

SALMONELOSE ASSOCIADA À ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA

HÉPATO-ESPLÊNICA. AÇÃO DO PRAZIQUANTEL

M. A. SHIKANAI-YASUDA (1), S. A. de CARVALHO (2), P. H. YASUDA (3), G. Del NEGRO (4),
M. SHIROMA (4) e V. AMATO NETO (5)

R E S U M O

Cinco pacientes portadores de esquistossomose mansônica hépato-esplênica, associada à salmonelose, foram tratados com dose única de praziquantel (60 mg/kg peso), havendo desaparecimento da hipertermia do 1.º ao 3.º dia após a terapêutica e cura clínica subsequente da salmonelose e da esquistossomose. O estudo da sensibilidade "in vitro" das bactérias isoladas: *Salmonella minnesota*, *Salmonella dublin*, *Salmonella panama* e *Salmonella typhi* (2 pacientes) não mostrou ação direta do praziquantel sobre tais enterobactérias. Os soros coletados antes e 24 horas após o tratamento não foram capazes de inibir o crescimento das bactérias isoladas dos respectivos pacientes.

I N T R O D U Ç Ã O

Embora antimicrobianos comumente utilizados no tratamento da febre tifóide sejam eficazes na salmonelose associada à esquistossomose, falhas terapêuticas têm sido descritas tanto na esquistossomíase mansônica^{6,9,13,19}, como nas esquistossomíases japônica¹⁸ e hematológica⁷. Assim, entre nós, há relatos de insucesso com o uso de cloranfenicol, havendo necessidade de novas séries do mesmo medicamento ou do uso de outros antibióticos (ampicilina, gentamicina)^{6,21}. Em alguns pacientes, não se observou resposta terapêutica com o uso de antimicrobianos (cloranfenicol, ampicilina, tetraciclina, estreptomina, ácido nalidixico e sulfonamidas), tendo sido utilizadas drogas esquistossomicidas^{6,9,13}.

Estes medicamentos constituem-se em boa opção terapêutica nessa associação, tendo-se relatos de bons resultados com o emprego de antimoniais na esquistossomíase japônica¹⁸, hematológica⁷ ou com o uso de niridazol^{5,6,11,13}, hy-

canthone^{9,10,20}, oxamniquine¹ e praziquantel⁴ na esquistossomíase mansônica. Há um caso descrito de falha terapêutica com o uso de hycanthon em criança de 5 anos, não se podendo afastar, no entanto, insucesso quanto à cura da esquistossomíase mansônica²¹.

Os relatos de YOUNG & col.²² e LoVERDE & col.⁸ sobre a fixação de bactérias principalmente no tegumento do *Schistosoma mansoni*, possivelmente por meio de receptores específicos⁸, e também, em menor importância, sobre o alojamento de bactérias no interior do tubo digestivo dos esquistossomos (OTTENS & DICKERSON¹⁴, YOUNG & col.²², LoVERDE & col.⁸) permitiram compreender parcialmente o sucesso observado com o emprego de esquistossomicidas na terapêutica da salmonelose associada à esquistossomose.

Um dos mecanismos envolvidos na cura por drogas esquistossomicidas se relaciona, pois, à

- (1) Prof. Assistente Dr. — Depto. Medicina Tropical e Dermatologia da Faculdade de Medicina da USP, São Paulo, Brasil
- (2) Prof. Assistente — Depto. Medicina Tropical e Dermatologia da Faculdade de Medicina da USP
- (3) Prof. Assistente Dr. — Depto. de Microbiologia do Instituto de Ciências Biomédicas da USP
- (4) Prof. Adjunto — Depto. Medicina Tropical e Dermatologia da Faculdade de Medicina da USP
- (5) Prof. Titular — Depto. Medicina Tropical e Dermatologia da Faculdade de Medicina da USP

destruição do helminto, ficando a bactéria exposta à ação da resposta imune. Outros mecanismos poderiam estar presentes, tais como: a) ação direta do medicamento sobre a bactéria, já descrita em relação ao niridazol¹¹; b) normalização da resposta imune anti-Salmonella, possivelmente deprimida na vigência da associação^{12,15,16}.

