

VALOR DO OOGRAMA PARA A SELEÇÃO E AVALIAÇÃO DE MEDICAMENTOS DA ESQUISTOSSOMOSE MANSONI

A. Sales da CUNHA (1), J. Romeu CANÇADO (2), J. PELLEGRINO (3)
e Celso Afonso de OLIVEIRA (3)

RESUMO

O oograma se presta não só para a seleção de medicamentos novos, cuja eficácia ou ineficácia pode ser definida poucos dias após o término do tratamento, mas também para a avaliação da terapêutica da esquistossomose mansoni.

Os efeitos possíveis de três tipos de medicamentos são exemplificados com pacientes tratados.

Recomendam os autores a seguinte ordem no procedimento:

1.º) feitura do oograma antes do tratamento;

2.º) novo oograma seis dias após o término: os medicamentos inativos serão reconhecidos pela presença de ovos imaturos; os ativos exigirão tempo mais prolongado de observação;

3.º) repetição do oograma quatro meses após o tratamento, quando se comprovará a cura parasitológica ou a recidiva. Se possível, realizar exames antes de quatro meses (entre um e três) depois do tratamento, para se surpreender a recidiva em tempos menores, e também exames longo tempo depois da terapêutica, a fim de confirmar a cura parasitológica.

INTRODUÇÃO

Os esquistossomos, ao atingir a maturidade sexual, deixam o fígado acasalados e migram para o seu "habitat" definitivo que, no homem, é representado principalmente pelos plexos venosos do segmento retossigmoidiano.

As fêmeas do *S. mansoni* depositam na parede intestinal ovos imaturos, os quais, ao fim de seis dias, se transformam em ovos maduros, com o miracídio completamente constituído. Nesta fase, o ôvo permanece vivo nos tecidos intestinais por um período máximo de doze dias (PRATA⁸), ao cabo dos quais morre, se não fôr eliminado pelas fezes. Originam-se assim vários tipos mor-

fológicos de ovos mortos, porque o ôvo pode morrer em qualquer fase de sua evolução.

O conhecimento desses fatos peculiares à evolução dos ovos do *S. mansoni* nos tecidos do hospedeiro permite interpretar com segurança o oograma na esquistossomose. O oograma é o resultado da contagem dos vários tipos morfológicos dos ovos do *S. mansoni*, ao exame microscópico dos tecidos intestinais, local de postura dos parasitos.

A introdução da biopsia retoscópica (OTOLINA & ATENCIO⁶) e os vários aprimoramentos da técnica primitiva, incluindo as classificações morfológico-evolutivas dos ovos

Faculdade de Medicina da Universidade de Minas Gerais, Belo Horizonte; Cadeira de Terapêutica Clínica.

(1) Assistente de Terapêutica Clínica.

(2) Catedrático de Terapêutica Clínica.

(3) Do Instituto Nacional de Endemias Rurais, Centro de Pesquisas de Belo Horizonte.

do parasito, tornaram o oograma indispensável ao diagnóstico da atividade da doença e, em especial, à avaliação da terapêutica clínica da esquistossomose mansoni.

PRATA⁸, referindo-se ao método em tela, atribui-lhe valor principalmente na verificação da eficiência de medicamentos novos.

PRATA & SILVA⁹ empregaram um derivado das desoxibenzoínas (2-4-di-dietilamino-etoxidesoxibenzoína), conhecido sob a sigla 1183 TH, em drágeas, por via oral, no tratamento da esquistossomose mansoni. Concluíram pela ineficácia, pois a biopsia retal evidenciou ovos viáveis (imaturos) treze dias após o término do tratamento.

Outros estudos foram feitos nesse sentido. CANÇADO & CUNHA² mostraram ser o cloridrato de glucosamina, mesmo em altas doses, destituído de qualquer ação na esquistossomose mansoni, com base no oograma feito logo após a terapêutica.

