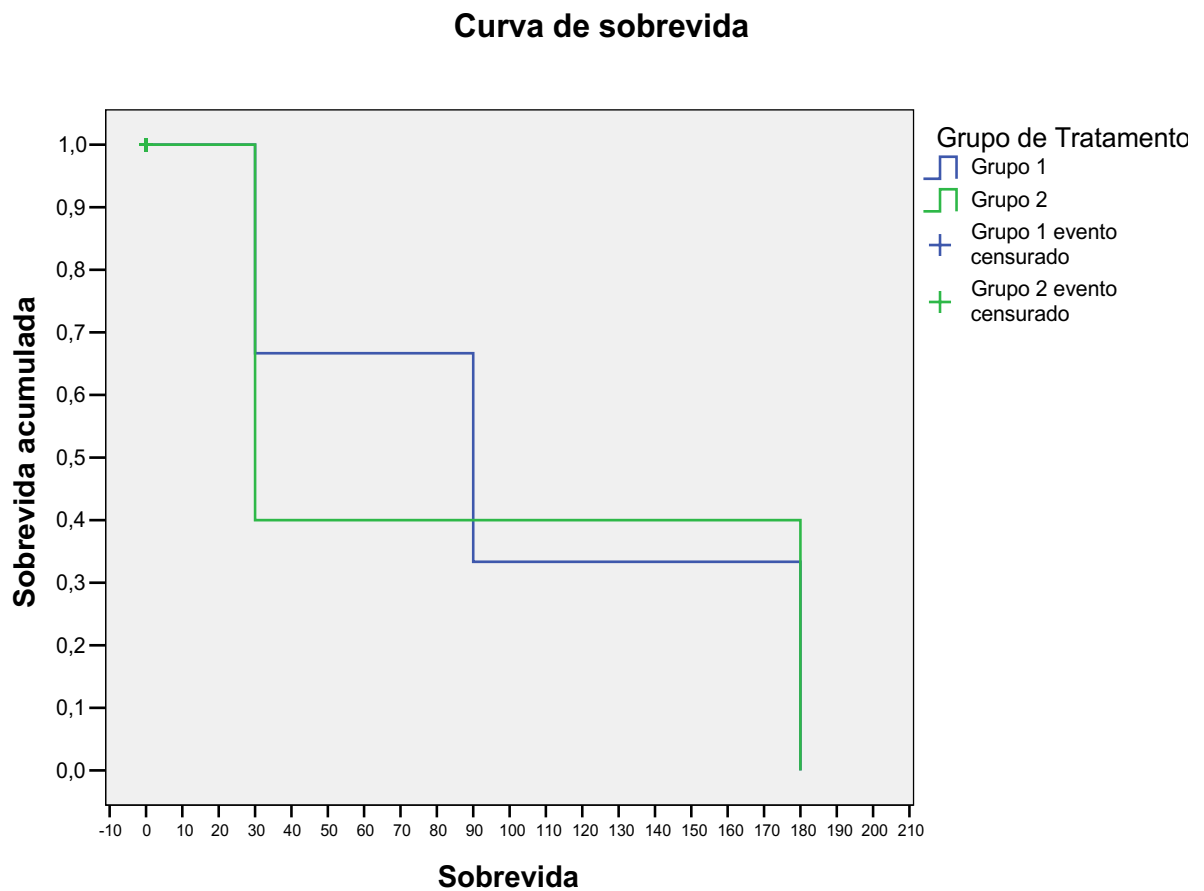


Gráfico 3 – Curva de sobrevivência dos pacientes com tratamento prévio para esquistossomose para os grupos de tratamento 1 e 2

Os pacientes foram ainda estratificados de acordo com o número de exames de controle realizados após o tratamento. Para os pacientes que realizaram um exame de controle o percentual de cura foi de 90,7% no geral e nos dois grupos de tratamento. Para aqueles submetidos a dois exames de controle após o tratamento

o percentual de cura geral foi de 89,6%, sendo de 91,2% no grupo 1 e de 87,7% no grupo 2. Nos pacientes submetidos a 3 exames de controle o percentual de cura total foi de 80,2%, sendo 86,7% no grupo 1 e de 75,5% no grupo 2 (TAB. 24). A comparação entre os grupos feita pela curva de sobrevivência de Kaplan-Meier, para cada um dos estratos não mostrou diferença estatisticamente significativa, sendo o valor de $p = 0,132$; $0,520$; e $0,515$; respectivamente para os estratos de um, 2 e 3 exames de controle após o tratamento.