No presente trabalho, propusemo-nos a estudar a ação do praziquantel: a) "in vivo", em pacientes com salmonelose associada à esquistossomose; b) "in vitro", sobre bactérias do gênero *Salmonella*, isoladas de pacientes.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Casuística

Cinco pacientes com esquistossomose mansônica hépato-esplênica foram tratados com dose única de 60 mg/kg de praziquantel. Esta dose foi escolhida devido à idade dos pacientes e/ou oviposição intensa. As principais informações relacionadas ao quadro clínico e exames laboratoriais estão nas Tabelas I e II. Todos apresentavam ovos viáveis de *Schistosoma mansoni* à coprosopia quantitativa.

T A B E L A I

Distribuição e dados de anamnese e exame físico de 5 pacientes com salmonelose associada à esquistossomose mansônica

Pacientes	Idade (anos)	Febre (duração/ meses)	Estado nutricional	Queixas principais	Hepatomegalia (cm R.C.D.)		Esplenomegalia (cm R.C.E.)
					LHCD ^(a)	ap. xifóide	
1. L.O.R.S.	17	3	regular	fraqueza, dor abdominal	3	6	2
2. E.E.S.	15	4	mau	fraqueza, dor abdominal	6	13	6
3. J.B.S.	13	2	mau	diarréia, dor abdominal	6	9	9
4. J.S.	7	3	regular	dispnéia, emagrecimento	3	6	2
5. A.R.S.	19	5	regular	fraqueza, dor abdominal	10	13	7

(a) LHCD — Linha Hemiclavicular Direita

T A B E L A II

Distribuição de dados laboratoriais (hemocultura, contagem de eritrócitos, dosagem de hemoglobina e coprosopia quantitativa), dose de praziquantel administrada e duração da febre após o tratamento

Pacientes	Hemocultura	Eritrócitos X10 ⁶ /mm ³	Hemoglobina (g/ml)	Coprosopia (ovos/g fezes)	Praziquantel (mg)	Duração da febre (horas)
1. L.O.R.S.	<i>S. typhi</i>	3,8	10,2	2592	3300	< 4 ^(a)
2. E.E.S.	<i>S. minnesota</i>	3,3	7,7	120	2100	65
3. J.B.S.	<i>S. dublin</i> ^(b)	3,2	7,1	312	1800	60
4. J.S.	<i>S. panama</i>	5,1	10,5	264	1350	< 4 ^(a)
5. A.R.S.	<i>S. typhi</i>	3,7	7,2	8280	2100	< 4 ^(a)

(a) 1.^a observação de temperatura somente 4 horas após a medicação, estando já os pacientes sem febre

(b) hemoculturas positivas após o uso de cloranfenicol e antes da prescrição de praziquantel

Ressalte-se que o paciente J.B.S. (Fig. 3) havia recebido cloranfenicol 50 mg/kg/dia, por 10 dias, sem sucesso terapêutico, persistindo com hemoculturas positivas. Em todos os casos, o diagnóstico de bacteremia por *Salmonella* foi feito pelo isolamento de bactérias em hemoculturas.

Métodos

As provas "in vitro" de sensibilidade das bactérias ao praziquantel foram realizadas por

método de diluição do medicamento em tubos, em concentrações de 0,1; 1,0; 10,0; 100,0 e 1000,0 µg/ml.

O estudo do poder bactericida dos soros colhidos antes e 24 horas após o tratamento foi feito segundo método de SCHLICHTER & col.¹⁷, com modificações propostas por WASHINGTON (in BAILEY³). Os soros foram analisados nas diluições de 1:2 a 1:16 (exceto no paciente J.B.S. — 1:8 e 1:16) e as leituras foram realizadas 24 horas após incubação com a bactéria isolada do paciente.

RESULTADOS

Tratamento dos pacientes

A resposta dos pacientes ao praziquantel foi evidenciada pelo desaparecimento da febre rapidamente, do 1.º ao 3.º dia após a medicação, como se pode ver nos gráficos representados nas Figs. 1 a 5. A evolução clínica foi favorável,

com melhora do apetite e do estado geral e nutricional, aumento de peso e redução da hepatoesplenomegalia. As coproculturas realizadas após o tratamento foram negativas. Em todos os pacientes, houve cura da esquistossomose e da salmonelose (o paciente J.B.S. recebeu 2.ª dose de praziquantel 40 dias após a 1.ª dose). Não foram observados efeitos colaterais do praziquantel.

