



Secção de Encadernação
Fac. de Medicina
da
Univ. de S. Paulo

20/11/03



Nº 1565935



- 1964 -

GRANDE INDÚSTRIA DE KIMONOS, TROFEUS, TATAMIS,
SKATES, PATINS, CHUTEIRAS, BOLAS ETC.

RUA DR. JOSÉ MARIA DE AZEVEDO, 218/332 — CEP. 01557
FONES: 63-8022 - 273-5993 VILA MONUMENTO
IPIRANGA — S. PAULO



CALÇADOS PELLEGRINI S/A IND. COM.

Escritório, Fábrica e Loja:
Rua Conselheiro Ramalho, 362 - (Bela Vista) São
Paulo SP CEP 01325 Fones: DDD 011 37-2245
35-0723 — 35-5669 e 35-5510

INSTITUTO DE UROLOGIA DE SÃO PAULO

Cirurgia e Clínica das doenças do trato urinário — Dr.
Gilberto de Menezes Góes — CRM 5.899 — Dr. Mil-
ton Borelli — CRM 7.414 — Dr. Samil Arap — CRM
9.358 — Dr. Waldyr Prudente de Toledo — CRM 2.914
— Dr. Geraldo de Campos Freire Filho — CRM 12.733
— Dr. Frederico A. Queiroz e Silva — CRM 10.291

AV. REPÚBLICA DO LIBANO, 1.100
Tels.: 280-5109, 280-3975 e 280-3997

Com. Dr Estanislau S. Franco

MÉDICO-HOMEOPATA C.R.M. 27.456

GRANJA GENI — Av. Eng. Heitor Antonio Siras Garcia,
4.100 Telefones: 268-2375 268-3051



WELEDA

MEDICAMENTOS
NATURAIS

E

CHÁS MEDICINAIS

**Chá Calmante, Hepático, Intestinal, Laxante, para
Lactação, Emagrecer e outros. PEÇA FOLHETOS.**

WELEDA DO BRASIL LABORATÓRIO E FARMÁCIA LTDA.
Rua Dr. Rubens Gomes Bueno, 669 (antiga R. Piratininga)
Tel.: 247-3892 — Santo Amaro — São Paulo
CORRESPONDÊNCIA: CX. POSTAL 21345 BROOKLYN SÃO PAULO

PRODUTOS NATURAIS SEMPRE FAZEM BEM!



LEMBRETE

É ESPETO DOUTOR!

Percebeu como é difícil conserjuir
os acessórios para sua churrasqueira?

Aquela grelha no tamanho certo, espetos
especiais, acendedor de carvão e até mesmo
uma "churrasqueira" de aço ou alvenaria
novinha e sob medida?

A METALÚRGICA WERU que produz a maior
linha de artigos para churrasco mantém uma
seção para atender essas emergências.

Consulte-nos.

METALÚRGICA WERU LTDA.

Av. Sargento Geraldo Santana, 766
Santo Amaro CEP 04674 Tel.:
246-5303 São Paulo SP



Volume: 64 — Número: 1

MARÇO 1982

DIRETORIA DA REVISTA

Diretor: André Luís Montagnini

Diretor Científico: Cláudio M. P. Henriques

Secretário Geral: José Mauro Kutner

Secretários de Assinaturas: Iara Emiko Carvalho, Mauro Figueiredo Carvalho de Andrade

Tesoureiro: Albert Bousso

Relações Públicas: Paulo M. P. Fernandes

Revisora: Maria Goretti Tenório Nunes

Colaboradora: Miriam S. Tamashiro

Composição e Impressão:

Impressora IPSIS S/A

PERMUTA

Desejamos estabelecer permuta
Deseamos establecer el cambio
Desideriamo cambiare quasetta
On désire établir l'échange
We wish to establish exchange
Wir wünschen den Austausch

Endereço/Adress:

DEPARTAMENTO CIENTÍFICO
DO CENTRO ACADÊMICO "OS-
WALDO CRUZ" DA FACULDA-
DE DE MEDICINA DA UNIVER-
SIDADE DE SÃO PAULO
Av. Dr. Arnaldo, 455
CEP: 01246
São Paulo — SP — BRASIL

sumário

Editorial	página 2
Tratamento da Malária — Marcos Baulos	página 5
Tratamento da Toxoplasmose — Vicente Amato Neto	página 8
Tratamento da Doença de Chagas — Vicente Amato Neto	página 10
Tratamento da Leishmaniose Visceral — Antonio Alci Barone	página 15
Tratamento da Esquistossomose Mansonii — Silvino Alves de Carvalho	página 17
Noticiário Geral	página 21

CONSELHO CONSULTIVO

Prof. Dr. Carlos da Silva Lacaz
Prof. Dr. Charles E. Corbett
Prof. Dr. Fúlvio Pillegi
Prof. Dr. Gabriel Oselka
Prof. Dr. Gehard Malnic
Prof. Dr. Guilherme Rodrigues da Silva
Prof. Dr. Luiz Venere Decourt
Prof. Dr. Mario Ramos de Oliveira
Prof. Dr. Noedir Antonio G. Stalf
Prof. Dr. Vicente Amato Neto
Prof. Dr. Wilson Cossermelli

A REVISTA DE MEDICINA é catalogada no "Index Medicus Latino Americano" da Biblioteca Regional de Medicina e na "PERIODICA — Índice de Revistas Latinoamericanas em Ciências" Fundada em 1916 e registrada na D.N.P.I. sob o n.º -96.946.



«A Farmácia mais completa e antiga do Brasil»

Fundada em 1858

MANIPULAÇÃO DE RECEITAS

SAIS E PRODUTOS QUÍMICOS

PRODUTOS FARMACÊUTICOS

PLANTAS MEDICINAIS

PERFUMARIA

Rua São Bento, 220

Fones: 35-0414 e 239-2157 — S. Paulo - SP

EDITORIAL

Pedi-me a direção da Revista de Medicina, do Departamento Científico do Centro Acadêmico "Oswaldo Cruz", da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, para coordenar a organização de número desse periódico referente a temas de moléstias infecciosas e parasitárias. Diante do propósito altamente construtivo imanente a essa solicitação, decidi tomar providências no sentido de que fosse preparado conjunto de matérias acerca de algumas expressivas afecções parasitárias, com abordagem fundamental de diretrizes terapêuticas, expostas de maneira atualizada.

Selecionei cinco assuntos, sempre levando em consideração a importância e significado deles no Brasil. Disso resultaram textos sobre doença de Chagas, esquistossomose mansônica, leishmaniose visceral, malária e toxoplasmose, elaboradas por mim e por competentes colegas que fazem parte da Clínica de Doenças Infecciosas e Parasitárias, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Assim, respeitada a capacidade gráfica de um exemplar, creio que pôde ser composto substancial acervo de informações, muito provavelmente útil em trabalhos médico-assistenciais.

Vicente Amato Neto



LABORATÓRIO
ALUIZIO MACHADO S/C LTDA.

LÍQUIDO/CEFALORRAQUEANO

Av. Rebouças, 353 — 9.º andar — Sala 94 — Telefone 883-4647 — São Paulo

“DARVAS”
IND. DE APARELHOS ELETRÔ MÉDICOS LTDA.
marcas “ASCLEPIOS”

APRESENTA, NA ÁREA DE ILUMINAÇÃO
CIRÚRGICA, O LANÇAMENTO DA
“SÉRIE 2000”

“EXP-IMP”



APARELHOS COM:

- Balanceamento totalmente automático;
- Regulagem de foco no campo operatório, mecânicamente;
- Luz fria, concentrada, em profundidade e sem sombras;
- Projetamos também para o uso em campanhas militares, navios, com aparelhos de televisão de circuito fechado ou em aparelhos com câmaras fotográficas.

PRODUTOS QUALIDADE EXPORTAÇÃO
R. Coriolano, 618 - CEP 05047 São Paulo BR.
Tels.: 62-5509 e 65-6533

**INSTITUTO DE UROLOGIA DE
SÃO PAULO**

Cirurgia e Clínica das doenças do trato urinário — Dr. Gilberto de Menezes Góes — CRM 5.899 — Dr. Milton Borelli — CRM 7.414 — Dr. Samil Arap — CRM 9.358 — Dr. Waldyr Prudente de Toledo — CRM 2.914 — Dr. Geraldo de Campos Freire — CRM 12.733 — Dr. Frederico A. Queiroz e Silva — CRM 19.291

Av. República do Líbano, 1.100 — CEP 04502
CGC 62.698.857/0001-84 — Telefones: 280-2984
280-2986 280-2997 280-2995 280-3975
280-3997 - 280-5109 - 881-2283 — São Paulo

TRATAMENTO DA MALÁRIA

UNITERMOS: Malária, tratamento.



Marcos Boulos *

I) INTRODUÇÃO

Malária, protozoose prevalente em ampla área do mundo, assume características de endemicidade em regiões de matas, onde o vetor e o homem infectado estão presentes, ao lado da má aplicação dos poucos recursos dirigidos para programas de saúde.

No Brasil, a malária teve um período inicial de expansão, onde com a exceção do Rio Grande do Sul, todos os estados tinham transmissão ativa. Posteriormente, com a introdução do DDT rotineiramente na profilaxia, ao lado da extensa derrubada de matas e o uso indiscriminado da quimioprofilaxia, houve diminuição das áreas de transmissão ao ponto de alguns anos para cá a malária assumir caráter endêmico apenas em áreas da Amazônia.

Mais recentemente, com a tentativa de desenvolvimento da Amazônia através de polos de expansão agropecuária, construção de usinas hidroelétricas, a descoberta de ouro na região, somados ao aparecimento de cepas de *P. falciparum* resistentes à cloroquina, fez com que aumentasse o número de casos de malária em toda a Amazônia.

No ano de 1978 tivemos aproximadamente 120.000 casos de malária em todo o Brasil, esse número foi de 140.000 e 160.000 nos dois anos subsequentes, preocupando em muito os órgãos de saúde responsáveis pelo seu controle.

Por outro lado, o encontro de resistência da "malária falciparum" a vários quimioterápicos tornou o tratamento desse tipo de malária de difícil abordagem diante das nem sempre muitas alternativas disponíveis.

Procurarei esquematizar aqui os esquemas clássicos de tratamento e posteriormente comentar as alternativas no caso da malária falciparum supostamente resistente. Inicialmente abordarei a classificação dos anti-maláricos.

II) CLASSIFICAÇÃO DOS ANTI-MALÁRICOS

A) Segundo o estágio que agem

1. Esquizonticidas sanguíneos

— Ação rápida: — aminoalcoois (quinina), 9-aminoacridinas (mepacrina), e as 4-aminoquinolinas (cloroquina).

— Ação lenta: — inibidores da síntese do ácido fólico (sulfas, sulfonas, derivados pirimidínicos — pirimetamina, trimetoprim —, tiazínicos, e biguanídicos).

2. Esquizonticidas teciduais 8-aminoquinolinas (primaquina).

3. Gametocitidas 8-aminoquinolinas (primaquina).

Esporonticidas
8-aminoquinolinas (primaquina), inibidores da síntese do ácido fólico (pirimidínicos e biguanídicos).

B) Segundo os resultados

1. Cura clínica

Obtida pela interrupção do ciclo eritrocítico, ou seja, pelo uso dos esquizonticidas sanguíneos.

2. Cura radical

Obtida pela interrupção do ciclo eritrocítico no caso de infecção pelo *P. falciparum*, e do ciclo eritrocítico e exoeritrocítico no caso de infecção pelo *P. vivax*. A interrupção do ciclo eritrocítico é obtida com os esquizonticidas teciduais.

3. Efeito profilático

Obtido com os esquizonticidas sanguíneos.

C) Classificação química

1. Alcalóides da quina

Temos nesse grupo a quinina (sulfato e cloridrato) e as quinidinas (em desuso para a malária).

Formam seletivamente complexos com o ADN do parasito.

É miocárdiotóxico quando utilizado em grande quantidade. O seu uso como profilático por tempo prolongado tem sido associado ao aparecimento da febre hemoglobinúrica.

É utilizado principalmente nos casos de infecção por *P. falciparum* resistente à cloroquina, ou nos casos de evolução grave.

2. Acridinas

O principal representante desse grupo é a mepacrina, que atua inibindo a síntese de ácidos nucleicos.

Não é utilizado.

3. 8-aminoquinolinas

Pertencem a esse grupo a primaquina e a quinocida (não disponível).

Atuam interagindo com os ácidos nucleicos, interferindo na síntese e função dos mesmos.

Tem como principal efeito adverso o de causar hemólise intravascular em indivíduos com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase.