CUNHA³, utilizando um medicamento bastante ativo na esquistossomose, o gluconato de sódio e antimonilo, pôs em evidência os diversos aspectos morfológicos evolutivos dos ovos do parasito no oograma, tendo em mira a avaliação da terapêutica. Neste particular, o conhecimento do mecanismo de ação dos antimoniais sobre o *S. mansoni* (BANG & HAIRSTON¹, VOCEL & MINNIN¹² e STANDEN¹¹) permite a interpretação exata dos achados do oograma.

Por outro lado, consubstanciando êstes fatos, PELLEGRINO, OLIVEIRA, FARIA & CUNHA⁷, descreveram nova técnica, tomando por base o oograma, para a triagem de drogas na esquistossomose experimental do camundongo. Submetendo camundongos infectados com *S. mansoni* a tratamento com medicamentos ativos verificaram profundas alterações no oograma feito em fragmentos retirados do intestino, alterações estas decorrentes da interrupção da oviposição ao nível desse órgão. O método do oograma mostrou-se muito sensível para selecionar novos medicamentos antiesquistossomóticos.

O presente trabalho tem por finalidade demonstrar que, na terapêutica clínica da esquistossomose, a eficiência de medicamentos novos pode ser perfeitamente avaliada através do oograma, mesmo nos dias ime-

diatos ao tratamento. Analisando os ovos do parasito, atendendo às suas formas evolutivas e ao tipo morfológico, tendo por base os dados da terapêutica experimental, teremos, de modo rápido e seguro, a definição sobre a atividade ou a inatividade do medicamento usado.

MATERIAL E MÉTODOS

Selecionamos para êste trabalho inicial, sobre a avaliação da terapêutica clínica da mansoníase pelo oograma, três medicamentos: um antimonial orgânico trivalente, o gluconato de sódio e antimonilo ("Triostib", Burroughs & Wellcome); um composto tio-xantônico sintetizado pelos Laboratórios CIBA sob a sigla 17581 [cloridrato de 1-(di-etilamino)etilamino)-4,6,8-trimetil-5-azo-tioxantona] e, finalmente, o cloridrato de glucosamina

Os pacientes eram, em sua maioria, da Enfermaria de Terapêutica Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade de Minas Gerais, quase sempre internados, em repouso relativo no leito e em dieta livre.

Os oogramas eram feitos em material colhido por biopsia e raspagem retais (CUNHA⁴) e a classificação adotada foi a de PRATA⁸. Fazia-se, via de regra, um primeiro oograma, antes de iniciar-se a terapêutica. Um segundo, logo após o término do tratamento, em torno de seis dias. Exames subseqüentes eram feitos em intervalos mais distantes, para comprovação da cura parasitológica, quando necessário.

Medicamentos, doses e esquemas: I. O gluconato de sódio e antimonilo foi administrado na dose total de 20 mg/kg de peso corpóreo, dividida em seis partes iguais, cada uma dada por via intravenosa diariamente, por seis dias consecutivos.

II. *CIBA 17581.* A tioxantona da CIBA foi administrada, por via oral, na dose de 5,6 a 11,0 mg/kg de peso corporal por dia, em tempo também variável de 7 a 17 dias.

III. O cloridrato de glucosamina foi dado por via oral, na dose de 12 g por dia, durante 21 dias consecutivos (dose total de 252 g). Usamos comprimidos de 0,5 g.

RESULTADOS

I) *Gluconato de sódio e antimonilo*. Já tratamos de cerca de 150 doentes com esse antimonial, com resultados semelhantes aos

publicados por um de nós (CUNHA³). Três eventualidades podem ocorrer, representadas nos Quadros I, II e III, a saber: a *cura* (Quadro I), a *recidiva* (Quadro II) e o *fracasso* (Quadro III), os dois últimos raros.

QUADRO I — GLUCONATO DE SÓDIO E ANTIMONILO: *Cura*

Parada definitiva da oviposição, comprovada longo tempo após o tratamento.

L.P.C., 28 anos, branco, masculino, casado, lavrador, natural de Brasília, MG, onde reside. Clínica particular, ambulatório.