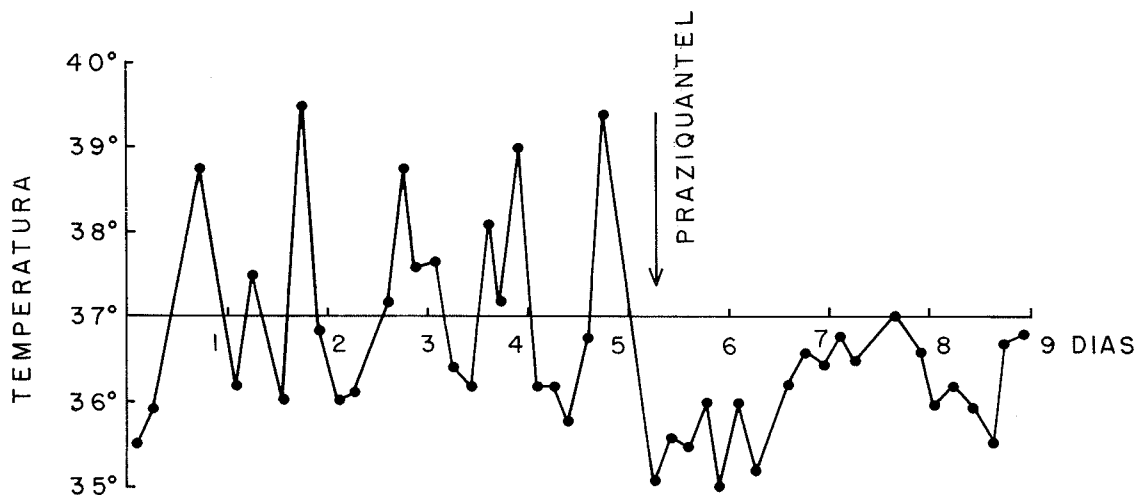


Fig. 1 — Gráfico de temperatura do paciente 1 (L.O.R.S.)

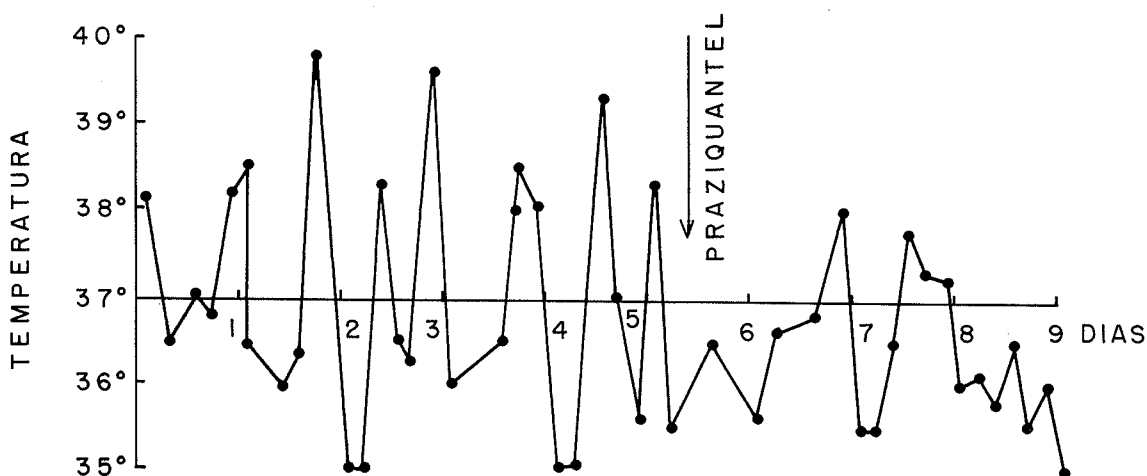


Fig. 2 — Gráfico de temperatura do paciente 2 (E.S.S.)