4. 4-aminoquinolinas

São os principais componentes desse grupo a cloroquina (aralen, nivaquina, avaclor, resoquin), e a amodiaquina (camoquina).

Inibem a biossíntese do ADN do plasmódio formando o complexo com ele.

As 4-aminoquinolinas encontram-se ligadas a proteínas plasmáticas, ácidos nucleicos e a melanina, tornando-se necessário a administração de dose inicial duas vezes maior que a de manutenção, com isso promove-se a saturação dos tecidos nos quais se ligam e após alcançam concentração terapêutica.

Tem como efeitos adversos a indução de resistência, distúrbios gastro-intestinais, estímulos do SNC, e pode causar retinopatia.

5. Pirimidinas

Temos aqui a pirimetamina e o trimetoprim.

Interferem no metabolismo do ácido fólico; no entanto se liga 100 a 1.000 vezes mais fortemente à dehidrofolato redutase do plasmódio que a dos mamíferos.

A associação de pirimidinas com sulfas e sulfonas tem duas vantagens:

a) promove duplo bloqueio na via metabólica do ácido fólico;

b) a existência de dois pontos de inibição exige que o parasito potencialmente resistente seja capaz de reverter o bloqueio em ambos os sítios.

A pirimetamina em altas doses pode causar anemia megaloblástica, e o trimetoprim náuseas e vômitos.

Não se deve dar pirimidinas na gestação.

6. Biguanidas

Fazem parte desse grupo a proguanila (paludrim) e a cloroproguanila (lapudrim).

Induzem a alterações no desenvolvimento do parasito no mosquito, bloqueando os passos iniciais da esquizogonia.

7. Triazinas

O camolar age inibindo a dehidrofolato redutase. É injetável e de rápida eliminação, não sendo por isso utilizado.

8. Sulfas e sulfonas

Temos aqui a sulfadiazina, sulfapirazina, sulfametoxipiridazina, sulfadimetoxina, sulfadoxina, sulfalene, sulfisoxazol e sulfametoxazol.

Agem a nível molecular na biossíntese do ácido fólico dos parasitos, mediante antagonismo com o PABA.

Tem como principais efeitos adversos a indução de resistência, cristalúria, hipersensibilidade e discrasia sanguínea.

9. Outros amonóalcoois

Mefloquina: — tem efeito aditivo com a pirimetamina, sulfafenasol ou primaquina.

É 100 vezes mais potente que a quinina, porém quando utilizada isoladamente induz a resistência.

10. Antibióticos

Os derivados da tetraciclina tem ação contra infecção pelo *P. falciparum*, sendo utilizado como alternativa na abordagem dessa infecção.

III) TRATAMENTO DA MALÁRIA EM NÃO IMUNES

A) Infecções sensíveis às drogas disponíveis

A droga de escolha para o tratamento de um ataque agudo de malária devido a qualquer espécie, é a cloroquina. A quinina deve ser reservada para indivíduos gravemente enfermos.

A dose de cloroquina para adultos é de 600 mg como dose de ataque, seguido por 300 mg após 6, 24, e 48 horas após a dose de ataque.

A quinina é dada, nos casos graves, por via intravenosa, sob a forma de cloridrato, em 500 ml de solução salina por um período de 4 horas, podendo ser dado a cada 8 horas.

Nos casos de malária falciparum grave, deve ser dada terapêutica de suporte para corrigir os distúrbios hidroeletrólíticos. Atentar para a possibilidade de diálise (se possível hemodiálise) nos casos de insuficiência renal, e assistência ventilatória na evidência de insuficiência respiratória.

Para a cura radical da malária vivax, é necessário, além da cloroquina, a administração de primaquina (esquizonticida tecidual), na dosagem de 15 mg/dia (para adultos), durante 14 dias, iniciando-se no terceiro dia de tratamento.

B) Infecções por *P. falciparum* resistente à cloroquina

Combinações de sulfonamida com antifolato são geralmente eficazes no tratamento de infecção aguda não complicada causada por cepa de *P. falciparum* resistente à cloroquina (tem sido descrito em nosso meio cepas de *P. falciparum* resistentes à cloroquina que também são resistentes a essa associação).

A dose de sulfadoxina-pirimetamina oral, que é a melhor combinação relatada, é de 3 cápsulas administradas em 24 horas. Alguns autores recomendam começar o tratamento com sulfato de quinina, 540 mg base (2 cápsulas), dados a cada 8 horas, por 2 ou 3 dias, seguidos por sulfadoxina-pirimetamina.

Se houver gravidade, necessitando portanto de terapêutica parenteral, o tratamento de escolha é o cloridrato de quinina, como descrito anteriormente, seguido por sulfato de quinina e da associação sulfadoxina-pirimetamina.

Se houver história de hipersensibilidade à sulfa, o tratamento deverá iniciar com quinina por 2 ou 3 dias seguidos por 7 dias de hidrocloreto de tetraciclina (1-2 g/dia), ou doxiciclina (0,2 g/dia) ou minociclina (0,1-0,4 g/dia).

O uso de mefloquina (hidrocloreto), na dose única de 1,5 g levou a cura radical vários pacientes com malária por *P. falciparum* resistente à cloroquina. Porém já se conhece cepas de *P. falciparum* resistentes à mefloquina.

Um esquema para a utilização de mefloquina recomendado é de iniciar com quinina, seguido por dose única de mefloquina.

Um grama de mefloquina em dose única ou dividida em duas vezes, manteve efeito profilático contra a malária por período de 1 mês.

IV) TRATAMENTO DA MALÁRIA EM SEMI-IMUNES

A) Infecção sensíveis às drogas disponíveis

O esquema recomendado é cloroquina ou amidaquina na dosagem de 600 mg base em dose única.

Além disso, é necessário para a malária vivax a administração de primaquina. Os esquemas de primaquina

variam desde 15 mg/dia durante 5 dias (10% de recaídas), até o esquema habitual de 15 mg/dia durante 14 dias.

B) Infecções por *P. falciparum* resistentes à clo-
roquina

O esquema aqui deve ser semelhante ao empregado ao paciente não imune.

Adicionalmente deve-se administrar 45 mg de primaquina em dose única como gametocítica, para não permitir a disseminação da cepa.

REFERÊNCIAS

1. Alecrim, M. G. C. — Estudo da resistência do *P. falciparum* às drogas anti-maláricas in vivo e in vitro na Amazônia — Tese de Mestrado, Brasília, 1981.
2. Clyde, D. F. — Treatment of drug-resistant malaria in man — Bull WHO, 50: 243-249, 1974.
3. Ferreira, E. — Quimioterapia da malária — EDUSP, 1981 (prelo).
4. Peters, W. — Chemotherapy of malaria — Academic Press, New York, 1980.
5. Rieckmann, K. H. & Lopes-Antuñano, F. J. — Chloroquine resistance of *P. falciparum* in Brasil detected by a simple in vitro method — Bull WHO, 45: 157-167, 1971.
6. SUCAM — dados da malária no Brasil — 1981.



TRATAMENTO DA TOXOPLASMOSE

UNITERMOS: Toxoplasmose, tratamento.

Vicente Amato Neto *



Já está ultrapassada a fase na qual a toxoplasmose era raramente diagnosticada. Agora, como fruto do trabalho de pesquisadores que anteviram a importância que, em atuações clínico-laboratoriais, adquiriram e divulgaram conhecimentos sobre a doença parasitária em questão, ficou cabível compreender o significado de tal problema amplamente difundido e expor mais objetivamente fatos com ele relacionados.

A orientação atualizada, de ordem de terapêutica, aqui apresentada, é decorrência de experiência pessoal coletada durante vários anos e de informes consignados na literatura médica.

Medicamentos recomendáveis atualmente — a) sulfamídicos e, em especial, a sulfadiazina (adulto: 6 g/dia; criança: 100 a 200 mg/kg/dia), sendo também utilizáveis o sulfametoxazol (adulto: 800 mg, duas vezes ao dia; criança: 20 a 40 mg/kg/dia) e a associação de sulfadoxina e pirimetamina (adulto: dois ou três comprimidos cada sete dias, contendo o comprimido 500 mg de sulfadoxina e 25 mg de pirimetamina; criança: 20 a 30 mg/kg/dose, com base no sulfamídico presente na medicação); b) pirimetamina, nunca isoladamente, mas em associação com sulfamídico (adulto: 25 mg duas vezes nas primeiras 24 horas e, a seguir, 25 mg/dia; criança: 0,5 a 1 mg/kg/dia, ou o dobro dessa posologia, de acordo com preferência por parte de alguns profissionais); c) espiramicina (40 mg/kg/dia).

Por ocasião do uso de sulfadiazina com pirimetamina o ácido fólico (2 a 10 mg/dia) pode ser prescrito concomitantemente, como medida preventiva de distúrbios hematológicos. No item referente ao tratamento da toxoplasmose congênita está outra informação concernente ao emprego desse remédio.

Duração do tratamento — Três semanas é o período mínimo; entretanto, habitualmente prolongamos essa etapa até 40 a 60 dias.

Tratamento mais eficiente — É representado pela preconização de sulfadiazina e pirimetamina, administradas de maneira associada. Sobretudo observações de caráter experimental e resultados obtidos relativamente a indivíduos imunodeprimidos, intensamente acometidos pela toxoplasmose, apoiam essa opinião. Como decorrência desse ponto de vista, afigura-se judicioso recomendar esses dois compostos quando a protozoose assume forma interpretada como grave.

Comentários sobre a eficácia dos medicamentos citados — Algumas dificuldades impedem, em múltiplas circunstâncias, a obtenção de adequadas e convenientes deduções acerca da efetividade do tratamento da toxoplasmose. Há, porém, respaldo de investigações experimentais para documentar a eficiência das substâncias disponíveis, como ainda é válido recorrer à menção dos bons préstimos que eles prestaram a pacientes com

imunodepressão e intensa infecção pelo *Toxoplasma gondii*, com cório-retinite e com processo congênito subclínico, quando drogas apropriadas podem reduzir o advento ou a expressividade de eventuais seqüelas.

Comentários sobre o controle de cura da toxoplasmose — Tal apreciação deve depender fundamentalmente de informes de ordem clínica e fornecidos por exames subsidiários que documentam a existência de alterações iminentes à parasitose. As provas sorológicas costumeiramente adotadas (Sabin-Feldman, imunofluorescência indireta, fixação do complemento e hemaglutinação passiva) não sofrem a influência do tratamento médico presentemente aproveitável, convindo salientar que os dados que elas oferecem evoluem espontaneamente, conforme as peculiaridades dos testes e condições pessoais, sucedendo isso também com a pesquisa de anticorpos IgM antitoxoplasma, que freqüentemente evidencia negatividade após seis meses, a partir da positividade inicial, na etapa aguda da enfermidade.

Utilização de corticóide — Não se deve recorrer a ele em comprometimento sem gravidade, que é interpretada através da valorização de dois parâmetros mais importantes: risco de vida e seqüelas. Quando existente situação que denota participação significativa da doença, é compreensível que ele seja dado, porque exerce ação anti-inflamatória, com recomendação paralela de medicamento específico.

Aspectos referentes ao tratamento de algumas modalidades de toxoplasmose

Toxoplasmose ocular — São aconselháveis quaisquer dos remédios referidos. Sugerimos o uso de sulfadoxina com pirimetamina ou de espiramicina, com fundamento em casuística que paulatinamente coletamos. A respeito do uso de corticóide, pela via oral, ele é mais aceito quando macular a lesão e nunca sem apoio concomitante de agentes terapêuticos antiparasitários.

Toxoplasmose ganglionar — Configura tipo muito comum do processo mórbido, tratável por meio das drogas já mencionadas, com escolha, sempre que possível, das que mais comodamente podem merecer utilização. Em face à benignidade e ao comportamento autolimitado de certos casos, há quem prefira não se valer sistematicamente de remédios quando em tela essa modalidade que envolve linfonodos. É imperioso reconhecer que os contestadores da terapêutica costumeira empregam de regra as substâncias potencialmente mais capazes de produzir efeitos adversos.

Lembramos que se encontra em curso, no que diz respeito a essa forma clínica da protozoose, investigação sob nossa responsabilidade, englobando grupo controle do qual placebo toma parte. Diante disso, futuramente estaremos em condição de opinar decisivamente no que tange a esse assunto.

Toxoplasmose congênita — Conceder preferência à sulfadiazina e à pirimetamina, recitando esses dois quimioterápicos conjuntamente. Afigura-se melhor dar o antiparasitário por último citado nos três primeiros dias da etapa de tratamento e, a seguir, respeitar intervalos

* Professor-titular de Clínica de Doenças Infecciosas e Parasitárias, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor do Serviço de Doenças Transmissíveis, do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", de São Paulo.

de 36 a 48 horas, pois a meia-vida dele possibilita isso, tornando menos provável o surgimento de intoxicação de lactentes. Também é boa prática, preventivamente, indicar ácido fólico (1 mg/dia) para procurar fazer com que não ocorram danos de ordem hematológica.