TABELA 24

Percentual de cura observado em cada grupo de tratamento estratificado pelo número de exames de controle após o tratamento –
Grupo 1 - 80mg/kg de peso, Grupo 2 - 50 mg/kg de peso

Grupo de Tratamento	Resultado do controle após o tratamento								
	1 exame			2 exames			3 exames		
	Negativo	Positivo	Total	Negativo	Positivo	Total	Negativo	Positivo	Total
Grupo 1 (80mg/kg)	39 (90,7%)	4 (0,9%)	43 (100%)	52 (91,2%)	5 (8,8%)	57 (100%)	39 (86,7%)	6 (13,3%)	45 (100%)
Grupo 2 (50mg/kg)	39 (90,7%)	4 (0,9%)	43 (100%)	43 (87,7%)	6 (12,3%)	49 (100%)	38 (75,5%)	13 (24,5%)	51 (100%)
Total	78 (90,7%)	8 (0,9%)	86 (100%)	95 (89,6%)	11 (10,4%)	106 (100%)	77 (80,2%)	19 (19,8%)	96 (100%)

Nos 38 pacientes nos quais o tratamento não foi eficaz, observou-se uma redução na contagem média de ovos, em média, de 352 ovos por grama de fezes nos exames pré-tratamento para 32 ovos por grama de fezes nos exames pós-tratamento. No grupo 1 a redução foi de 132 ovos por grama de fezes para 24 ovos por gramas de fezes, representando uma redução de 81,8% e no grupo 2 a redução foi de 495 ovos por grama de fezes para 38 ovos por grama de fezes, representando uma redução de 92,3%. A diferença na redução da contagem de ovos média após o

tratamento não foi estatisticamente significativa, com teste t mostrando $p = 0,475$ (TAB. 25).

TABELA 25

Contagem média de ovos por grama de fezes antes e após o tratamento dos pacientes, distribuídos por grupo de tratamento – Grupo 1 - 80mg/kg de peso, Grupo 2 - 50 mg/kg de peso

	Número de ovos por grama de fezes		
	Pré-tratamento	Pós-tratamento	Redução %
Grupo 1	132	24	81,8
Grupo 2	495	38	92,3
Total	352	32	90,9

5.5.2. Efeitos adversos

Os efeitos adversos foram observados e registrados 2 e 48 horas após a administração do tratamento.

Quando observados 2 horas após o tratamento, 169 pacientes (58,6%) apresentaram pelo menos um efeito adverso, enquanto 119 (41,4%) não apresentaram efeito adverso.

Entre os 169 pacientes que apresentaram algum efeito adverso, 81 (47,9%) eram do grupo 1 e 88 (52,1%) eram do grupo 2, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos pelo teste do qui-quadrado ($p = 0,328$).

Os efeitos adversos relatados com maior frequência foram em ordem decrescente de frequência: gosto amargo em 138 pacientes (47,9%), distribuídos 65 (47,1%) no grupo 1 e 73 (52,9%) no grupo 2; tonturas em 48 pacientes (16,6%), sendo 23 (47,9%) no grupo 1 e 25 (52,1%) no grupo 2; dor abdominal em 20 pacientes (6,9%), com 10 pacientes (50%) em cada grupo de tratamento; náuseas em 20 pacientes (6,9%), distribuídos 14 (70%) no grupo 1 e 6 (30%) no grupo 2; cefaléia em 12 pacientes (4,2%), distribuídos 6 pacientes (50%) em cada um dos grupos de tratamento; sonolência em 9 pacientes (3,1%), distribuídos 6 (66,6%) no grupo 1 e 3 (33,3%) no grupo 2; fraqueza em 7 pacientes (2,4%), distribuídos 4 (57,1%) no grupo 1 e 3 (42,9%) no grupo 2; vômitos em 4 pacientes (1,4%), sendo 3 (75%) no grupo 1 e um (25%) no grupo 2; urticária, em apenas um paciente (0,3%) do grupo 1. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos pelo teste do qui-quadrado e teste de Fisher em nenhum dos efeitos dentro das primeiras duas horas de observação. Os respectivos valores de p foram: 0,265; 0,692; 0,961; 0,071; 0,970; 0,320; 1,000; 0,367; 1,000 (TAB. 26) (GRAF. 4).