Dose: 20,7 mg/kg; 168,7 mg/dia; total 1012,5 mg. *Esquema*: uma injeção intravenosa diária de 168,7 mg, por seis dias consecutivos; início em 3-12-59 e término em 8-12-59.

Oograma (biopsia e raspagem)	Antes do tratamento (2-12-59)	Após o término do tratamento		
		14-12-59 (6 dias)	16-1-60 (39 dias)	2-8-60 e 8-7-61 (238 e 578 d.)
Ovos viáveis				
— <i>Imaturos</i> :				
1º estágio	—	—	—	—
2º estágio	8	—	—	—
3º estágio	19	—	—	—
4º estágio	22	—	—	—
— <i>Maduros</i>	13	—	—	—
Ovos com distúrbio do desenvolvimento em- brionário	—	—	—	—
Ovos mortos				
— <i>Imaturos</i> :				
hemitransparentes	—	—	—	—
escuros	3	4	1	—
granulosos	—	—	—	—
com embrião retraído	—	—	—	—
— <i>Maduros</i> :				
recentemente	1	2	—	—
calcificados	—	—	—	—
Cascas:				
por abandono do miracídio	2	—	—	—
por absorção, eliminação do conteúdo, etc. .	—	—	—	—
Granulomas:				
sem conteúdo	—	—	—	—
com ovos ou cascas	—	—	—	—

QUADRO II — GLUCONATO DE SÓDIO E ANTIMONILO: *Recidiva (atividade temporária)*

Parada da oviposição logo após o tratamento (6 dias) e em controle de 37 dias; reinício da postura ovular em controle mais distante (126 dias).

M.H.G.A., 10 anos, branca, feminina, menor, estudante, natural de Belo Horizonte, MG, onde reside. Clínica particular, ambulatorio.

Dose: 20 mg/kg; 134 mg/dia; total 800 mg. *Esquema:* uma injeção intravenosa diária de 134 mg, por 6 dias consecutivos; início em 15-1-62 e término em 20-1-62.

Oograma (biopsia e raspagem)	Antes do tratamento (3-1-62)	Após o término do tratamento		
		26-1-62 (6 dias)	26-2-62 (37 dias)	26-5-62 (126 dias)
Ovos viáveis				
— <i>Imaturos:</i>				
1º estágio	86	—	—	2
2º estágio	50	—	—	8
3º estágio	160	—	—	—
4º estágio	14	—	—	—
— <i>Maduros</i>	128	22	—	17
Ovos com distúrbio do desenvolvimento embrionário	—	—	—	—
Ovos mortos				
— <i>Imaturos:</i>				
hemitransparentes	6	26	—	—
escuros	4	18	4	—
granulosos	—	4	—	—
com embrião retraído	—	—	—	—
— <i>Maduros:</i>				
recentemente	—	6	—	—
calcificados	18	2	6	15
Cascas:				
por abandono do miracídio	—	—	—	—
por absorção, eliminação do conteúdo, etc. .	—	—	—	—
Granulomas:				
sem conteúdo	—	—	12	—
com ovos ou cascas	—	5	7	2

QUADRO III — GLUCONATO DE SÓDIO E ANTIMONILO: *Fracasso*

Não houve interrupção da postura de ovos após o tratamento (eventualidade rara, em medicamento reconhecidamente ativo na esquistossomose).

P.M.R., 11 anos, branca, masculino, menor, estudante, natural de Formiga, MG e residente em Belo Horizonte. Ambulatório.

Dose: 20 mg/kg; 96 mg/dia; total 576 mg. *Esquema:* uma injeção intravenosa diária de 96 mg, por 6 dias consecutivos; início em 26-1-62 e término em 31-1-62.