É taxativamente necessário tentar reconhecer, com presteza, a infecção congênita subclínica. Exames sorológicos são, a respeito, prestimosos, mormente quando judiciosamente interpretados a presença e o comportamento de anticorpos IgG e IgM antitoxoplasma. Tratamento precoce e até mesmo efetuado várias vezes no transcurso do primeiro ano de vida, especialmente com sulfadiazina e pirimetamina, é capaz de condicionar menor expressividade, em termos de frequência e porte, a seqüelas futuramente esperáveis.

Não há procedimento terapêutico estipulado de forma cabal para aplicar quando existentes prejuízos aparentemente estabilizados e, entre os quais, têm maior notoriedade os cerebrais e oculares. O tema é polêmico e até deliberação acatável sem ponderáveis objeções parece válido, nessas circunstâncias, instituir tratamento em pelo menos uma oportunidade.

Toxoplasmose aguda durante a gestação — Se infecção for inicial ou ativa, mesmo que inaparente, espiramicina (2 g/dia) merece indicação, em etapas com três semanas de decurso, intervaladas por fases de 14 dias, atingindo a administração o final da gravidez. Esse comportamento é interpretado como habilitado a reduzir a transmissão congênita, sem alterar o panorama clínico da protozoose no recém-nascido.

TRATAMENTO DA DOENÇA DE CHAGAS

UNITERMOS: Doença de chagas, tratamento.

Vicente Amato Neto *

A importância da doença de Chagas em muitos países americanos e, infelizmente, também no Brasil, motivou a compreensível realização de grande número de pesquisas com ela relacionadas, sendo que o significado dessa afecção decorre da elevada quantidade de pessoas acometidas e da presença, não excepcional, de acentuados distúrbios orgânicos em apreciável parcela dos indivíduos parasitados. É inegável que durante certa etapa houve predomínio de estudos referentes a determinados aspectos ligados à infecção causada pelo *Trypanosoma cruzi* e, entre eles, lembramos os relativos à etiologia, à transmissão, à epidemiologia, aos diagnósticos clínico e laboratorial e, por fim, à profilaxia dependente do combate aos insetos vetores.

Certas questões, como a terapêutica específica e a imunidade, por exemplo, sofreram abordagens menos intensivas e adequadas, mas é auspicioso salientar que nos últimos anos está ocorrendo perceptível mudança dessa situação, já que essas duas facetas passaram a merecer melhores atenções por parte de vários cientistas.

Até 1960, as observações realizadas acerca do tratamento da protozoose agora em foco conduziram a progressos pouco sensíveis e algumas circunstâncias influíram negativamente a respeito; acreditamos que elas podem ser sistematizadas em quatro tipos de eventos fundamentais: a) o uso de drogas curativas de leishmanioses, tais como os compostos antimoniais, sem ser valorizado o fato de que semelhanças morfológicas entre formas em leishmânia ou amastigotas não correspondem a identidades biológicas e metabólicas; b) a preconização do emprego de remédios benéficos quanto à doença do sono, ficando olvidado o conhecimento de que o parasita responsável por essa moléstia não evolui através de etapa de localização tissular; c) a triagem de substâncias eventualmente valiosas por meio de seleção efetivada com microrganismos desenvolvidos, "in vitro", em meios artificiais de cultivo; d) o desprezo de informações que traduziram acontecimentos clínico-laboratoriais pertinentes à fase aguda da doença de Chagas e, em especial, das deduções que mostraram a comum regressão espontânea da febre, de várias alterações notadas à avaliação semiológica e da parasitemia sanguínea revelada por métodos diretos.

De maneira sintética, lembramos que os diferentes agentes terapêuticos, a seguir especificados, possuem a capacidade de influir sobre a existência do *Trypanosoma cruzi* no sangue periférico, tornando-a indetectável à utilização de técnicas parasitológicas adequadas: a) quinoléinicos, como o "7602 (Ac) Bayer" e o "M3024 I.C.I." ou "Cruzon"; b) a arsenobenzol sulfuroso denominado "Spirotrypan"; c) o sulfato de carbidium; d) a pentaquina e a isopentaquina; e) a primaquina. A administra-

ção desses medicamentos, por serem eles dotados de indiscutíveis toxicidades, não deve ter lugar durante períodos prolongados; além disso, não conduz a curas definitivas, conforme atestaram as avaliações praticadas, servindo apenas para auxiliar no sentido de propiciar remissão mais rápida de manifestações encontradas no estágio inicial da infecção e de diminuir, por vezes, a gravidade delas, evitando a tramitação para êxito letal que, porém, é extremamente rara e quase sempre vinculada à modalidade congênita e aos lactentes.

Se precisarmos recorrer, no Brasil, a esses anti-parasitários, só teremos oportunidade, concretamente, de dispor da primaquina. Para adultos, convirá prescrever 15 mg cotidianamente, durante 15 dias; a posologia apropriada quanto às crianças é a de 0,2 ou 0,3 mg/kg, usada do mesmo modo.

No ano de 1960 processou-se notória mudança do panorama antes em vigor. Brener sugeriu a adoção de nova e racional tática, estribada na aplicação, em fase prolongada, de compostos ativos, com o intuito de atuar sobre os flagelados do sangue e não obrigatoriamente nos protozoários dos tecidos, tentando assim extinguir o parasitismo, com influência em repetidos ciclos do agente causal da tripanossomíase em tela. Em camundongos infectados com a cepa "Y", altamente virulenta, o mencionado parasitologista, servindo-se de nitrofurânicos, documentou destacados sucessos curativos e preconizou esquema com duração de 50 dias.

As informações de Brener entusiasmaram diversos pesquisadores latino-americanos, em sua maioria radicados na Argentina, no Brasil e no Chile. Com insistência mais significativa, Cançado, Cerisola, Coura, Oliveira Ferreira, Prata, Rassi e Schenone passaram a interpretar as atividades da furazolidona, da nitrofurazona e de derivados levógiros da furaltadona, identificados como NF-602 e NF-902 e sintetizados na firma "Eaton". Também participamos dessas indagações, que acima de tudo confirmaram a eficácia desses nitrofurânicos, sem obtenção de resultados definitivos, em face à impossibilidade de empregar quantidades elevadas e convenientes, diante do desencadeamento de sérios efeitos colaterais, traduzidos mormente por sintomas inerentes ao aparelho digestivo e por preocupante polineuropatia sensitiva. Nos roedores citados, 100 mg/kg dados diariamente constituíram a base dos êxitos apurados; no que concerne aos doentes, afigurou-se impossível atingir porção como essa ou próxima a ela; pelo contrário, os trabalhos tiveram lugar, por força das circunstâncias, mediante aproveitamento de dosagens bem mais singelas.

Tornou-se então aconselhável seguir dois caminhos: tentar desvendar o mecanismo pelo qual nitrofurânicos são danosos e insistir na procura de constituintes desse grupo químico aptos a exercer efeito antiparasitário, sem gerar transtornos paralelos e inconvenientes. Só o segundo desiderato foi em parte atingido com o advento do nifurtimox ("Bayer 2502" ou "Lampit").

No nifurtimox, no 349 C 59 e no Ro 7-1051 concentraram-se ultimamente as atenções dos estudiosos inte-

* Professor-titular de Clínica de Doenças Infecciosas e Parasitárias, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor do Serviço de Doenças Transmissíveis, do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", de São Paulo.

ressados em fazer progredir as perspectivas terapêuticas alusivas à doença de Chagas. A seguir relatamos, sinteticamente, dados decorrentes das inquirições levadas a cabo sobre as propriedades dessas preparações.

Entre os nitrofurânicos, o nifurtimox é, no momento, o preferido. Na Argentina e no Brasil está à venda e, portanto, nesses países deve ter sido admitido que ele já encontra lugar no terreno da utilização assistencial rotineira. Não concordamos com essa forma de proceder porque o estágio de investigação prévia não terminou, porque há obrigatoriedade de supervisão de médicos experientes quando está em curso qualquer tentativa curativa dependente dessa droga e, por fim, porque pacientes de outras regiões, esperançosos, providenciam compra em estabelecimentos comerciais argentinos e brasileiros, acreditando que os pesquisadores e médicos das áreas onde moram acham-se desinteressados ou desatualizados a respeito do valor do medicamento em apreço.

Por intermédio de muitas tentativas, a maneira de receitar adequadamente essa substância foi procurada. Não há, a propósito, unanimidade de pontos de vista até agora e julgamos cabível crer que aconselhar esquema calcado no uso de 8 a 10 mg/kg, cada 24 horas, em fase com três ou quatro meses de duração, conta com respeitável apoio científico. Crianças poderão receber 15 mg/kg e a efetividade dos tratamentos não depende sistematicamente da observância desses longos prazos e período de 30 dias já chegou a ser interpretado como suficiente. A par de tais aspectos, enfatizamos as manifestações de intolerância aguardáveis e traduzidas via de regra por angústia, anorexia, cefaléia, convulsão, erupção cutânea alérgica até mesmo aparente como eritema periférica, tontura e vômito.

O 349 C 59 é um 8-aminoquinoleínico obtido por "Wellcome Research Laboratories". De acordo com relato de Rassi e Siqueira, fundamentado em cuidadosas observações, é dotado de capacidade de opor-se à infecção sob responsabilidade do *Trypanosoma cruzi* e 3 mg/kg, ingeridos em 24 horas, durante 90 dias, retratam norma válida, entre outras aplicadas em experimentos que contaram com a participação de pacientes na fase aguda e crônica. Anorexia, emagrecimento, neutropenia, cianose, epigastria, náusea, vômito, queda de pelos, calafrio, anemia e polineuropatia sensitiva complicaram as administrações, em proporção direta com os aumentos das doses cotidianas, mas surgindo menos comumente quando crianças são medicadas.

Há pouco, após a efetivação de distintas pesquisas que levaram às inferências que delinearão as possibilidades antitripanossômicas do 349 C 59, houve comunicação de que ele, conforme indicaram buscas experimentais concomitantes, é teratogênico. Assim sendo, indiscutível limitação ao emprego do quinoleínico em tela ficou estabelecida.

O Ro 7-1051 ou benzimidazol, nitroimidazólico conseguido pela indústria "Hoffman-LaRoche", no momento está granjeando muitas atenções mercê dos dotes que exibiu nas avaliações já levadas a cabo. Na realidade, tudo faz crer que ele possa prestar serviços notórios, havendo então justificativa para os planos estabelecidos com o intuito de melhor conhecer o alcance dos préstimos que esse novo composto tem capacidade de oferecer. Depois de cautelosas prescrições, quando não eram bem conhecidas as premissas que deveriam nortear o estabelecimento das posologias acatáveis, delineou-se situação na qual indicar de 5 a 7,5 mg/kg ao dia, durante dois meses, encontra amparo em termos de tolerância e eficácia; com 10 mg/kg é esperável influência antiparasitária de maior monta, mas os riscos quanto ao aparecimento de danos paralelos tornar-se-ão mais viáveis. Como efeitos secundários foram anotados agitação, astenia, dor muscular, erupção cutânea provocada por hipersensibilidade e rotulada por Rassi como dermatite

pigmentar purpúrica progressiva, febre, indisposição, náusea, parestesia, polineuropatia periférica, vertigem e vômito. O comprometimento da pele, relacionado claramente com dose e tempo de uso, surgiu em geral no sétimo ou oitavo dias após começo de ingestão nas pessoas aos nossos cuidados; quase sempre ocorre de início nas mãos, chegou a ser confundido com "ides" e não é fácil determinar conduta de ordem prática destinada a enfrentá-lo, pois evoluções variáveis processaram-se e corresponderam a remissões ou pioras ao vigor persistência do emprego, sendo também lícito concordar com suspensão do tratamento ou redução da quantidade de diária recomendada.

A possibilidade de terapêutica específica da doença de Chagas não está estabelecida de forma concreta e definida. Os promissores recursos rememorados não representam ainda conquistas consagradas e, a respeito deles, são aguardadas mais amplas e prolongadas documentações de cura, definições sobre os esquemas preferíveis e pesquisas relativas aos mecanismos pelos quais exercem atividades tóxicas. Entretanto, não é justo esquecer que já podemos, de fato, controlar graves agresses dependentes da modalidade aguda da infecção chagásica, que estamos armados para debelar parasitemias preocupantes notadas na vigência de carências imunitárias inclusive provocadas por preparações imunossupressoras e, finalmente, que se esboçam trilhas quanto aos setores onde ficam quimicamente localizadas substâncias escolhíveis.