TABELA 26

Efeitos adversos, ordenados em ordem decrescente de frequência, observados até duas horas após o tratamento, distribuídos por grupo de tratamento –

Grupo 1 - 80mg/kg de peso, Grupo 2 - 50 mg/kg de peso

Efeitos adversos	2 horas					
	Presente			Ausente		
	Grupo 1	Grupo 2	Total	Grupo 1	Grupo 2	Total
Total	81	88	169	64	55	119
Gosto amargo	65	73	138	80	70	150
Tontura	23	25	48	122	118	240
Dor abdominal	10	10	20	135	133	268
Náuseas	14	6	20	131	137	268
Cefaléia	6	6	12	139	137	276
Outros	4	6	10	141	137	278
Sonolência	6	3	9	139	140	279
Fraqueza	4	3	7	141	140	281
Vômitos	3	1	4	142	142	284
Diarréia	0	1	1	145	142	287
Dor no corpo	0	1	1	145	142	287
Urticária	1	0	1	144	143	287
Anorexia	0	0	0	145	143	288
Febre	0	0	0	145	143	288
Sudorese	0	0	0	145	143	288



Gráfico 4 – Efeitos adversos observados até duas horas após o tratamento, distribuído por cada grupo de tratamento

Foram ainda relatados outros efeitos além dos anteriores: ansiedade, boca seca, dor no braço, queimação na garganta, tenesmo intestinal e tremores por um paciente e salivação e turvação visual por dois pacientes.

Os efeitos adversos ocorridos desde a administração do tratamento foram novamente investigados 48 horas após o mesmo, por agentes de saúde, sendo que 41 (14,2%) dos 288 não responderam aos agentes de saúde, sendo obtidas informações de 247 pacientes, distribuídos 129 (52,2%) no grupo 1 e 118 (47,8%) no grupo 2, não havendo diferença estatisticamente significativa no número de faltosos entre os dois grupos pelo teste do qui-quadrado ($p = 0,117$).

O número de pacientes que relatou algum efeito colateral foi de 194 (78,5%), alocados 111 (57,2%) no grupo 1 e 83 (42,8%) no grupo 2, havendo diferença

estatisticamente significativa entre os dois grupos pelo teste do qui-quadrado ($p = 0,003$).

Os efeitos adversos relatados, onde foi observada diferença entre os grupos, foram: tonturas em 126 pacientes (51%), sendo distribuídos 74 (58,7%) no grupo 1 e 52 (41,3%) no grupo 2, havendo diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos pelo teste do qui-quadrado ($p = 0,037$); náuseas em 75 pacientes (30,4%), distribuídos 49 (65,3%) no grupo 1 e 26 (34,7%) no grupo 2, havendo diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos pelo teste do qui-quadrado ($p = 0,006$); cefaléia em 74 pacientes (30%), distribuídos 46 (62,1%) no grupo 1 e 28 (37,9%) no grupo 2, havendo diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos pelo teste do qui-quadrado ($p = 0,041$); vômitos em 58 pacientes (23,5%), distribuídos 44 (75,9%) no grupo 1 e 14 (24,1%) no grupo 2, havendo diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos pelo teste do qui-quadrado ($p = 0,000$); sudorese em 42 pacientes (17%), alocados 29 (69%) no grupo 1 e 13 (31%) no grupo 2, havendo diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos pelo teste do qui-quadrado ($p = 0,017$); anorexia em 42 pacientes (17%), sendo 28 (66,7%) no grupo 1 e 14 (32,3%) no grupo 2, havendo diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos pelo teste do qui-quadrado ($p = 0,040$) (TAB. 27) (GRAF. 5).