Oograma (biopsia e raspagem)	Antes do tratamento (24-1-62)	Após o término do tratamento	
		6-2-62 (6 dias)	9-3-62 (37 dias)
Ovos viáveis			
— <i>Imaturos:</i>			
1º estágio	4	8	12
2º estágio	22	2	14
3º estágio	20	—	—
4º estágio	17	—	6
— <i>Maduros</i>	81	17	28
Ovos com distúrbio do desenvolvimento embrionário	—	—	—
Ovos mortos			
— <i>Imaturos:</i>			
hemitransparentes	8	2	6
escuros	—	15	2
granulosos	15	—	—
com embrião retraído	—	—	—
— <i>Maduros:</i>			
recentemente	—	—	—
calcificados	3	—	—
Cascas:			
por abandono do miracídio	—	—	—
por absorção, eliminação do conteúdo, etc. .	—	—	—
Granulomas:			
sem conteúdo	—	—	—
com ovos ou cascas	—	—	—

II) *CIBA 17581*. Nos Quadros IV e V, exemplificamos os resultados com êsse composto tioxantônico: *fracasso* e *recidiva*. Os outros casos se comportaram de modo semelhante aos dos Quadros IV e V, em função da dose empregada.

CUNHA, A. S. da; CANÇADO, J. R.; PELLEGRINO, J. *et al.* — Valor do oograma para a seleção e avaliação de medicamentos da esquistossomose mansoni. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo 5: 72-84, 1963.

QUADRO IV — CIBA 17.581: *Fracasso*

C.S.G., 19 anos, parda, feminina, solteira, doméstica, natural de Rubim, MG e residente em Belo Horizonte. Hospitalizada. R.C.: 2160.

Dose: 250 mg/dia (correspondente a 5,6 mg/kg de peso corporal por dia), com um total de 3.750 mg, por via oral. *Esquema:* 250 mg/dia (1 comprimido) durante 15 dias consecutivos; início em 20-4-61 e término em 4-5-61.

Oograma (biopsia e raspagem)	Antes do tratamento (15-4-61)	Após o término do tratamento	
		12-5-61 (8 dias)	10-6-61 (36 dias)
Ovos viáveis			
— <i>Imaturos:</i>			
1º estágio	—	8	74
2º estágio	4	3	18
3º estágio	28	—	55
4º estágio	43	—	—
— <i>Maduros</i>	293	20	372
Ovos com distúrbio do desenvolvimento embrionário	—	—	4
Ovos mortos			
— <i>Imaturos:</i>			
hemitransparentes	2	10	22
escuros	1	21	—
granulosos	—	4	—
com embrião retraído	—	—	4
— <i>Maduros:</i>			
recentemente	—	—	—
calcificados	4	8	6
Cascas:			
por abandono do miracídio	—	3	7
por absorção, eliminação do conteúdo, etc. .	—	—	—

QUADRO V — CIBA 17.581: *Recidiva (atividade temporária)*

Parada da oviposição logo após o tratamento (6 dias); reinício de postura ovular algum tempo depois (29 dias). Notar a diferença de dose do medicamento em relação com o caso referido no Quadro IV.

D.P.O., 21 anos, branco, masculino, solteiro, pedreiro, natural de Santa Maria do Suaçu, MG e residente em Belo Horizonte. Hospitalizado. R.C.: 1966.

Dose: 500 mg/dia (correspondente a 7,4 mg/kg de peso corporal por dia), com um total de 5.000 mg, por via oral. *Esquema*: 500 mg/dia (2 comprimidos) durante 10 dias consecutivos; início em 19-5-61 e término em 28-5-61.

Oograma (biopsia e raspagem)	Antes do tratamento (13-5-61)	Após o término do tratamento	
		3-6-61 (6 dias)	26-6-61 (29 dias)
Ovos viáveis			
— <i>Imaturos</i> :			
1º estágio	44	—	11
2º estágio	21	—	—
3º estágio	32	—	6
4º estágio	62	—	2
— <i>Maduros</i>	269	22	20
Ovos com distúrbio do desenvolvimento em- brionário	3	2	—
Ovos mortos			
— <i>Imaturos</i> :			
hemitransparentes	1	5	—
escuros	6	2	—
granulosos	12	12	10
com embrião retraído	—	4	8
— <i>Maduros</i> :			
recentemente	4	2	19
calcificados	18	1	1
Cascas:			
por abandono do miracídio	18	5	2
por absorção, eliminação do conteúdo, etc. .	—	6	9
Granulomas:			
sem conteúdo	—	—	—
com ovos ou cascas	—	2	—

III) *Cloridrato de glucosamina*. O Quadro VI focaliza um dos 4 pacientes tratados com essa substância, já publicado por CANÇADO & CUNHA², feita agora apenas a adaptação da classificação dos ovos. O resultado foi sempre o mesmo: *fracasso*.