Há a convicção de que os doentes na fase aguda da parasitose e os na etapa crônica indeterminada ou cardíaca pouco expressiva são os mais apropriados para a feitura de observações experimentais de caráter terapêutico e, futuramente, os mais beneficiáveis quando for indiscutível a disponibilidade de agentes curativos efetivos. A inexistência de graves e irreversíveis lesões é o esteio desse jeito de pensar, pelo menos se certas hipóteses patogênicas, como a neurotóxica de Köberle, que aventa acontecimentos de danos imutáveis muito precocemente, não forem acatadas sem discussão. Convém ponderar, porém, que muitas deduções e considerações advirão da obtenção de um ou mais compostos sem dúvida capazes de eliminar o parasitismo humano devido ao *Trypanosoma cruzi*, englobando decisões acerca da regressão de anormalidades antes notadas e, outrossim, correlações com as teorias formuladas para explicar como o organismo sofre as desordens sob a responsabilidade do protozoário referido.

Estimativas clínicas, laboratoriais específicas e inespecíficas, eletrocardiográficas e radiológicas autorizam julgamento pertinente ao valor de um determinado tratamento instituído para subjugar a doença de Chagas, se bem que a consecução de conclusões finais não é simples, pois características da infecção criam dificuldades não encontradas quando muitas outras moléstias sofrem arbítrios semelhantes. As avaliações atuais levam em conta, por enquanto e em especial, a negatização parasitológica, figurando o xenodiagnóstico como a tática mais valiosa e eficiente para juízo desse evento. É indispensável valer-se de grandes números de ninfas, em período de controle bastante longo, para evitar deduções criticáveis e equívocas. Mesmo em face à eliminação do protozoário, provas sorológicas, como as de fixação do complemento, de imunofluorescência indireta e de hemaglutinação passiva, permaneceriam positivas, mormente na fase crônica da enfermidade; esta questão, muito em foco, certamente ficará em breve esclarecida definitivamente e outras condutas, entre as quais lembramos a pesquisa de anticorpos IgM antitripanossoma, presumivelmente prestarão subsídios nesse campo de trabalho.

Pareceu-nos apropriado complementar as informações antes prestadas com relatos de opiniões de pesqui-

sadores que se dedicam ao estudo da terapêutica específica da doença de Chagas, expostas em sessão que sobre o tema teve lugar recentemente, em Campinas, no Estado de São Paulo. Tais ponderações, em prosseguimento apresentadas, são as emitidas fundamentalmente acerca do controle de cura e da seleção dos enfermos que mais judiciosamente podem receber os medicamentosos possuidores de atividade antiparasitária concernente ao *Trypanosoma cruzi*.

Aluizio Prata, Anis Rassi, Joaquim Romeu Cançado, José Rodrigues Coura e Vicente Amato Neto — Basicamente, três são os critérios de avaliação dos efeitos de um medicamento no tratamento etiológico da doença de Chagas no homem: o clínico, o parasitológico e o sorológico. Dadas algumas particularidades da história natural da doença de Chagas, tais critérios sofrem limitações, ora mais, ora menos importantes, devendo-se salientar ainda que o valor intrínseco dos mesmos é variável, inclusive em função da fase da infecção em que são aplicados.

O critério clínico é de valor bastante limitado, tanto na fase aguda como na crônica. Na aguda, em virtude da regressão espontânea das manifestações clínicas, que se dá ao cabo de algumas semanas ou de alguns meses na grande maioria dos casos; talvez servissem para avaliação algo satisfatória os cometimentos com manifestações intensas ou justificadores de mau prognóstico, figurando a meningencefalite e a insuficiência cardíaca como exemplos de importantes perturbações. Na etapa crônica o mérito da avaliação é mais limitado ainda se se considera que as lesões viscerais são, de regra, irreversíveis e que, às vezes, também pode ser notada, espontaneamente ou com tratamento sintomático apenas, regressão de algumas alterações; nem o seguimento de casos tratados prestar-se-ia a um completo juízo, dada a possibilidade de indivíduos infectados não apresentarem evidências de evolução da doença, mesmo sem uso de drogas, decorridas algumas décadas da observação inicial; apenas teria valor absoluto o reconhecimento de evolução da enfermidade após a terapêutica específica, fato que estaria a atestar o fracasso do mesmo.

A pesquisa do *Trypanosoma cruzi* no sangue, ao exame direto, só é positiva na fase aguda, comumente até o fim do primeiro mês de evolução, aproximadamente; não serve, portanto, como critério de cura, mesmo nesse estágio, prestando-se, porém, para indicar a realização ou de provas mais sensíveis, conforme os resultados obtidos.

Dentre os métodos indiretos de demonstração do parasito, dispõe-se do xenodiagnóstico e da hemocultura.

O xenodiagnóstico, de elevada sensibilidade no período inicial da infecção, constitui recurso valioso no julgamento dos efeitos terapêuticos nesse período; instalada a cronicidade, perde grande parte de sua utilidade.

A hemocultura está a merecer estudos com vistas ao aumento de sua capacidade diagnóstica; comparada com o xenodiagnóstico, é menos laboriosa e onerosa, fornecendo informações mais precoces, a par, entretanto, de sensibilidade menor.

A elevada sensibilidade e especificidade dos testes sorológicos de fixação de complemento, imunofluorescência, hemaglutinação e floculação, confeririam ao critério neles baseado um valor absoluto, não fosse a possibilidade da existência de "memória" ou "cicatriz" na doença de Chagas, hipótese que está a merecer investigação. Cumpre ressaltar que, em ensaios até o presente efetuados, o comportamento das provas dessa natureza no período pós-terapêutico não tem sido o mesmo para ambas as etapas da infecção, quando relacionado com o xenodiagnóstico; no período agudo os resultados dos

exames concordam com os do xenodiagnóstico, isto é, negavam-se ambos ou continuam positivos; já no crônico há discrepância, pois as reações têm tendência a mostrarem-se persistentemente positivas paralelamente a xenodiagnósticos reiteradamente negativos. É destacável, ainda, o fato de que, espontaneamente, isto é, sem a interferência de qualquer medicação, pode ocorrer variação no título das reações, inclusive com resultados negativos quando as mesmas são seriadamente praticadas.

Feitas essas considerações e levando em conta o estágio atual de nossos conhecimentos, é válido esboçar plano para avaliação dos efeitos de um medicamento no tratamento da infecção humana pelo *Trypanosoma cruzi*. Ele pode ser o apresentado a seguir.

A) Período pré-terapêutico: delineamento do perfil parasito-sorológico, para estudo comparativo com o obtido após o emprego do composto escolhido. Na fase aguda, além da pesquisa direta, que confere o selo diagnóstico, execução de um xenodiagnóstico, com quatro caixas contendo dez ninfas cada, e das provas sorológicas. Na fase crônica, realização do xenodiagnóstico e dos testes que utilizam soro, mensalmente, num total de quatro exames.

B) Período pós-terapêutico: execução do xenodiagnóstico e das provas sorológicas, seriadamente. Se o tratamento teve lugar no período agudo, realização de ambos os exames mensalmente, interrompendo-se a avaliação se o xenodiagnóstico for positivo. Caso contrário, a análise deve continuar até que se obtenha negatividade consecutiva dos testes séricos e por prazo não inferior a 12 meses, que cobre, amplamente, a etapa pré-sorológica. Quando a terapêutica específica sucedeu no estágio crônico, efetivação do xenodiagnóstico mensalmente e das outras provas citadas trimestralmente, interrompendo-se o controle se o xenodiagnóstico resultar positivo. Se isso não acontecer, prosseguir a estimativa até que se consiga, consecutivamente, negatividade ou títulos não diagnósticos dos exames sorológicos.

Aluizio Prata — Nesta reunião estamos apresentando muitas informações sobre o tratamento específico da doença de Chagas e, de fato, não podemos perder de vista o objetivo fundamental do encontro, ou seja, o enfoque atinente ao controle de cura.

Sem dúvida, devemos tratar doentes com infecção aguda pelo *Trypanosoma cruzi*; eles são preferíveis quando em foco a observação da eficácia de novos fármacos propostos e, nessa fase da parasitose, a longa avaliação é mais objetiva e realizável da forma já referida. O período crônico talvez constitua até outra afecção; no entanto, pesquisas de ordem terapêutica com ele relacionadas não são descartáveis.

A seleção dos enfermos cronicamente acometidos, não convém escolher os que exibem intensas manifestações. Substâncias atóxicas ou pouco tóxicas permitiriam incluir nas observações os com protozoose de tipo clínico indeterminado ou com distúrbios não acentuados.

É necessário estipular seguramente o número de xenodiagnósticos positivos exigível, à caracterização pré-terapêutica, nas investigações aqui abordadas. Baixa parasitemia permite cura mais fácil. Recorrer a placebo não parece muito útil, já que parasitemias, pequenas ou grandes, comumente perduram sem modificações.

O que estamos discutindo não interessa aos médicos em geral, de molde a tornar justa ampla divulgação. Os fatos aqui relatados servem especificamente para amparar as pesquisas sobre a questão.

Os resultados finais das hemoculturas demoram e técnicas que foram aprimoradas produzem maiores po-

situidades, segundo comunicações recentes documentaram; entretanto, ne mtodos os que as adotaram estão satisfeitos, podendo ter interferido nessas discrepâncias maneiras impróprias de trabalhar.

Para xenodiagnóstico, ninfas de terceiro e quarto estádios do *Triatoma infestans* são adequadas. Não existe uniformidade de opiniões quanto à conveniência de praticar esse tipo de exame durante o tratamento. Após o emprego do composto sob avaliação, é aconselhável realizá-lo mensalmente, durante um ano, sem deixar de incluir provas sorológicas, análise clínica, eletrocardiograma e apreciação radiológica no decurso do controle.

Como já foi citado, cada xenodiagnóstico corresponde a quatro caixas, com dez "barbeiros" cada uma. Por ano, é útil efetuar pelo menos 12 exames. Nos primeiros doze meses de apreciação depois de uso do nifurtimox, má ação pôde ser geralmente comprovada.

Usar o benzonidazol durante 60 ou 120 dias parece indiferente. As porcentagens de negativas aos retratamentos são iguais às decorrentes de primeiras administrações; novo emprego do remédio pode, porém, levar a bom resultado, não obtido antes.

Melhor estimativa sorológica, executada através de várias modalidades de testes, determinação do nível sanguíneo da droga estudada e utilização do antes referido "parasitograma" são medidas estimuláveis.

Anís Rassi — A duração da fase avaliadora, quanto à terapêutica da forma crônica da doença, não está acertada, mas deve, inegavelmente, ser longa. Na verdade, não temos elementos capazes de defini-la, agora.

Durante o período de controle os pacientes precisam ficar fora de zona endêmica.

Nas etapas de verificações pós-terapêuticas, provas sorológicas tornam-se transitórias negativas, compondo situações dignas de atenção.

Para selecionar doentes, antes da prescrição de medicamentos, alguns estudiosos do assunto desejam que pelo menos dois xenodiagnósticos, entre quatro, resultem positivos. Trata-se de critério muito rigoroso, capaz até de dificultar enormemente o sucesso da triagem.

Joaquim Romeu Caçado — Para selecionar doentes que permitirão observações de ordem terapêutica, é proveitoso dar preferência aos correspondentes e pelo menos dois xenodiagnósticos positivos em quatro, relativamente à fase crônica da parasitose; essa conduta não é, todavia, unanimemente adotada e apenas um por vezes é tido como suficiente. Ainda quanto a tal tipo de exame, é valioso frisar o número de caixas usadas, sendo essa cifra mais prestimosa do que a duração das fases de seleção e controle; além disso, parece adequado utilizar maior quantidade de "barbeiros" em prazo menor e, outrossim, nunca é lícito deixar de mencionar a espécie do inseto e o estado ninfal.

As provas sorológicas, de fixação do complemento, hemaglutinação e imunofluorescência indireta, não têm evoluído no sentido de negatividade após o tratamento. Trata-se de fato uniformemente relatado por diversos pesquisadores. A propósito desses exames, convém recorrer a modalidades diferentes deles, concomitantemente, uma vez que discordâncias já sucederam, no período agudo, quando praticada uma só.

José Rodrigues Coura — Só devem ser tratados os pacientes com acometimento qualificado como indeterminado ou sem cardiopatia avançada. Quando o dano cardíaco é intenso, a evolução é má, a curto prazo.