Sensibilidade "in vitro" das bactérias isoladas ao praziquantel

Utilizando-se concentrações de praziquantel de 0,1; 1,0; 10,0; 100,0 e 1000,0 µg/ml, não se

observou inibição do crescimento de quaisquer das bactérias isoladas das hemoculturas dos cinco pacientes.

Poder bactericida do soro

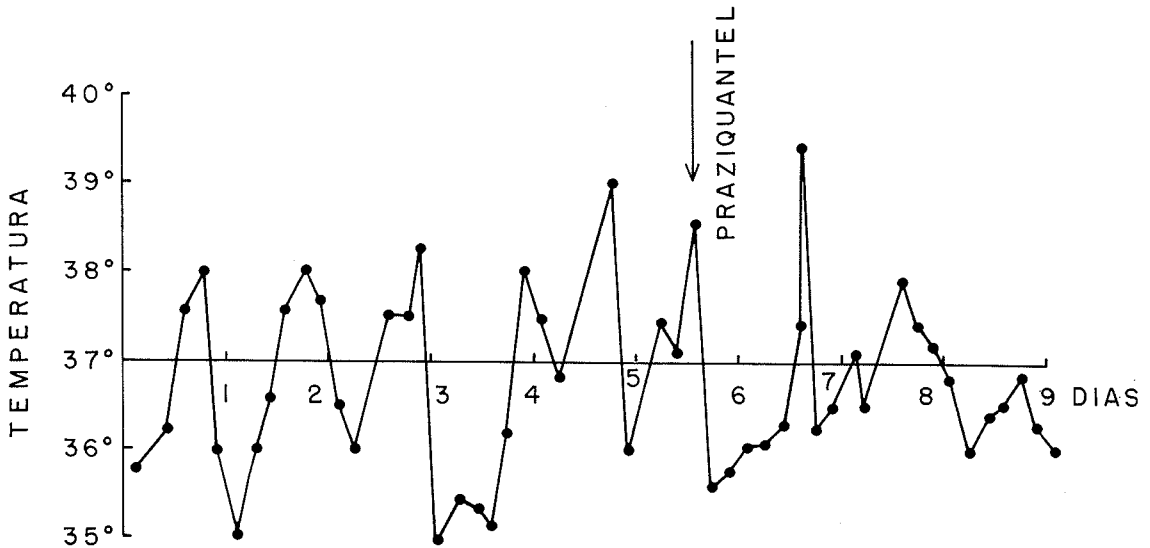


Fig. 3 — Gráfico de temperatura do paciente 3 (J.B.S.)

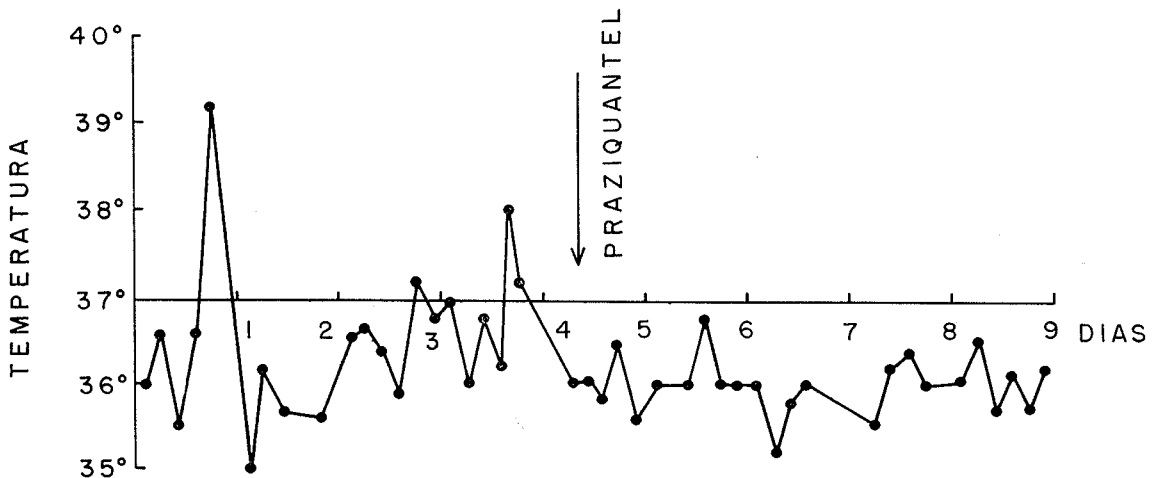


Fig. 4 — Gráfico de temperatura do paciente 4 (J.S.)