Foram ainda observados, sem diferença estatística significativa entre os grupos: fraqueza em 105 pacientes (42,5%), com 58 (55,2%) no grupo 1 e 47 (44,8%) no grupo 2; gosto amargo estava presente em 98 pacientes (39,7%), sendo 58 (59,2%) no grupo 1 e 40 (40,8%) no grupo 2; diarréia em 46 pacientes (18,6%), distribuídos

28 (60,8%) no grupo 1 e 18 (39,2%) no grupo 2; dor abdominal em 34 pacientes (13,8%), distribuídos 17 (50%) em cada um dos grupos; febre em 22 pacientes (8,9%), sendo distribuídos 12 (54,5%) no grupo 1 e 10 (45,5%) no grupo 2; sonolência em 14 pacientes (5,7%), alocados 7 (50%) em cada um dos grupos de tratamento; dores no corpo em 12 pacientes (4,9%), distribuídos 6 (50%) em cada um dos grupos de tratamento; urticária em 8 pacientes (3,2%), distribuídos 5 (62,5%) no grupo 1 e 3 (27,5%) no grupo 2. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos pelos testes do qui-quadrado e Fisher para estes efeitos adversos sendo os respectivos valores de p: 0,415; 0,076; 0,864; 0,780; 0,820; 0,864; 0,874; 0,724 (TAB. 27) (GRAF. 5).

Foram ainda relatados outros efeitos além dos anteriores: alucinações, dispnéia, dor no peito e turvação visual. Cada um destes por um (0,4%) paciente apenas, todos do grupo 1 (TAB. 27) (GRAF. 5).

TABELA 27

Efeitos adversos, ordenados em ordem decrescente de frequência, observados

48 horas após o tratamento, distribuídos por grupo de tratamento –

Grupo 1 - 80mg/kg de peso, Grupo 2 - 50 mg/kg de peso

Efeitos adversos	48 horas					
	Presente			Ausente		
	Grupo 1	Grupo 2	Total	Grupo 1	Grupo 2	Total
Total	111	83	194	18	35	53
Tontura	74	52	126	55	66	121
Fraqueza	58	47	105	71	71	142
Gosto amargo	58	40	98	71	78	149
Náuseas	49	26	75	80	92	172
Cefaléia	46	28	74	83	90	173
Vômitos	44	14	58	85	104	189
Diarréia	28	18	46	101	100	201
Anorexia	28	14	42	101	104	205
Sudorese	29	13	42	100	105	205
Dor abdominal	17	17	34	112	101	213
Febre	12	10	22	117	108	225
Sonolência	7	7	14	122	111	233
Dor no corpo	6	6	12	123	112	235
Urticária	5	3	8	124	115	239
Outros	4	0	4	125	118	243

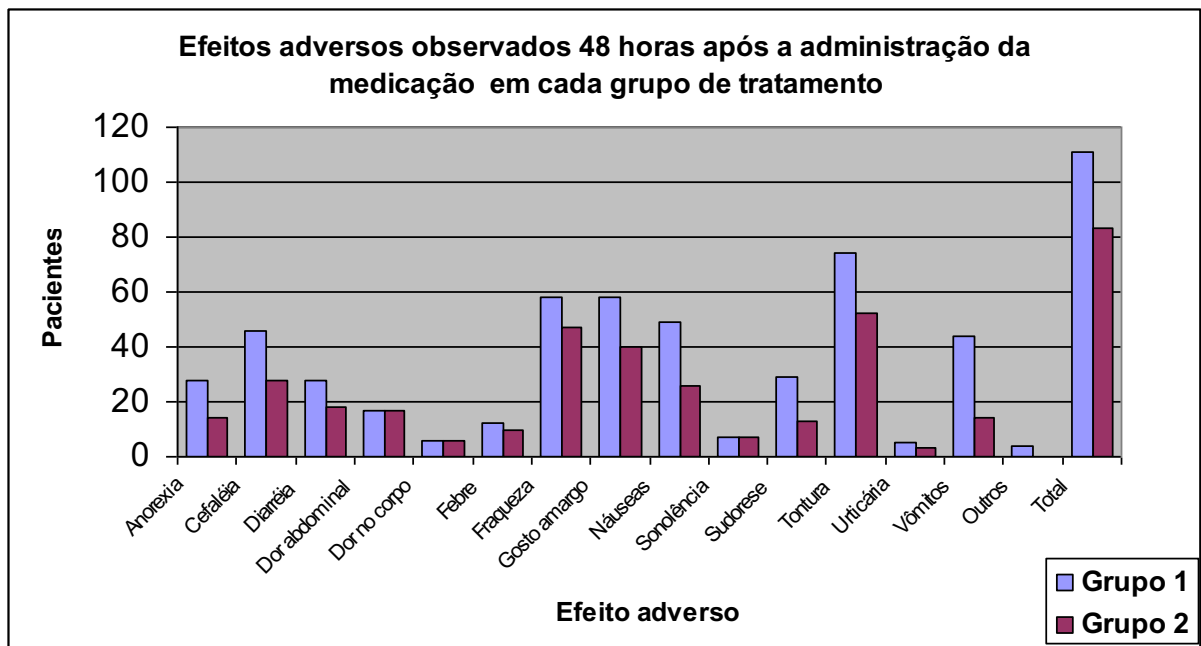


Gráfico 5 – Efeitos adversos observados 48 horas após o tratamento, distribuídos por cada grupo de tratamento