Utilizar placebo e casos pareados, sem tratamento, é cogitável. Essas formas de proceder, contudo, não são habitualmente seguidas.

No que diz respeito à fase crônica da doença de Chagas, os compostos agora mais usados terapêuticamente não são curativos. Eles possuem capacidade supressiva e, por isso, talvez atuem beneficentemente.

Há 18 anos preocupa-se com o problema concernente ao tratamento específico da injeção pelo *Trypanosoma cruzi* e reconhece que desconhece, hoje, muita coisa sobre o tema.

"Parasitograma" deverá ser informativo e provavelmente representará medida progressista.

Não se afigura prudente recomendar uso de corticóide paralelamente à prescrição de droga cuja atividade depende de julgamento cabal.

Vale a pena procurar conhecer o valor de novos tratamentos, envolvendo etapas e longos períodos de longo decurso.

Acerca do xenodiagnóstico, não está decidido se é melhor efetuar mensalmente, na etapa de controle, ou se concentrá-lo em menor número de ocasiões com substância táctica estimulável. Expressar o resultado por "barbeiro" positivo e examinar os insetos individualmente são conselhos dignos de acatamento.

Vicente Amato Neto — Motivos de várias ordens têm impedido que profissionais interessados em realizar convenientes observações concernentes à terapêutica da doença de Chagas, possam utilizar suficientemente o xenodiagnóstico. Esse tipo de exame é atualmente fundamental à seleção de pacientes e ao controle de cura e nem sempre chega a ser aplicado com a intensidade necessária, já que faltam "barbeiros", existem dificuldades para a criação deles em laboratório e em muitos ambientes ninguém deseja cooperar, fornecendo e examinando os insetos, em contraste com a inegável importância do assunto. Como alternativa, efetuar hemoculturas tornou-se eventual solução, mediante emprego de técnicas recentemente aprimoradas; não obstante, a eficiência apregoada freqüentemente deixa de ser comprovada por laboratoristas estimulados a realizá-las, talvez por influência de condutas impróprias.

À avaliação pós-terapêutica, ficou claro até agora que provas sorológicas apresentam-se por vezes negativas na fase aguda, mas nunca na crônica. Comparação com a sífilis é lembrada para explicar a diferença, e "cicatriz" ou "memória" são palavras empregadas para traduzir hipotética justificativa, possivelmente imperfeita, pois quanto à enfermidade venérea citada houve encontro do *Treponema pallidum* em linfonodos de pessoas nessa condição de baixa positividade residual. Na toxoplasmose, persistência de resultados evidenciando a presença de anticorpos é a regra e a presença do *Toxoplasma gondi* no organismo, duradouramente, vem servindo para interpretar isso; ainda assim, é sensato não esquecer que, com muita probabilidade, os remédios indicados para tratamento dessa protozoose afiguram-se pouco efetivos.

Quando determinados os títulos finais, à execução da reação de fixação do complemento para o diagnóstico da doença de Chagas, verifica-se grande variação espontânea. Esse comportamento deve, então, ser cuidadosamente lembrado, para que erradas deduções não ocorram.

Na fase crônica, anticorpos IgM antitripanossomo, procurados por imunofluorescência, parecem não manter relação com parasitemia. Não foram evidenciados no soro de doentes que propiciaram xenodiagnósticos reiteradamente negativos ou positivos.

Fato de caráter prático é a disponibilidade real de medicamentos para o desenvolvimento de estudos sobre o tratamento específico da doença de Chagas. Depois de

apregoados e submetidos às investigações comprobatórias iniciais, os compostos são cedidos a clínicos que se dedicam à questão e as empresas produtoras invariavelmente controlam o fornecimento, movidos por circunstâncias, impedindo que as pesquisas tenham ritmo e curso plenos de liberdade. É forçoso coibir essa atuação, que geralmente tem conotação comercial e não puramente científica.

Estipular a melhor duração de tapa de controle é também essencial. As firmas fabricantes apegam-se a fases curtas e requerem, dessa forma, licenciamento para uso irrestrito. Cada vez mais está evidente que o nifurtimox e o benzonidazol, apenas para rememorar as substâncias presentemente em cena, possuem atividade supressora, capaz de tornar difícil a positividade do xenodiagnóstico no período de avaliação referente a enfermos que têm doença de Chagas crônica, surgindo tardiamente provas de que a infecção parasitária perdura.

Quando proceder ao "parasitograma" parece bom e aconselhável, é sensato não esquecer que os pesquisadores radicados em certos lugares e, especialmente, em grandes metrópoles, concedem atendimento a doentes procedentes de muitas áreas do Brasil e até de outros países latino-americanos. Não será fácil, portanto, estipular a relação parasita/droga na medida do que se considera útil. A multiplicidade de testes a efetuar criará sensíveis obstáculos em trabalhos habituais.

Nos relatos de resultados iminentes a investigações ligadas ao tratamento da doença de Chagas devem figurar casuísticas justas e não obrigatoriamente impressionantes pelos números de pacientes considerados. Qualidade precisa prevalecer, logicamente, sobre o aspecto meramente quantitativo.

Para saber se medicamentos foram benéficos, a pesquisa do *Trypanosoma cruzi* no sangue é encarada como medida básica. A validade de exames sorológicos está, a respeito, sofrendo especulações; por seu turno, eletrocardiograma e provas radiológicas são tidos como pouco expressivos. Como é viável contar hoje com novos processos propedêuticos, tais como ecocardiografia, teste ergométrico, eletrocardiografia dinâmica, provas fundamentadas na ação farmacológica de drogas no sistema simpático e calcadas no emprego de radioatividade, há necessidade de tentar incluir esses recursos nos programas de avaliação, a fim de não desprezar as melhores sensibilidades deles quando dimensionar danos cardíacos é desiderato perseguido.

Se resistência do *Trypanosoma cruzi* a compostos for realidade, esse tema deverá merecer programada consideração, englobando análises de absorção, níveis sanguíneos, relação com doses e metabolização, por exemplo. De qualquer forma, caso ela fique patente, estará criada dificuldade suplementar no âmbito da terapêutica específica da doença de Chagas.

Não é possível esquecer que uso de placebo nessas observações acerca do tratamento da infecção pelo *T. cruzi* pode representar deslize ético, desde que não adotadas as providências capazes de não caracterizá-lo.

Atualmente devem ser tratados os seguintes indivíduos, com doença de Chagas: a) os agudamente infec-

tados e, em especial, os com grave comprometimento; b) os com processo pós-transfusional ou pós-transplante; c) os no estágio indeterminado, para tentar impedir evolução da enfermidade. Contar com compostos que agem curativa ou, pelo menos, supressivamente, é outrossim apoio, em posição de alerta, em face a situações conectadas com imunodepressão, que criam oportunidade para exacerbação parasitária. Neste contexto, é obrigatório frisar que a liberação de remédios, para venda, gera panorama preocupante, por insinuar, incorretamente, que a doença de Chagas é terapêuticamente incluível nas tarefas assistenciais rotineiras. Persiste ainda enorme disparidade entre as dúvidas em vigor quanto ao tratamento da parasitose, experimental e executado em seres humanos, e a habitual disponibilidade de remédios, passíveis de administração, a qualquer momento e na dependência exclusiva de aquisição norteadas por simples comercialização.

Conhecendo a existência de compostos dotados de ação anti-*Trypanosoma cruzi*, enfermos muito preocupados freqüentemente instigam médicos a efetuar as prescrições ou compram por iniciativa própria os medicamentos. Fica, assim, desobedecida qualquer orientação restritiva, como a apresentada algumas linhas atrás. Essa é outra faceta da questão, inegavelmente dotada de expressão sob o ponto de vista prático.

Desde 1962, tentativas de padronizar o controle de cura da doença de Chagas estão ocorrendo no Brasil. Começaram durante a "Reunião de debates sobre a doença de Chagas", organizada pela Clínica de Doenças Tropicais e Infectuosas, da Faculdade de Medicina da Universidade do Brasil (Joaquim Romeu Cançado, José Lima Pedreira de Freitas e Vicente Amato Neto) e foram seguidas por outras contribuições, como as de Aluizio Prata, Anis Rassi e Joaquim Romeu Cançado. Todas prestimosas, elas podem ser confrontadas com os pareceres consignados nesta reunião e, devidamente consideradas as opiniões agora emitidas, sofrerão desejados aprimoramentos.

Comentando esses informes advindos dos clínicos Aluizio Prata, Anis Rassi, Joaquim Romeu Cançado e Vicente Amato Neto, Geraldo Chaia ponderou que, para encurtar a etapa de controle, aumentar o número de triatomíneos do xenodiagnóstico parece ser atitude vantajosa. Sonia G. Andrade referiu que tratamentos longos, efetuados em etapas, condicionariam a persistência, eventualmente, de cepas resistentes. Zigman Brener estimulou a pesquisa do antígeno circulante, diretamente originado do parasita, nessas avaliações destinadas a verificar as qualidades curativas de medicamentos, para tanto sendo apropriado recorrer a técnicas capazes de revelar mínimas quantidades. Zilton A. Andrade admitiu que pacientes com danos cardíacos devem também ser tratados, mediante uso de antiparasitário e corticóide, para imitar o que sucede em experimentações com animais e perseguir casual melhoria, demarcada por atenuação da fibrose, interpretada como viável, a despeito da impossibilidade de regeneração da fibra miocárdica; complementarmente, salientou que não é lícito liberar compostos, para utilização irrestrita, sem cabal comprovação, em laboratório, das inegáveis virtudes curativas deles.

TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE VISCERAL



UNITERMOS: Leishmaniose visceral, tratamento.

Antonio Alci Barone

A leishmaniose visceral, conhecida também como calazar, é doença sistêmica, com características de retículo-endoteliose, causada por um protozoário, *Leishmania donovani*.

Embora em seus aspectos morfológicos e antigênicos sejam indistintas, as características clínicas e epidemiológicas permitem distinguir cinco tipos de leishmaniose visceral: tipo indiano, tipo mediterrâneo, tipo neotropical ou americano, tipo do Sul da Rússia e tipo Sudanês. Os organismos do gênero *Leishmania* existem em duas formas: uma forma amastigota, no hospedeiro vertebrado e uma forma promastigota flagelada no inseto vetor (fêmeas de flebotomíneos).

No Brasil, o calazar ocorre em todos os estados litorâneos, do Pará ao Espírito Santo, além de focos isolados no Mato Grosso do Sul, Goiás e Minas Gerais; recentemente foram relatados casos autóctones no Paraná e em São Paulo. Até 1973 o número de casos descritos superava os 5.000, dos quais quase quatro mil no Ceará, seguido pela Bahia. A doença incide principalmente em regiões de clima equatorial, tropical ou semi-árido, de preferência em boqueirões, sopés de serra e várzeas.

A transmissão para o hospedeiro vertebrado, inclusive o homem, se dá pela picada do mosquito infectado. No Novo Mundo, os vetores pertencem ao gênero *Lutzomyia*; as fêmeas desses insetos sugam o sangue de cães, raposas e do próprio homem e no seu intestino ocorre a transformação para formas promastigotas que se reproduzem até causar bloqueio parcial ou total do proventrículo e esôfago do inseto; ao picar o vertebrado suscetível injeta-se um "êmbolo" de flagelados na derma.

O calazar acomete principalmente o grupo etário dos 4 aos 14 anos mas ocorre também em adulto; é doença de ocorrência em meio rural e predomina no sexo masculino, talvez pela maior exposição a que o homem se submete.

As manifestações clínicas podem variar desde quadros assintomáticos ou oligossintomáticos até formas graves e fatais; em nosso meio são vistos com mais frequência os casos graves de longa evolução, importados de zonas endêmicas e que procuram os grandes centros para tratamento. O início pode ser abrupto, com febre alta contínua ou intermitente e sintomas respiratórios e gastrintestinais inespecíficos; ou pode ser insidioso, com febre geralmente elevada, irregular, contínua ou intermitente, com remissões de uma ou mais semanas. Ocorrem também astenia, anorexia e emagrecimento que pode levar a caquexia. Ao exame físico chamam a atenção, além da febre, o grande comprometimento do estado geral, a palidez de pele e mucosa, a

hepatomegalia e a volumosa esplenomegalia, além de petéquias e equimoses, micropoliadenomegalia e edema de membros inferiores ou generalizado. As causas mais comuns de óbito são infecções bacterianas associadas, particularmente respiratórias ou gastrintestinais.

O diagnóstico laboratorial é sugerido pelo hemograma com pancitopenia e pela eletroforese de proteínas com elevado aumento das gamaglobulinas. A demonstração do parasita é feita a partir de material obtido por punção de medula óssea, baço ou fígado, após coloração pelo Leishman ou Giemsa; esse material pode ser semeado em meio de NNN ou inoculado em hamster por via peritonial. As reações sorológicas são pouco utilizadas com finalidades práticas.