Não houve inibição do crescimento de *Salmonella* em presença de soro do paciente do qual ela foi isolada, utilizando-se diluições de 1:2 a 1:16, exceto em relação ao paciente J.B.S., no qual as diluições utilizadas foram de 1:8 e 1:16.

COMENTÁRIOS

Este trabalho apresenta as primeiras informações sobre a eficácia do praziquantel, em dose única de 60 mg/kg, no tratamento da salmonelose associada à esquistossomose mansônica;

observando-se resposta terapêutica precoce, comparável às descritas com o niridazol (1.º e 2.º dia após a medicação) ^{6,13}. CASTRO & col. ⁴, em trabalho apresentado ao Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, em 1980, utilizaram dose única de 40 mg/kg de praziquantel em 2 pacientes, com desaparecimento da hipertermia somente no 10.º e 18.º dia após o uso do medicamento, em contraste ao observado no presente estudo, sempre antes do 3.º dia após o tratamento. Em relação ao hancanhone, a queda da temperatura tem sido notada entre o 6.º e 10.º dia após a terapêutica ⁹

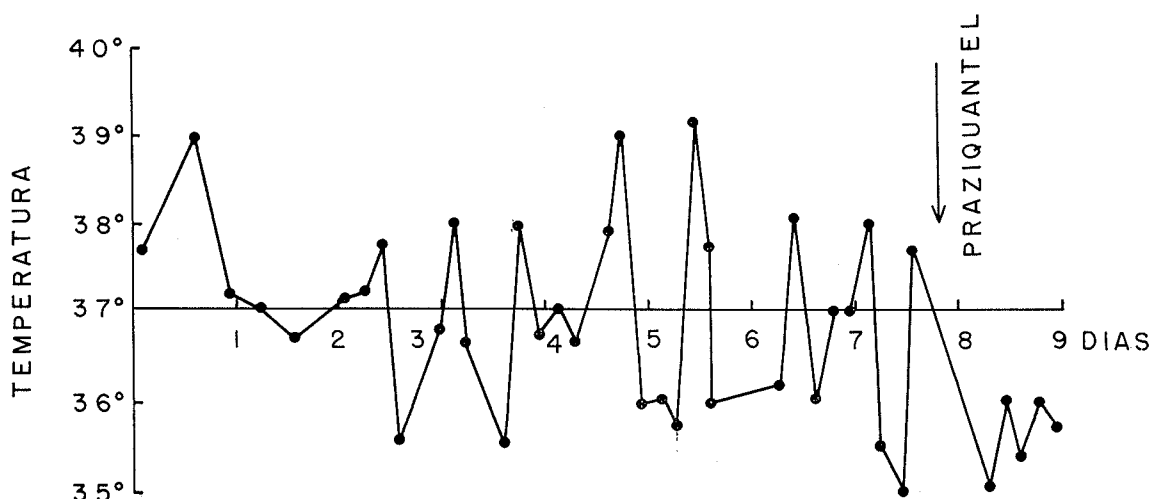


Fig. 5 — Gráfico de temperatura do paciente 5 (A.R.S.)

e em relação ao oxamniquine, entre o 4.º e 10.º dia¹.

Comparando-se os esquistossomicidas hoje disponíveis para o tratamento da bacteremia por enterobactérias em pacientes com esquistossomose^{1,4}, nota-se desaparecimento mais precoce da hipertermia com o uso de praziquantel, na dose de 60 mg/kg, embora o número de pacientes observados neste trabalho seja pequeno e deva ser aumentado. Esta rápida melhora dos pacientes (principalmente nos casos 1, 4, 5) pode sugerir que mecanismos outros além da destruição de *Schistosoma mansoni* e da normalização da resposta imune anti-*Salmonella* possam ser responsáveis pela queda da temperatura e/ou pela cura dos pacientes. Poder-se-ia, então, propor uma possível ação antitérmica do praziquantel ou de seus metabólitos, mas não se conhece tal propriedade deste medicamento.