Todos os pacientes que apresentaram efeitos adversos relataram que os mesmos foram leves ou moderados, não sendo necessário tratamento específico em nenhum dos casos, com resolução espontânea a partir do segundo dia após o tratamento.

6. DISCUSSÃO

6. Discussão

A expectativa inicial era de se conseguir uma melhora nos índices de cura da esquistossomose mansônica, obtidos com o praziquantel, dos cerca de 60 a 70% ou menores que vinham sendo observados com os diferentes regimes de tratamento até o presente estudo (Prata; Katz e Rocha, 1982; Cunha, 1987; Doenhoff, 2002; Ferrari, 2003; Raso, 2004; Botros 2005) para cerca de 90 a 95% com o esquema de tratamento de 80 mg/kg de peso fracionado em duas doses.

Tal expectativa advém da possibilidade de aumento do tempo de circulação plasmática de concentrações eficazes, e aumento do pico de concentração plasmática, obtidos com o fracionamento da dose do praziquantel, sendo que a meia vida plasmática observada em estudos anteriores com dose única era de cerca de 2 horas (Buhring, 1978; Castro, 2000) e a observância por alguns autores, destas concentrações por períodos prolongados após o fracionamento de dose (Jung, 1997). O fracionamento teve também como objetivo a redução dos efeitos adversos, uma vez que o pico de concentração plasmática não seria tão alto quanto aquele observado com a administração de dose única de 80 mg/kg de peso.

Os resultados obtidos com o tratamento da esquistossomose nos dois esquemas propostos não mostrou diferença significativa do ponto de vista estatístico. Os percentuais de cura foram altos em ambos os grupos, sendo próximos a 90%, maior do que aqueles observados em estudos recentes (Prata; Katz e Rocha, 1982; Cunha, 1987; Doenhoff, 2002; Ferrari, 2003; Raso, 2004; Botros 2005). Estes valores estão muito provavelmente superestimados por uma quantidade insuficiente de exames de

fezes para o controle após o tratamento dos pacientes (Cunha, 1987), pois a redução da contagem de ovos após o tratamento é significativa, havendo queda na sensibilidade do exame de fezes. Isto fica comprovado com a observação da redução dos percentuais de cura quando comparamos aqueles pacientes submetidos a apenas um exame com aqueles submetidos a 3 exames de controle após o tratamento. O seguimento dos grupos foi dificultado pela pouca cooperação e migração freqüente de indivíduos da localidade estudada para outros locais.

A superestimação dos percentuais de cura pode ter contribuído para a não observância de diferença entre os grupos, uma vez que ambos os esquemas apresentaram taxas de cura elevadas, próximas daquelas mais altas já relatadas anteriormente (Ferrari, 2003). Um melhor acompanhamento, conjuntamente a uma maior amostragem, podem obter resultados diferentes.

O intervalo de uma hora entre as administrações do medicamento, apesar de facilitar o trabalho dos agentes de saúde, pode ter interferido negativamente na eficácia esperada uma vez que o tempo de concentração plasmática eficaz pode não ter sido consideravelmente aumentado, uma vez que os estudos que demonstram tal aumento utilizaram intervalos maiores que os utilizados no presente estudo (Jung et al., 1997).

A baixa carga parasitária média, estimada pela contagem de ovos de cerca de 352 e 132 ovos por grama de fezes nos dois grupos pode também ter contribuído para as altas taxas de cura obtidas (Raso, 2004). Estudos em áreas de maior prevalência e possivelmente maior carga parasitária podem interferir nos resultados. Como

também relatado anteriormente, foi observada redução significativa da contagem média dos ovos por grama de fezes naqueles pacientes não curados, indicando redução da carga parasitária.

O tratamento prévio para esquistossomose não mostrou influência significativa nos resultados obtidos, sendo os percentuais de cura semelhantes, no total, no grupo sem tratamento prévio para a esquistossomose e no grupo com tratamento prévio para a esquistossomose.