O diagnóstico diferencial envolve a esquistossomose hepatoesplênica, particularmente quando associada a salmoneloses de evolução prolongada, a malária, as leucemias e os linfomas.

TRATAMENTO

Em nosso meio, as drogas mais utilizadas para o tratamento do calazar são os antimoniais pentavalentes. Existem dois compostos usados comumente. Entre nós é comercializado o antimonial de N-metil gluconato (Glucantime, Rhodia), apresentado em ampolas de 5 ml de solução a 30%, contendo portanto 0,3 g/ml. Outro antimonial pentavalente é o antimônio-gluconato de sódio (Pentostam, Wellcome).

O Glucantime deve ser usado diluído em solução glicosada ou fisiológica, em doses de 60 a 120 mg por Kg de peso, gota e gota por via endovenosa. O número total de doses varia de 10 a 20, dependendo da evolução de cada caso, sendo administradas em dias alternados. A droga apresenta efeitos colaterais e reações tóxicas importantes, devendo ser controlados cuidadosamente a função renal, hepática e cardíaca. Acreditando que a droga funcione muito mais estimulando o sistema imune dos pacientes do que atuando diretamente sobre o agente etiológico, alguns autores propuseram um esquema de tratamento simplificado, que consiste na administração de 10 doses de 5 ml de Glucantime por via intramuscular, aplicadas duas vezes por semana. Tal método, além de implicar em menor toxicidade, permitiria o tratamento ambulatorial dos pacientes. Entretanto, em nossa enfermaria, a utilização desse método não proporcionou resultados satisfatórios.

Os critérios de cura incluem avaliação de parâmetros clínicos (febre, estado geral, esplenomegalia), laboratoriais (hemograma, eletroforese de proteínas) e etiológicos (pesquisa de leishmanias e cultura em meio de NNN).

Algumas formas de calazar, como as do Leste da África e do Mediterrâneo são mais resistentes aos antimoniais pentavalentes, exigindo várias séries de tratamento ou então a utilização de outras drogas, como as

* Diretor Técnico de Serviço Nível II, da Divisão de Clínica de Doenças Infecciosas e Parasitárias, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

diamidinas aromáticas ou a anfotericina B. As primeiras (Pentamidina, Estilbamidina), não existem em nosso meio, não sendo portanto utilizadas. A anfotericina B é usada de maneira semelhante a que se utiliza para o tratamento da Paracoccidioidomicose, porém em doses totais de 10 a 22 mg/Kg de peso. A resposta clínica é semelhante, porém mais lenta do que com os antimoniais.

Algumas poucas perspectivas tem aparecido na literatura em relação ao tratamento do calazar. Uma delas é representada pela utilização dos lipossomos, que são partículas esféricas constituídas de lecitina de ovo, colesterol e ácido fosfatídico, na proporção de 7:2:1; essas partículas, dissolvidas em clorofórmio e a seguir evaporadas, são misturadas à solução de antimonial. Quando injetadas na veia, são capturadas pelos órgãos ricos em SRE, principalmente fígado e baço, atuando mais intensamente nos macrófagos em que se localizam as leishmanias.

Um outro grupo de drogas que tem sido exaustivamente estudado é representado pelas lepidinas, que são derivados de 8-amino-quinoleinas; já foram testados em laboratório 274 compostos desse grupo, alguns deles com atividade muitas vezes maior do que a dos antimoniais e das diamidinas aromáticas contra as leishmanias.

Por outro lado, não podemos nos esquecer de outras medidas auxiliares, que podem ser utilizadas no tratamento de pacientes com calazar. A manutenção do estado geral, através de transfusões de sangue, administração de plasma ou seus derivados e de dietas hipercalóricas e hiperproteicas; excepcionalmente, os pacientes podem apresentar pancitopenias muito graves ou mesmo agranulocitose. Nestes casos há indicação para o uso de corticosteróides e até mesmo de esplenectomia. Muito importante é o cuidado no sentido da profilaxia e tratamento precoce de infecções bacterianas secundárias, que podem ser fatais para estes pacientes. É hábito em nossa enfermaria internar os pacientes com ca-

lazar em isolamento reverso e observá-los cuidadosamente no sentido de surpreender precocemente qualquer infecção bacteriana.

Enfim, segundo Marsden, os nossos conhecimentos atuais sobre a leishmaniose assemelham-se ao que sabemos sobre a Doença de Chagas há 15 anos ou sobre a malária no fim da segunda Guerra Mundial. Existe muito ainda por ser desvendado, especialmente no campo da imunidade e das interações parasita-hospedeiro em relação às leishmanioses em geral. De qualquer forma, devemos sempre ter em mente uma perspectiva profilática para com essa doença. As medidas nesse sentido incluem a eliminação dos reservatórios, principalmente os cães, o tratamento dos doentes, o combate aos flebótomos, a educação sanitária e melhoria das habitações e, finalmente, o desenvolvimento de uma vacina eficaz.

REFERÊNCIAS

1. Black, C. D. V. & Watson, G. J. — The use of Pentostan liposomes in chemotherapy of experimental leishmaniasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 71 (6): 550-552, 1977.
2. Hanson, W. L.; Chapman Jr., W. L. & Kinnamon, K. E. — Testing of drugs for antileishmanial activity in golden hamsters infected with *Leishmania donovani*. *International Journal of Parasitology*, 7: 443-447, 1977.
3. Kinnamon, K. E.; Steck, E. A.; Loizeaux, P. S.; Hanson, W. L.; Chapman Jr., W. L. & Waits, V. B. — The antileishmanial activity of lepidines. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 27 (4): 751-757, 1978.
4. Marsden, P. D. — Leishmaniasis. *The New England Journal of Medicine*, 300 (7): 350-352, 1979.
5. Raether, W.; Seidenath, H. & Loewe, H. — Action of p-(4-aminophenoxy)-benzaldehyde-p-amidinophenylhydrazone dihydrochloride on *Leishmania donovani* infections in the golden hamster. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 72 (6): 543-547, 1978.

TRATAMENTO DA ESQUISTOSSOMOSE MANSONI



UNITERMOS: Esquistossomose mansonii, tratamento.

Silvino Alves de Carvalho*

1. Considerações gerais

A esquistossomose mansonii teve a sua origem e expansão diretamente correlacionadas com o processo de desenvolvimento econômico da sociedade brasileira. Em decorrência dos conflitos gerados pela instabilidade a mão-de-obra indígena, no processo de produção agrícola no período colonial, foram os colonizadores obrigados a procurar no negro africano a força de trabalho necessária à dinamização da cultura canavieira. Originários de vários países africanos (Guiné, Angola, Congo e Moçambique), calcula-se que no início (1538) ao término do tráfico (1888) 4 a 5 milhões de escravos adentraram o território brasileiro e com eles a esquistossomose⁴⁰.

A esquistossomose mansonii teve a sua implantação inicial em uma extensa faixa do litoral, principalmente nas regiões onde se processava a cultura canavieira e, posteriormente, para todo o território brasileiro. Apesar dessa dispersão, sua maior concentração, entretanto, se deu nas áreas iniciais da cultura canavieira, principalmente os estados da Bahia e Pernambuco, traduzidos ainda hoje como regiões de alta endemicidade, seguidos pelos estados limítrofes. A dispersão da esquistossomose, que inicialmente partiu do litoral, foi conseqüência dos fluxos de migração interna, condicionados pelos novos ciclos econômicos de produção que se sucederam ao da cana de açúcar^{6,9,40}.

Dos focos de origem a esquistossomose se estendeu aos estados do norte, leste, centro-oeste e sul. A região amazônica, com uma ampla disseminação de planorbídeos e um grande afluxo de migrantes nordestinos, corre o risco de tornar-se um importante foco em extensão da parasitose. Das unidades da Federação, somente no Amazonas, Territórios do Norte, Santa Catarina e Rio Grande do Sul não foram ainda diagnosticados casos autóctones da parasitose.

O Ministério da Saúde, em 1967, estimou em 8 milhões o número de infectados no Brasil. Já em 1977 voltava a estimar entre 8 a 18 milhões, prevalência esta que o coloca como a principal área de distribuição da parasitose no mundo²⁷.

A esquistossomose é uma parasitose onde os reais agravos à saúde não estão ainda bem delimitados, haja vista que a grande maioria dos infectados não desenvolve doença clinicamente manifesta, ainda que uma pequena minoria (1 a 7%) evoluam para formas graves. Mesmo nestas circunstâncias fatores outros, independentes da patogenia da própria parasitose, parecem exercer um papel importante no determinismo clínico-evolutivo da doença. Múltiplas variáveis, ligadas ou não ao parasita, são consideradas como fatores determinantes na evolução clínica da esquistossomose ou no seu agravamento. Dentre estas variáveis são tidas como mais importantes, a carga parasitária, estado nutricional, con-

dições imunológicas, componente racial, tipo sanguíneo, virulência da "cepa" do *S. mansonii* e associação com o vírus da hepatite B^{2,3,8,12,13,15,20,25,28,33,42,43,26}.

Em algumas regiões a esquistossomose pode aparecer como endemia de grande importância médico-social, requerendo assim as medidas pertinentes e exigíveis para o seu controle. Entretanto, na maioria das áreas de ocorrência os setores em saúde pública podem ter dificuldades de definir a esquistossomose como problema prioritário, quando muitas outras doenças (inclusive a desnutrição) estão presentes, com maiores índices de morbidade e mortalidade e que seriam decorrentes das precárias condições sócio-econômicas prevalentes nas áreas em questão.

Entendemos que a esquistossomose no Brasil resulta de um conjunto de fatores médico-sanitários e sócio-econômicos prevalentes principalmente no meio rural que devem ser avaliados e resolvidos em sua totalidade, sendo que a quimioterapia empregada isoladamente sem a concorrência de outras medidas (transformação no modelo sócio-econômico, traduzidas por abastecimento de água em qualidade e quantidade, condições habitacionais satisfatórias, educação em todos os níveis, integração das populações marginalizadas ao processo produtivo, medidas de engenharia sanitária pertinentes a tal finalidade) se tornaria ineficaz para o controle da parasitose¹¹.

2. Tratamento clínico (parasitológico)

Como vimos anteriormente a quimioterapia em massa na tentativa de controle da esquistossomose, sem outras medidas concorrentes, é praticamente ineficaz pelas peculiaridades próprias do ciclo de transmissão. O mesmo não se pode afirmar com relação a casos clínicos restritos, cujo tratamento, quando indicado, se faz necessário.

A quimioterapia da esquistossomose mansonii vem encontrando, ao longo de sua história, dois obstáculos que até os dias atuais não foram ainda superados: a toxicidade e eficácia relativa dos medicamentos até então utilizados. Com a evidência de ações tóxicas ou potencialmente tóxicas para determinados órgãos ou tecidos, as drogas esquistossomicidas, de um modo geral, tiveram certa limitação no seu emprego. Quanto a cura parasitológica surgem, na prática, duas situações de real importância: nenhuma droga (até os dias atuais) colocada em uso oferece índice de 100% de cura e, por outro lado, surgem dificuldades operacionais (diversidade de formas clínicas, raças, idade, intensidade das infecções, possibilidade de reinfeções, estado imunitário e principalmente a falta de uniformidade nos controles de cura) para avaliar sua real eficácia^{11,36}.

Habitualmente a maioria dos pesquisadores utilizam, como critérios de cura parasitológica, coprocópias mensais, no mínimo de seis, seguidas ou não de biópsia retal.

* Professor-assistente da Clínica de Doenças Infecciosas e Parasitárias, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Milhares de drogas já foram utilizadas na tentativa terapêutica da esquistossomose experimental e humana. Mais de 300.000 compostos químicos já foram estudados e posteriormente abandonados, quer por sua toxicidade quer por sua ineficácia²⁴

Dentre as drogas esquistossomicidas, que tiveram sua aplicação na prática em maior escala, destacam-se os seguintes:

Antimoniais
Lucanthone (Miracil D)
Niridazol
Hycanthone
Oxamniquine
Praziquantel

Procuraremos, em seguida, estudar cada um desses compostos, enfatizando aqueles que ainda têm aplicabilidade terapêutica na esquistossomose mansoni.

Antimoniais

Os sais de antimônio foram as primeiras composições químicas a serem empregadas sistematicamente contra a esquistossomose. Seus estudos iniciais datam de 1915. Entretanto seu emprego mais amplo só veio a efetivar-se em 1918. No Brasil os estudos datam de 1920⁴¹.