Um outro mecanismo a ser considerado, capaz de explicar a cura dos pacientes tão precocemente seria a ação direta do praziquantel anti-*Salmonella*, semelhantemente ao relatado com o niridazol¹¹.

Os resultados do estudo da sensibilidade "in vitro" das bactérias isoladas em hemoculturas tornam pouco provável tal possibilidade. O praziquantel, semelhantemente ao oxamniquine² e ao hycanthon⁹, é desprovido de ação di-

reta anti-*Salmonella-typhi* (2 amostras) e anti-*Salmonella dublin, panama* e *minnesota*.

Quanto à hipótese de que produtos decorrentes da metabolização do praziquantel tenham ação anti-*Salmonella*, não se demonstrou tal atividade nos soros estudados na 24.ª hora após a administração da droga. Deve-se excluir, no entanto, a participação de outros metabólitos liberados mais precocemente ou de outros fatores decorrentes da interação hospedeiro-praziquantel-parasita, que possam estar envolvidos na cura dessa associação.

SUMMARY

Salmonellosis associated with hepatoesplenic Schistosomiasis mansoni: Treatment with praziquantel

Five schistosomiasis patients (hepatoesplenic stage) with chronic *Salmonella* bacteremia were given praziquantel by oral route, single dosis treatment (60 mg/kg). Fever decreased one to three days after the treatment and the patients recovered both from salmonellosis and schistosomiasis. "In vitro" sensitivity test employing *Salmonella minnesota*, *Salmonella dublin*, *Salmonella panama* and *Salmonella typhi* isolated from patients did not show any activity of praziquantel against these *Salmonella* species. Patients' sera collected before and 24 hours after treatment were not able to prevent bacterial growth.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Gil Vital Alvarez Pessoa, Chefe do Setor de Bacteriologia do Instituto Adolfo Lutz, pela sorotipagem das bactérias; aos médicos assistentes da Clínica de Doenças Infeciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP: Antonio Carlos Nicodemo, David Everson Uip, Elizabeth Lima Nicodemo, Júlio Alves Correia Junior, Marta He-loísa Lopes, Walkyria Pereira Pinto, Yasue Higaki e aos médicos residentes: Alcides Poli Neto, Arnaldo Etzel, José Primo Gobbi, Marcos Hares Fongaro, Sílvia Reni Bortolin Uliana e Tania M. V. Strabelli pela assistência aos doentes e à **Merck S.A. Indústrias Químicas** por ter cedido praziquantel para este estudo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AMATO NETO, V.; BASILE, M. A.; CARVALHO, S. A.; ALMEIDA, J. W. R.; SHIROMA, M. & HUTZLER, R. — Tratamento da salmonelose de curso prolongado por meio do oxamniquine. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 21: 137-140, 1979.
2. AMATO NETO, V.; SILVA, M. L. R.; SILVA, L. J. & BORTOLETTO, M. L. — Estudo da ação "in vitro" da oxamniquine sobre bactérias do gênero *Salmonella*. *Rev. Soc. bras. Med. trop.* 10: 65-67, 1976.
3. BAILEY, W. R. & SCOTT, E. G. — *Diagnostic microbiology — a textbook for the isolation and identification of pathogenic microorganisms*. Saint Louis, C.V. Mosby, 1974, Cap. 34, p. 313-329.
4. CASTRO, C. N.; SILVA, A. E. & PRATA, A. — Tratamento prolongado com praziquantel. *Resumos XVI CONGRESSO SOCIEDADE BRASILEIRA MEDICINA TROPICAL*. Natal, 1980, p. 199.
5. FERNANDES, N. C.; LOPES, P. F. A. & COURA, J. R. — Salmonelose prolongada. Relato dos cinco primeiros casos no Estado da Guanabara. *Rev. Soc. bras. Med. trop.* 4: 257-267, 1970.