QUADRO VI — CLORIDRATO DE GLUCOSAMINA: *Fracasso (substância inativa)*

Não houve qualquer modificação no oograma após o tratamento.

D.P.O., 20 anos, branco, masculino, solteiro, pedreiro, natural de Santa Maria do Suaçuí, MG e residente em Belo Horizonte. Hospitalizado. R.C.: 1966.

Dose e esquema: 12 g/dia (24 comprimidos) durante 21 dias consecutivos, com um total de 252 g (504 comprimidos); início em 12-7-60 e término em 1-8-60.

Oograma (biopsia e raspagem)	Antes do tratamento (11-7-60)	Após o término do tratamento		
		8-8-60 (7 dias)	1-9-60 (30 dias)	7-10-60 (66 dias)
Ovos viáveis				
— <i>Imaturos</i> :				
1º estágio	20	102	41	31
2º estágio	72	254	128	184
3º estágio	56	31	105	88
4º estágio	43	56	—	—
— <i>Maduros</i>	455	243	434	369
Ovos com distúrbio do desenvolvimento embrionário	—	—	—	—
Ovos mortos				
— <i>Imaturos</i> :				
hemitransparentes	6	2	—	6
escuros	—	4	11	11
granulosos	—	—	—	—
com embrião retraído	—	—	—	—
— <i>Maduros</i> :				
recentemente	4	—	—	—
calcificados	—	—	—	4
Cascas:				
por abandono do miracídio	100	61	—	16
por absorção, eliminação do conteúdo, etc. .	—	—	—	—
Granulomas:				
sem conteúdo	—	—	—	—
com ovos ou cascas	—	—	2	—

COMENTARIOS

Determinado medicamento empregado na terapêutica antiesquistossomótica será apreciado de dois modos:

- 1.º) A substância é ativa;
- 2.º) A substância é inativa.

No primeiro caso, isto é, de medicamento ativo, existe ação demonstrável contra os parasitos, que se traduz experimentalmente pela fuga dos vermes do mesentério para o sistema portal intra-hepático (SCHUBERT¹⁰ e STANDEN¹¹). Lógicamente, alterações ocorrem no oograma, que refletem a postura das fêmeas. Este ponto é importante para a compreensão do método e lhe confere a sensibilidade já evidenciada experimentalmente (PELLEGRINO *et al.*⁷). Todavia, a ação desse medicamento poderá ser pequena, fugaz, ou melhor, caracterizada por *atividade temporária*: volta dos parasitos ao mesentério e reinício da postura de ovos, após um período de latência. Mas, se decorrido tempo suficiente, não houver reinício da oviposição, refletindo extermínio dos parasitos, podemos concluir por *ação definitiva* da substância, que leva à cura da doença.

No segundo caso, isto é, a substância é *inativa*, verifica-se que o medicamento em questão é incapaz de promover qualquer modificação na distribuição dos vermes no sistema portal e o oograma não se modifica, já que a substância não tem nenhuma atividade sobre os parasitos.

Confrontando esses fatos com a nossa experiência na terapêutica clínica da esquistossomose mansoni, afirmamos que o oograma pode, poucos dias após o término de determinado tratamento, estabelecer se o medicamento foi ou não ativo na esquistossomose. É o que nos basta para a avaliação da terapêutica com medicamentos novos. Demais, podemos separar as substâncias *ativas*, em *temporárias*, com recidivas, ou *definitivas*, com cura parasitológica, ao lado das *inativas* (fracasso do tratamento).

Os Quadros I a VI, exemplificando as eventualidades mencionadas, usando os três tipos de medicamentos selecionados, registram os efeitos possíveis de cada um deles.