Foram vários os compostos antimoniais (tri e pentavalentes) empregados como esquistossomicidas. A partir do primeiro (tártaro emético) outros foram sintetizados, sempre na tentativa de se conseguir um sal de menor toxicidade e maior eficácia. Destes o mais utilizado foi o Antimônio-pirocatecol-dissulfonato de sódio (Fautina, Reprodal).

A ação farmacodinâmica dos antimoniais estaria relacionada com a inibição da enzima fosfotruoquinase, que regularia a principal fonte de energia do parasita³⁶.

Segundo os dados de literatura, os efeitos tóxico-colaterais variaram de discretos (inapetência, náuseas, vômitos, cólicas, astenia e cefaléia) a graves (dispnéia, taquicardia, arritmias, albuminúria, febre, tonturas, alterações da função hepática e, por fim óbito). Os índices de cura parasitológica variaram entre 33 e 90%¹¹.

Lucanthone

O Lucanthone ou Miracil é um derivado tioxantônico sintetizado em 1939. A substância é absorvida por via digestiva e eliminada pelos rins. Sua ação farmacodinâmica seria sobre os órgãos reprodutores dos vermes adultos, interferindo sobre a ovoposição, daí, a depender da dose empregada, verifica-se, ou a morte do parasita ou uma parada transitória da postura. Pela sua eficácia duvidosa (0-88%) e seus intensos efeitos tóxico-colaterais (impregnação amarela da pele, distúrbios digestivos, cárdio-circulatórios, neuro-psiquiátricos e renais) o medicamento foi colocado fora de uso^{11,29}.

Niridazol

É um derivado nitrotiazólico (-1,5-nitro-2 tiazolil-2-imidazolidinona), denominado experimentalmente de "CIBA 32' 644-BA" e comercialmente de Ambilhar. A substância é absorvida por via digestiva e metabolizada pelo fígado entre 10 a 15 horas. Sua eliminação é por via biliar e urinária. A ação farmacodinâmica seria sobre a glândula vitelogenética dos parasitas (principalmente nas fêmeas) provocando uma atrofia somática. Embora apresentasse os mesmos inconvenientes que as drogas anteriores, o Niridazol teve seu uso mais sistematizado. Era ministrado na dosagem de 25mg/kg de peso em duas tomadas diárias durante 5 a 7 dias. Os índices de cura variaram de 12,2 a 90,2%. Embora a droga apresentasse toxicidade sistêmica (nefro, hepato e cardiotoxi-

cidade) contudo foram os danos neuro-psiquiátricos (cefaléia, tonturas, tremores, psicose tóxica, convulsão, coma e conseqüentemente o óbito) os efeitos mais importantes da toxicidade da droga^{14,19,32,37}.

Hycanthone

O Hycanthone é um derivado tioxantônico obtido em escala industrial através d ahidroximetilação do Miracil D, pela atividade biológica de um fungo o *Aspergillus sclerotiorum*. Quando ministrado o medicamento é imediatamente absorvido, desaparecendo no plasma com rapidez e quase totalmente nos tecidos em 24 horas. Seus catabólitos são excretados principalmente pela bilis (40 a 50%) e pela urina (10 a 15%) e sua distribuição sistêmica concentra-se principalmente no fígado e rins. Vários estudos demonstraram ser a droga de grande toxicidade sistêmica, com reações mais severas para o tecido hepático e miocárdico, levando em alguns casos ao óbito. Ações mutagênicas, e carcinogênicas foram imputadas ao medicamento^{1,4,18,30,34}.

O Hycanthone foi a primeira droga usada em dose única (2 a 3mg/kg de peso por via parenteral) e a que melhor ação esquistossomicida apresentou até os dias atuais. Após a sua comercialização, o medicamento foi empregado em amplos programas de controle da esquistossomose no mundo e, no Brasil principalmente no estado de São Paulo.

Com relação à eficácia a maioria dos trabalhos na literatura são concordantes apresentando índices de 80 a 90% de cura parasitológica

Por seus graves efeitos tóxico-colaterais e com o aparecimento de um medicamento menos tóxico (Oxamniquine) o Hycanthone foi circunstancialmente colocado fora de uso.

Oxamniquine

Richard e Foster, descreveram em 1969 uma série de derivados aminometiltetrahydroquinoleínicos com ação esquistossomicida. Um desses compostos, denominado UK-3883, quando metabolizado organicamente sofre uma hidroxilação no grupamento 6-metil, originando o 6-hidroximetil-2-isopropilaminometil-7-nitro-1,2,3, 4-tetrahydroquinoleína, que teve a denominação inicial de UK-4271 e posteriormente o nome genérico de Oxamniquine. Este composto apresenta elevada ação esquistossomicida e sua obtenção em escala industrial se processa através da hidroximetilação do UK-3883, pela atividade biológica do *Aspergillus sclerotiorum*¹⁷.

Estudos levados a efeito em animais de laboratório e voluntários humanos, demonstraram que o medicamento é bem absorvido por via oral e parenteral e que a principal via de excreção é a urinária, através de dois metabólitos (6-carboxi e 2-ácido carboxílico). A meia vida, medida através de liberação radioativa após administração oral é de 2 a 6 horas²³.

No início das pesquisas, o Oxamniquine era utilizado por via parenteral. Entretanto pela necrose muscular que a droga condicionava, passou a ser utilizada por via oral. As dosagens variaram de 12,5 a 12mg/kg de peso para adultos e 20mg/kg de peso para crianças em uma ou duas tomadas.

Embora os efeitos tóxico-colaterais do Oxamniquine sejam menos intensos que os medicamentos que o precederam, a droga mostrou-se de toxicidade sistêmica com alterações funcionais hepáticas, miocárdica e principalmente para o sistema nervoso central. Os efeitos colaterais mais freqüentes são: sonolência, tonturas, cefaléia, distúrbios neuro-psiquiátricos, náuseas, vômitos e em alguns casos convulsão^{7,9,11,21,31}.

Foram evidenciados efeitos mutagênicos imputados ao Oxamniquine⁴.

Os índices de eficácia do Oxamniquine (utilizando-se os critérios de cura empregados habitualmente) variaram em torno de 50 a 100% de cura parasitológica. Os índices mais concordantes situaram entre 70 a 90%. A ação terapêutica parece (segundo os dados da literatura) ser melhor em adultos do que em crianças, mesmo estas utilizando 20mg/kg de peso^{9,11,21,31}.

Praziquantel *

O Praziquantel ou Biltricide (Embay 8440) é um derivado pirazino-isoquinoleínico (2-ciclohexilcarbonil-1, 2, 3, 6, 7, 116-hexahidro-4H-pirazino 2,1a isoquinoleína-4-one). Sua absorção é fundamentalmente gastrointestinal, haja vista ser sua excreção renal em torno de 80 a 85%. A concentração máxima no soro está entre 1 a 2 horas e tem uma vida média de 2 horas. A metabolização da droga em quase sua totalidade é hepática com eliminação renal na forma conjugados enzimáticos^{5,22}.

A medicação é administrada por via oral em dose única variando de 40 a 60 mg/kg de peso, sendo relativamente bem tolerada e com efeitos tóxico-colaterais menores que o Oxamniquine, sendo que os de maior importância estão ligados a discretas alterações de repolarização ventricular, discretas alterações das enzimas hepáticas, distúrbios gastro-intestinais (cólicas, diarreias, disenterias, náuseas, vômitos), cefaléia, tonturas, sonolência, exantema alérgico e hipertermia^{16,22,35,39}.

Os índices de eficácia do Praziquantel (utilizando os critérios de cura usados habitualmente) variam em torno de 40 a 80% de cura parasitológica. Os menores índices (como nas medicações anteriores) se referem a crianças^{16,22,35,39}.

Os cuidados e contra-indicações são relativos e estão ligados às peculiaridades tóxicas de cada medicamento. Contra-indicações formais estariam relacionadas com hepatopatias, nefropatias e cardiopatias graves, doenças agudas e crônicas graves e em qualquer período gestacional.

* O Praziquantel não foi ainda lançado em escala comercial.

REFERÊNCIAS

- Amato Neto, V. — Tratamento da Esquistossomose Mansônica pelo Hycanthone. Campanha de Combate à Esquistossomose. (CACESQ) ENCONTRO NACIONAL sobre ESQUISTOSSOMOSE, 1.º São Paulo, 1973. Anais p. 137-141.
- Andrade, Z.; Lyra, L. G.; Rebouças, G. — Esquistossomose hepática avançada e hepatite crônica viral. Rev. Ass. med. bras., 23: 75-78, 1977.
- Barbosa, F. S. — Levantamento seccionais sobre a Esquistossomose no Nordeste do Brasil. — III — Estado de Pernambuco (Município de São Lourenço da Mata). Rev. Soc. bras. Med. trop., 4: 269-271, 1970c.
- Batzinger, R. P. & Bueding, E. — Mutagenic activities in vitro in vivo of five antischistosomal compounds. J. Pharmacol. exp. Ther., 200: 1-9, 1977.
- Bayer, A. G. — Leverkusen Laboratories. Internal Report, 1977.
- Bina, J. C. — A expansão da esquistossomose mansoni no Brasil. Fatores determinantes e sugestões para seu controle. Rev. méd. Bahia, 22: 86-100, 1976.
- Bina, J. C. & Spinola, A. — Convulsão associada ao uso de oxamniquine — relato de um caso. Rev. Soc. bras. Med. trop., 10: 221-223, 1976.
- Bina, J. C.; Tavares Neto, J.; Prata, A.; Azevedo, E. S. — Influência da raça no desenvolvimento de formas graves da esquistossomose. In: CONGRESSO da SOCIEDADE BRASILEIRA de MEDICINA TROPICAL, 14.º e CONGRESSO da SOCIEDADE BRASILEIRA de PARASITOLOGIA, 3.º João Pessoa (PB), 1978. Resumos p. 100.
- Brooks, R. H. & Colley, D. G. — O que veio antes, o caramujo ou o ovo? Rev. bras. Geog., 36: 109-127, 1974.
- Campos, R.; Cimerman, B.; Silva, N. P.; Salomon, N. L.; Sapienza, P. — Tratamento da Esquistossomose Mansônica pela oxamniquine em região não endêmica. In: CONGRESSO da SOCIEDADE BRASILEIRA de MEDICINA TROPICAL, 12.º e CONGRESSO da SOCIEDADE BRASILEIRA de PARASITOLOGIA, 1.º Belém (PA), 1976. Resumos (Res. 91).
- Carvalho, S. A. — Aspectos Epidemiológicos e Quimioterápicos na Esquistossomose Mansoni. Contribuição ao Estudo da Quimioterapia pelo Oxamniquine. São Paulo, 1978. Dissert. maestr. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
- Cleeg, J. A. — Host antigens and the immune response in schistosomiasis. In: Ciba Foundation Symposium. Parasites in the Immunized Host: Mechanisms of Survival. Associated Scientific Publishers, Amsterdam 1974, p. 161-183.
- Cline, B. L.; Rymon, W. T.; Hiatt, R. A.; Knight, W. B.; Berriós-Duran, L. A. — Morbidity from *Schistosoma mansoni* in a Puerto Rican Community: A population based study. Amer. J. trop. Med. Hyg., 26: 109-117, 1977.
- Coutinho, A.; Lima, C. A.; Alves, C. — Clinical trial with "CIBA 32644-BA" (Nitroiazol compound) in Mansoni Schistosomiasis. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo, 8: 89-98, 1966.
- De Witt, W. B.; Oliver-Gonzalez, J.; Medina, E. — Effects of improving the nutrition of malnourished people infected with *Schistosoma mansoni*. Amer. J. trop. Med. Hyg., 13: 25-36, 1964.
- Domingues, A. C. C.; Coutinho, A.; Florêncio, J. N. — Tratamento da Esquistossomose Mansônica Hepato-esplênica com Praziquantel. In: CONGRESSO da SOCIEDADE BRASILEIRA de MEDICINA TROPICAL, XVI, Natal (RN) 1980. Resumos.
- Foster, R. — O desenvolvimento pré-clínico da oxamniquine. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo, 15 (supl. 1): 89-98, 1973.
- Frota-Pessoa, O.; Ferreira, N. R.; Silva, L. C.; Chamone, D. A. F.; Robles, M. B. P.; Moro, A. M.; Otto, P. A. — Um estudo dos cromossomos de linfócitos de pacientes tratados com Hycanthone. Campanha de Combate à Esquistossomose (CACESQ) — ENCONTRO NACIONAL sobre ESQUISTOSSOMOSE, 1.º São Paulo, 1973. Anais, p. 113-115.
- Goodman, L. S. & Gilman, A. — The Pharmacological Basis of Therapeutics. 14th Ed. Mcmillan Company, London, 1970. p. 1075-1077.
- Hiatt, R. A. — Morbidity from *Schistosoma mansoni* infections. An epidemiologic study based on quantitative analysis of egg excretion in two highland Ethiopian villages. Amer. J. trop. Med. Hyg., 25: 808-817, 1976.
- Katz, N.; Grimbaum, E.; Chaves, A.; Zicker, F.; Pellegrino, J. — Clinical trials with oxamniquine by oral route in schistosomiasis mansoni. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo, 18: 371-377, 1976.
- Katz, N.; Rocha, R. S.; Chaves, A. — Clinical trials with praziquantel in schistosomiasis mansoni. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo, 23: 72-78, 1981.
- Kaye, B. & Woolhouse, N. M. — The metabolism of oxamniquine — a new schistosomicide. Ann. trop. Med. Parasit., 70: 323-328, 1976.
- Korolkovas, A. & Pellegrino, J. — Quimioterapia experimental da esquistossomose mansoni. Atividade esquistossomicida de formas latentes de 1,4-naftilendiamina e naftoquinona. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo, 20: 219-223, 1978.
- Leite, G. — Critério de cura parasitológica e imunidade racial na esquistossomose mansoni. Rev. bras. Med., 14: 867-869, 1957.
- Lyra, L. G.; Rebouças, G. & Andrade, Z. — Hepatitis B surface antigen carrier state in hepatesplenic schistosomiasis. Gastroenterology, 71: 641-645, 1976.
- Machado, P. A. — O Modelo. In: Programa Especial de Controle de Esquistossomose. CONFERÊNCIA NACIONAL de SAÚDE, 6.ª (Ministério da Saúde). Brasília, agosto, 1977, p. 1-19.
- Martins, D. M. & Prata, A. — Relação entre formas graves de esquistossomose e grupo sanguíneo. In: CONGRESSO da SOCIEDADE BRASILEIRA de MEDICINA TROPICAL, 13.º e