6. FERREIRA, J. M.; BASSOI, O. N. & SHIROMA, M. — Feições atípicas da febre tifóide ocorrendo em esquistossomóticos hepatoesplênicos. Estudo de 29 casos. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 17: 368-379, 1975.
7. HATHOUT, S. EL-DIN; EL-GHAFFAR, Y. A. & AWNY, A. Y. — Salmonellosis complicating schistosomiasis in Egypt — a new clinical appreciation. *Amer. J. trop. Med. Hyg.* 16: 462-472, 1967.
8. LOVERDE, P. T.; AMENTO, C. & HIGASHI, G. I. — Parasite-parasite interaction of *Salmonella thyphimurium* and *Schistosoma*. *J. Infect. Dis.* 141: 177-185, 1980.
9. MACEDO, V.; BINA, J. C. & PRATA, A. — Tratamento de salmonelose de curso prolongado com Hycanthon. *Gaz. med. Bahia* 70: 194-199, 1970.
10. MARINHO, R. P. & NEVES, J. — Salmonelose septicêmica prolongada. Tratamento da esquistossomose mansônica intercorrente com o hycanthon. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 16: 70-76, 1974.
11. MARINHO, R. P.; BALEEIRO, P. G.; NAVES, E. & NEVES, J. — Estudo da propriedade anti-bacteriana "in vitro" de um derivado do nitro-tiazol (1,5 nitro-2-tiazolil)-2-imidazolidinona). *Rev. Ass. méd. Minas Gerais* 18: 274-275, 1968.
12. MOTA-SANTOS, T. A.; GAZZINELLI, G.; RAMALHO-PINTO, T. J.; PELEGRINO, J. & SILVA, W. D. — Immunodepression in mice following *Schistosoma mansoni* infection. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 18: 246-250, 1976.
13. NEVES, J.; MARINHO, R. P.; LOBO MARTINS, N. R. L.; ARAUJO, P. K. & LUCCIOLA, J. — Prolonged septicemic salmonellosis: treatment of intercurrent schistosomiasis with nirdazole. *Trans. Roy. Soc. trop. Med. Hyg.* 63: 79-84, 1969.
14. OTTENS, H. & DICKERSON, G. — Bacterial invasion of schistosomes. *Nature* 223: 506-507, 1969.
15. ROCHA, H.; MAGNAVITA, M.; TELES, E. S. & REBOUÇAS, G. — Atividade antibacteriana do soro de pacientes com forma hepatoesplênica da esquistossomose. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 10: 364-370, 1968.
16. ROCHA, H.; OLIVEIRA, M. M. F.; OLIVEIRA, V. S. & PRATA, A. — Algumas características da infecção por *Salmonella typhi* em camundongos com esquistossomose experimental: multiplicação de bactérias nos *Schistosoma mansoni*. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 13: 399-404, 1971.
17. SCHLICHTER, J. G. & MacLEAN, H. — A method of determining effective therapeutic level in the treatment of subacute bacterial endocarditis with penicillin. *Amer. Heart J.* 34: 209-211, 1974.
18. TAI, T. Y.; HSU, C. Y.; CHANG, H. C. & LIU, Y. K. — Typhoid and paratyphoid fevers occurring in cases of schistosomiasis. *Clin. med. J.* 76: 426-435, 1958.
19. TEIXEIRA, R. — Typhoid fever of protracted course. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 2: 65-70, 1960.
20. TEIXEIRA, R.; BINA, J. C. & BARRETO, S. H. — Septicemia prolongada por bactéria do gênero *Escherichia* em pacientes com esquistossomose mansônica. *Rev. méd. Bahia* 22: 70-74, 1976.
21. TONELLI, E.; LAGO, E. P. & CAMPOS, J. A. — Salmonelose septicêmica prolongada. *J. Pediatria* 40: 299-301, 1975.
22. YOUNG, S. W.; HIGASHI, G.; KAMEL, R.; EL-ABDIN, A. Z. & MIKHAIL, I. A. — Interaction of salmonellae and schistosomes in host-parasite relations. *Trans. Roy. Soc. trop. Med. Hyg.* 67: 797-802, 1973.