As taxas de cura foram pouco maiores, porém sem significância estatística, no grupo tratado com o esquema de 80 mg/kg de peso em dose fracionada. Porém foi observada maior incidência de efeitos adversos relacionados a este esquema terapêutico, estatisticamente significativa, principalmente quando estes efeitos foram investigados 48 horas após o tratamento. Os efeitos adversos observados foram similares àqueles relatados por outros autores, em tipificação e freqüência, sendo da ordem de 58,6% quando avaliados nas primeiras duas horas após o tratamento e de 78,5% quando investigados após 48 horas (Prata; Katz e Rocha, 1982; Coutinho, 1984; Cunha, 1987; Kabatereine, 2003).

Em termos comparativos observou-se que as características dos dois grupos constituídos eram semelhantes, não sendo observada diferença em nenhuma de suas características demográficas, antropométricas ou da morbidade relacionada à doença, demonstrando alocação adequada, não sendo então necessária a utilização de mecanismos para corrigir possíveis discrepâncias oriundas de diferenças entre os grupos.

Além de interferir na avaliação final das taxas de cura da doença, as perdas após o tratamento, reduzindo o número total de exames aos quais os pacientes foram submetidos, mesmo tendo sido distribuídas eqüitativamente entre os grupos estudados, podem ter exercido efeito significativo na comparação da eficácia entre os grupos, isto pode ser observado quando estratificamos os resultados de acordo com o número de exames de controle. Observou-se um aumento na diferença dos percentuais de cura entre os dois grupos, quando aumentamos o número de exames.

Com relação à avaliação da morbidade relacionada à doença, observamos que a mesma é baixa, uma vez que o percentual de pacientes com exames clínico e ultrasonográfico alterados relacionados à esquistossomose foi pequena, com 44 pacientes apresentando fibrose estimada pelo ultra-som. O único achado discrepante foi o aumento do lobo esquerdo do fígado segundo os critérios do SECOND INTERNATIONAL WORKSHOP, com quase metade dos pacientes com aumento, talvez relacionado à referência utilizada, já citada no trabalho referido, como possivelmente inadequada para todas as populações, tendo sido sugerida a realização de estudos para a determinação de valores de referência para cada população (SECOND INTERNATIONAL WORKSHOP, 1996).

Os demais dados de saúde coletados demonstrou tratar-se de população com bom estado geral de saúde, não se observando patologias graves. Tal fato pode se dever à urbanização e proximidade de grande centro urbano, o que facilita o acesso a informação e atendimento de saúde.

As condições de saneamento básico também podem estar relacionadas à qualidade de saúde da população uma vez que a localidade é servida por abastecimento de água e coleta de esgoto em grande parte dos domicílios. O contato e possível contaminação com *S. mansoni* provavelmente se dá em atividades rurais ou recreativas.

A correlação entre os achados clínicos e ultra-sonográficos não demonstrou diferenças significativas, talvez pela baixa prevalência de alterações, sendo porém a somatória destes dois métodos de avaliação a maneira mais adequada para a classificação das formas da doença (Gerspacher-Lara; Martins, 1998; Lambertucci, 2001).

A avaliação ultra-sonográfica dos pacientes foi, em algumas ocasiões, bastante dificultada pela grande quantidade de gases e fezes intestinais, fatores estes que podem estar relacionados à infecção pelo *S.mansoni* ou pela não observância de jejum prévio à realização dos exames (Pinto-Silva, 1992).

Quanto à utilização das pranchas de referência para a análise ultra-sonográfica qualitativa quanto a espessamento periportal, acredita-se que as mesmas podem trazer uniformidade na avaliação tanto intra quanto interobservador. Porém, quando se comparam os desenhos de forma direta aos achados de exame existe a possibilidade de superestimação dos achados, tal fato se deu por observância que o padrão A (“normal”), mostra tratos portais finos, observados apenas em indivíduos jovens. Para a avaliação de indivíduos adultos deve-se ter em mente que o aspecto

“normal” não corresponde exatamente ao retratado nas figuras, devendo então o examinador ter bom conhecimento dos achados normais. Talvez seja necessário um ajustamento nos desenhos de referência para facilitar a interpretação e a reprodutibilidade do método.