SUMMARY

Value of the oogram in selection and evaluation of drugs for mansonic schistosomiasis.

The oogram is good not only for the screening of new drugs, whose efficiency or unefficiency may be defined a few days after the end of treatment, but also for the evaluation of therapy for mansonic schistosomiasis.

The possible results of three kinds of drugs are exemplified by presenting some clinical cases.

The authors propose the following scheme:

- 1) to perform an oogram before treatment;
- 2) a new oogram 6 days after end of treatment: the inactive drugs will be recognized by the presence of immature ova; the active ones will take a longer observation period;
- 3) a third oogram is to be performed four months after treatment, when parasitological cure or a relapse will be proved.

If at all possible, this examination should be performed before 4 months have elapsed (between one and three months) after the end of treatment, so that a relapse may be detected earlier. It is also recommended that other examinations should be done after a longer period of time, in order to confirm the parasitological cure.

REFERENCIAS

1. BANG, F. B. & HAIRSTON, N. G. — Studies on schistosomiasis japonica. IV. Chemotherapy of experimental schistosomiasis japonica. Amer. J. Hyg. 44:348-366, 1946.
2. CANÇADO, J. R. & CUNHA, A. S. da — A ineficácia da glucosamina na esquistossomose mansoni. Hospital, Rio de Janeiro 59:1101-1115, 1961.
3. CUNHA, A. S. da — Avaliação da terapêutica da esquistossomose mansoni pelo oograma: observações sobre a ação do gluconato de sódio e antimônio. Belo Horizonte, 1961. Tese inaug. Fac. Med. Univ. Minas Gerais.
4. CUNHA, A. S. da — A raspagem da mucosa retal com curêta no diagnóstico da esquistossomose mansoni: comparação entre o oograma da raspagem e o da biopsia retal. Hospital, Rio de Janeiro 61:835-854, 1962.

CUNHA, A. S. da; CANÇADO, J. R.; PELLEGRINO, J. *et al.* — Valor do oograma para a seleção e avaliação de medicamentos da esquistossomose mansoni. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 5: 72-84, 1963.

5. KOPPISCH, E. — Studies on schistosomiasis mansoni in Puerto Rico. VI. Morbid anatomy of the disease as found in Puerto Ricans. *Puerto Rico J. pub. Health & trop. Med.* 16:395-455, 1940.
6. OTTOLINA, C. & ATENCIO, N. H. — Nuevos caminos para el diagnóstico clínico preciso de la schistosomiasis mansoni. *Rev. Policlin. Caracas* 12:348-380, 1943; também em: *Rev. Sanidad & As. soc.* 10:186-215, 1945.
7. PELLEGRINO, J.; OLIVEIRA, C. A.; FARRIA, J. & CUNHA, A. S. da — New approach to the screening of drugs in experimental schistosomiasis mansoni in mice. *Amer. J. trop. Med. & Hyg.* 11:201-215, 1962.
8. PRATA, A. — Biopsia retal na esquistossomose mansoni: bases e aplicações no diagnóstico e tratamento. Rio de Janeiro, SNES, 1957. Tese prof. Fac. Med. Univ. Bahia.
9. PRATA, A. & SILVA, P. — Tratamento da esquistossomose mansônica pelo 2-4-dietilamino-etoxi-desoxibenzoina. *Hospital, Rio de Janeiro* 57:263-266, 1960.
10. SCHUBERT, M. — Screening of drugs in experimental schistosomiasis mansoni in mice. *Amer. J. trop. Med.* 28:137-156, 1948.
11. STANDEN, O. D. — Experimental schistosomiasis. III. Chemotherapy and mode of drug action. *Ann. trop. Med. & Parasitol.* 47:26-43, 1953.
12. VOGEL, H. & MINNING, W. W. — Über die Einwirkung von Brechweinstein, Fuadin und Emetin auf *Bilharzia japonica* and deren Eier in Kaninchenversuch. *Acta trop.* 4:21-56; 97-116, 1947.

Recebido para publicação em 18 novembro 1962.