7. CONCLUSÕES

7. CONCLUSÕES

O tratamento da esquistossomose com o esquema terapêutico de 80 mg/kg de peso corporal por via oral, fracionado em duas administrações, não se mostrou mais eficaz que o esquema de 50 mg/kg de peso no presente estudo.

Além de não apresentar melhores resultados o novo esquema proposto resultou em efeitos adversos mais freqüentes, principalmente quando avaliados 48 horas após a administração do tratamento.

A morbidade relacionada à esquistossomose na população estudada foi baixa, sendo que as avaliações clínica e ultra-sonográfica não mostraram alterações significativas em grande parte dos pacientes.

Em futuros estudos poder-seá realizar ensaios clínicos semelhantes, porém com melhor seguimento e talvez intervalo maior entre as administrações, daqueles aqui observados, para se avaliar outras possibilidades terapêuticas para a esquistossomose com intuito de melhorar os índices de cura.

A ultra-sonografia aliada ao exame clínico deve continuar sendo utilizada na avaliação da morbidade relacionada à esquistossomose, porém com possíveis ajustamentos no protocolo proposto de pranchas de referência da Organização Mundial da Saúde.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRADE, Zilton A. A esquistossomose no Brasil após quase um século de pesquisas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* [online]. set./out. 2002, vol.35, no.5 [citado 08 Agosto 2005], p.509-513. Disponível na World Wide Web:<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822002000500014&lng=pt&nrm=iso>. ISSN 0037-8682.

BONESSO-SABADINI, Patrícia Ivana Pires e DIAS, Luiz Cândido De Souza. Altered Response of Strain of *Schistosoma mansoni* to Oxamniquine and Praziquantel. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. [online]. abr. 2002, vol.97, no.3 [citado 08 Agosto 2005], p.381-385. Disponível na World Wide Web:<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762002000300019&lng=pt&nrm=iso>. ISSN 0074-0276.

BOTROS S., et al. Current status of sensitivity to praziquantel in a focus of potential drug resistance in Egypt. *International Journal of Parasitology* 2005; 35:787-791.

BUHRING, K. U., et al. Metabolism of praziquantel in man. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 1978; 3: 179-190 apud Mandour M. E., et al. Pharmacokinetics of praziquantel in healthy volunteers and patients with schistosomiasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1990; 84(3):389-93.

CASTRO, N., et al. Bioavailability of praziquantel increases with concomitant administration of food. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2000; 44(10); 2903-2904.

CERRI, G. G. Contribuição da Ultra-sonografia no Diagnóstico da Forma Hepatoesplênica da Esquistossomose Mansônica. 1984. 109 f. Tese (Doutorado em Medicina) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 1984.

Cioli D., Pica-Mattoccia L. Praziquantel. *Parasitology Research*, 2003 ;90 Supp 1:S3-9.

COURA-FILHO, Pedro. Uso do paradigma de risco para a esquistossomose em áreas endêmicas no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*. [online]. out./dez. 1994, vol.10, no.4 [citado 08 Agosto 2005], p.464-472. Disponível na World Wide

Web:<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X1994000400006&lng=pt&nrm=iso>. ISSN 0102-311X.

COURA, J. R. e AMARAL, R. S. Epidemiological and control aspects of schistosomiasis in Brazilian endemic areas. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* [online]. ago. 2004, vol.99 supl.1 [citado 08 Agosto 2005], p.13-19. Disponível na World Wide Web:<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762004000900003&lng=pt&nrm=iso>. ISSN 0074-0276.

COUTINHO A. D., et al. Tratamento da esquistossomose hepatoesplênica com praziquantel. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 1984; 26:38-50.

CUNHA A. S., et al. Therapeutical evaluations of different dose regimens of praziquantel in schistosomiasis mansoni based on the quantitative oogram technique. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 1987; 29: 295-304.

DAYAN A. D. Albendazole, mebendazole and praziquantel. Review of non-clinical toxicity and pharmacokinetics. *Acta Tropica*, 2003; 86(2-3):141-59.

DOENHOFF M. J. et al., Resistance of *Schistosoma mansoni* to praziquantel: is there a problem? *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2002; 96(5):465-9.

FENWICK A. et al., Drugs for the control of parasitic diseases: current status and development in schistosomiasis. *Trends in Parasitology*. 2003; 19(11):509-515.

FERRARI T. et al., Efficacy of oxamniquine and praziquantel in the treatment of *Schistosoma mansoni* infection: a controlled trial. *Bulletin of the World Health Organization* [online]. 2003, vol.81, no.3 [cited 28 July 2005], p.190-196. Available from http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0042-6862003000300009&lng=en&nrm=iso. ISSN 0042-9686.

GERSPACHER-LARA R. et al. Splenic palpation for the evaluation of morbidity due to Schistosomiasis mansoni. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 1998, 93(supl.1):245-248.

HAGAN P., et al. Schistosomiasis control: keep taking the tablets. *Trends in Parasitology*, 2004; 20(2):92-97.

JUNG H, et al. Pharmacokinetic study of praziquantel administered alone and in combination with cimetidine in a single-day therapeutic regimen. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 1997; 41(6):1256-9.

KABATEREINE N. B., et al., Efficacy and side effects of praziquantel treatment in a highly endemic *Schistosoma mansoni* focus at Lake Albert, Uganda. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2003; 97: 599-603.

KATZ N. et al. A simple device for quantitative stool-thick-smear technique in schistosomiasis mansoni. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 1972; 14: 397-400.

KATZ N. & ROCHA R. S. Double-blind clinical trial comparing praziquantel with oxamniquine in schistosomiasis mansoni. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 1982; 24: 310-314.

KATZ, Naftale e PEIXOTO, Sérgio Viana. Análise crítica da estimativa do número de portadores de esquistossomose mansoni no Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. [online]. maio/jun. 2000, vol.33, no.3 [citado 08 Agosto 2005], p.303-308. Disponível na World Wide Web:<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822000000300009&lng=pt&nrm=iso>. ISSN 0037-8682.

LAMBERTUCCI JR et al. *Schistosoma mansoni*: assessment of morbidity before and after control. *Acta Tropica* 2000; 77:101-9.

LAMBERTUCCI J. R. et al. Double-blind clinical trial with oxamniquine in chronic schistosomiasis mansoni. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1982; 76:751-5.

LAMBERTUCCI J. R. et al. Hepatoesplenic Schistosomiasis in Field-based Studies: a Combined Clinical and Sonographic Definition. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 2001; Sup.:147-150.

LEOPOLD G., et al. Clinical pharmacology in normal volunteers of Praziquantel, a new drug against schistosomes and cestodes. An example of a complex study covering both tolerance and pharmacokinetics. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 1978; 1; 14(4):281-91 apud Mandour M. E., et al. Pharmacokinetics of praziquantel in healthy volunteers and patients with schistosomiasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1990; 84(3):389-93.

MACHADO, M. M., et al. Aspectos Ultra-Sonográficos Da Esquistossomose Hepatoesplênica. *Radiologia Brasileira*. [online]. 2002, vol.35, no.1 [citado 08 Agosto 2005], p.41-45. Disponível na World Wide Web:<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-39842002000100008&lng=pt&nrm=iso>. ISSN 0100-3984.

MAGALHAES, T. V. B., et al. Estudo clínico comparativo e ultra-sonografia entre indivíduos negativos e positivos para *Schistosoma mansoni* em áreas endêmicas de baixa morbidade e pacientes hospitalizados com doença hepatoesplênica. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* [online]. jan./fev. 2005, vol.38, no.1 [citado 08 Agosto 2005], p.33-37. Disponível na World Wide Web: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822005000100007&lng=pt&nrm=iso>. ISSN 0037-8682.

PEDUZZI P et al. Analysis of Randomized Controlled Trials. *Epidemiologic Review* 2002; 24:26-38.

PINTO-SILVA R. A. A ultra-sonografia no Diagnóstico da forma hepatoesplênica da Esquistossomose mansoni e de sua hipertensão Portal. 1992. 238 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 1992.

PRATA A et al. Praziquantel no tratamento da esquistossomose mansoni. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 1982; 24: 95-103.

RAZO G. et al. Efficacy and side effects of praziquantel against *Schistosoma mansoni* in a community of western Côte d'Ivoire. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2004; 98:18-27

SACONATO H, Atallah A. Interventions for treating schistosomiasis mansoni. *Cochrane Database System Rev.* 2000;(2):CD000528.

SECOND INTERNATIONAL WORKSHOP, 1 , 1996, Niamey. Ultrasound in Schistosomiasis – A Practical Guide to the Standardized Use of Ultrasonography for the Assessment of Schistosomiasis-related Morbidity. WHO, 2000. 49 p.