- CONGRESSO da SOCIEDADE BRASILEIRA de PARASITOLOGIA, 2.º Brasília (DF), 1977. Resumos, p. 114.
29. Meira, J. A. — Esquistossomose mansônica. In: VERONESI, R. — *Doenças Infecciosas e Parasitárias*. 3.ª ed., Rio de Janeiro. Guanabara-Koogan, 1964, p. 828-834.
 30. Meira, J. A.; Shiroma, M.; Bassoi, O. N. — Tratamento da Esquistossomose Mansônica com "Hycanthone". Campanha de Combate à Esquistossomose (CACESQ) — ENCONTRO NACIONAL sobre ESQUISTOSSOME, 1.º São Paulo, 1973. Anais, p. 177-193.
 31. Moura, H.; Visquier, H.; Bachara, S.; Domingues, A. L. C.; Coutinho, A. — Tratamento da esquistossomose mansônica em criança com oxamniquine sob forma de xarope. *Rev. Soc. bras. Med. trop.*, 10: 249-259, 1976.
 32. Neves, J. & Edward, T. — Terapêutica da esquistossomose hepato-esplênica com o novo derivado nitroliazólico (ambilhar). *Rev. Soc. bras. med. trop.*, 2: 50-51, 1968.
 33. Omer, A. H. S.; Hamilton, P. J. S.; Marshall, T. F. C.; Draper, C. C. — Infection with *Schistosoma mansoni* in the Gezira area of the Sudan. *J. trop. Med. Hyg.*, 70: 151-157, 1976.
 34. ORGANIZACION MUNDIAL de LA SALUD. Informes de la OMS sobre Esquistossomicidas. *Bol. Ofic. Sanit. panamer.*, 23: 436-456, 1972.
 35. Pedro, R. J.; Dias, L. C. S.; Deberaldini, E. R.; Branchini, M. L. M.; Amato Neto, V. — Tratamento com Praziquantel de pacientes esquistossomóticos com falha terapêutica ao hycanthone e oxamniquine. In: CONGRESSO da SOCIEDADE BRASILEIRA de MEDICINA TROPICAL, XVI, Natal (RN) 1980. Resumos.
 36. Prata, A. — Tratamento específico da esquistossomose mansônica. *Hospital (Rio de J.)*, 67: 325-335, 1965.
 37. Prata, A. — Clinical evaluation of Niridazole in *Schistosoma mansoni* infections. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 160: 660-669, 1969.
 38. Prata, A. — Experience in Brazil with the use of available schistosomicides in mass treatment campaigns. *Rev. Soc. bras. Med. trop.*, 10: 355-360, 1976.
 39. Prata, A.; Castro, C. N.; Silva, A. E.; Paiva, M. — Experiência com o praziquantel na esquistossomose humana. In: CONGRESSO da SOCIEDADE BRASILEIRA de MEDICINA TROPICAL, XVI, Natal (RN) 1980. Resumos.
 40. Rey, L. — Contribuição para o conhecimento da morfologia, biologia e ecologia dos planorbídeos brasileiros transmissores da esquistossomose. São Paulo, 1976. (Tese Dout. — Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo), p. 1-11.
 41. Rodrigues da Silva, J. — Quimioterapia por via oral na esquistossomose mansoni. Rio de Janeiro, 1955. (Tese Doc. livre — Faculdade Nacional de Medicina da Universidade do Brasil).
 42. Smithers, S. R. — Recent advances in the immunology of schistosomiasis. *Brit. med. Bull.*, 28: 49-54, 1972.
 43. Smithers, S. R. & Terry, R. J. — The Immunology of schistosomiasis. *Advanc. Parasit.*, 14: 399-423, 1976.

NOTICIÁRIO GERAL

F.D.A. APROVA DROGA PARA A DOENÇA AZUL

O F.D.A. — Food and Drug Administration, entidade que regulamenta os produtos alimentícios e farmacêuticos nos Estados Unidos, acaba de aprovar uma nova droga para a doença azul.

Desenvolvida pelos laboratórios de pesquisa da Upjohn Co., em Kalamazoo, E.U.A., esta é a primeira prostaglandina a ser usada para problemas cardiovasculares.

“A droga vem sendo usada experimentalmente desde 1976, em aproximadamente 1.200 recém-nascidos, portadores da doença azul, com grande impacto quanto à melhora em suas condições”, declarou o Dr. Joseph J. Ursprung, Ph. D. e Diretor de Pesquisas Cardiovasculares da Upjohn.

Combinada com diagnóstico rápido e técnicas de micro-cirurgia o Prostin VR — como é conhecida naquele país — reduziu consideravelmente o índice de mortalidade nesse grupo de crianças.

A droga vem sendo especialmente usada para os recém-nascidos cuja vida depende da manutenção de uma canal de circulação sanguínea, junto ao coração, chamado “ductos arteriosus”. No feto este canal é uma “via direta” com a placenta, através do qual o feto recebe os nutrientes e oxigênio, antes do parto. Normalmente este canal inicia a fechar-se, após o parto, sendo substituído pelo sistema respiratório do recém-nascido.

Manter o “ductos arteriosus” aberto é necessário nos recém-nascidos que apresentam bloqueio cardíaco, impedindo o fluxo sanguíneo normal do coração aos pulmões, para ganhar tempo. Este tempo é de grande importância seja para que o pequeno paciente possa estar em melhores condições físicas para suportar a cirurgia reparadora desse bloqueio, seja para que a equipe médica e o próprio hospital possam oferecer as melhores condições para o ato cirúrgico.

I CONGRESSO MÉDICO-UNIVERSITÁRIO DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DO CENTRO ACADÊMICO “OSWALDO CRUZ” FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

de 31 de maio a 05 de junho de 1982

APOIO:

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; Secretaria de Indústria, Comércio, Ciência e Tecnologia do Governo do Estado de São Paulo.

PROGRAMA GERAL

CURSO I — Temas de Doenças Infecciosas e Parasitárias

de 1.º a 4 de junho, das 15:00 às 17:00 hs.

Local: Anfiteatro A.

Coordenador: Prof. Dr. Vicente Amato Neto.

Programa:

- 1.º/6/82 — 15:00 hs — Doença de Chagas.
Prof. Dr. Vicente Amato Neto.
- 2/6/82 — 15:00 hs — Esquistossomose Mansônica.
Dr. Silvino Alves de Carvalho.
- 3/6/82 — 15:00 hs — Malária
Dr. Marcos Boulos.
- 4/6/82 — 15:00 hs — Hanseníase.
Dr. Estevam de Almeida Neto.
- 16:00 hs — Doenças Exantemáticas.
Dr. David Everson Uip.

CURSO II — Urgências

de 1.º a 4 de junho, das 15:00 às 17 hs.

Local: Anfiteatro B.

Organizador: Prof. Dr. Dário Birolini.

Programa:

- 1.º/6/82 — 15:00 hs — O atendimento do queimado — medidas de ordem local e de suporte.
- 16:00 hs — O papel da cirurgia no tratamento dos queimados.
Dr. Úrio Mariani.
- 2/6/82 — 15:00 hs — Abdome agudo — introdução ao problema.
- 16:00 hs. — Abdome Agudo — a orientação diagnóstica.
Prof. Dr. Dário Birolini.
- 3/6/82 — 15:00 hs — Abdome agudo — os princípios do tratamento clínico e cirúrgico.
- 16:00 hs — Abdome agudo — as principais explicações.
Dr. Rui G. Bevilacqua.
- 4/6/82 — 15:00 hs — Diagnóstico do choque — meios de identificá-lo e de avaliar a resposta ao tratamento.
- 16:00 hs — Base do tratamento dos estados de choque.
Dra. Mariza D'Agostino Dias.

CURSO III — Temas em Terapêutica

de 1.º a 4 de junho, das 17h15' às 19h15'.

Local: Anfiteatro A.

Organizador: Prof. Dr. Charles E. Corbett.

Programa:

- 1.º/6/82 — 17h15' — Antibioticoterapia.
Prof. Dr. Charles E. Corbett.
- 2/6/82 — 17h15' — Antibioticoterapia.
Prof. Dr. Charles E. Corbett.
- 3/6/82 — 17h15' — Anti-hipertensivos.
Dr. Emil Sabagga.
- 4/6/82 — 17h15' — Antiarrítmicos.
Dr. Eurico Thomaz de Carvalho F.
- 18h15' — Cardiotônicos.
Dr. Antônio C. Pereira Barreto.

CURSO IV — Valvopatias

de 1.º a 4 de junho, das 17h15' às 19h15'

Local: Anfiteatro B.

Organizador: Prof. Dr. E. Zerbini.

Coordenador: Prof. Dr. Noedir Stolf.

Programa:

- 1.º/6/82 — 17h15' — Etiopatogenia das lesões valvares.
Dr. Paulo Lavitola.
18h15' — Fisiopatologia das disfunções valvares.
Dr. Alfredo Mansur.
- 2/6/82 — 17h15' — Diagnóstico das valvopatias.
Dra. Walkiria S. Avila.
18h15' — Avaliação ecocardiográfica nas valvopatias.
Dr. Juarez Ortiz.
- 3/6/82 — 17h15' — Indicação cirúrgica nas valvopatias.
Prof. Dr. Max Grimberg.
18h15' — Cirurgia conservadora nas lesões valvares.
Prof. Dr. Noedir Stolf.
- 4/6/82 — 17h15' — Substituições valvares por próteses.
Prof. Dr. Luiz Boro Puig.
18h15' — Substituições valvares por válvulas biológicas.
Prof. Dr. E. J. Zerbini.

CURSO V — II Curso de Temas Básicos em Gastroenterologia.

de 1.º a 4 de junho, das 20:00 às 22:00 hs.

Local: Anfiteatro A.

Coordenador: Prof. Dr. Joaquim José Gama Rodrigues.

Organizador: Dr. Thomas Szego.

Programa:

- 1.º/6/82 — 20:00 hs — **Megaesôfago.**
Fisiologia — **Dr. Ivan Ceconello.**
Diagnóstico — **Dr. Wilson Pollara.**
Tratamento — **Prof. Dr. J. J. Gama Rodrigues**
- 2/6/82 — 20:00 hs — **Gastrites.**
Quadro Clínico — **Dr. Thomas Szego**
Aspectos Histopatológicos — **Dr. Kioshy Irya.**
Tratamento Clínico — **Dr. Murilo Zeitune.**
- 3/6/82 — 20:00 hs — **Doenças inflamatórias dos cólons.**
Diagnóstico — **Dr. Paulo Arruda Alves.**
Tratamento Clínico — **Dr. Agostinho Betarello.**
Tratamento Cirúrgico — **Dra. Angélica Habr Gama.**
- 4/6/82 — 20:00 hs — **Insuficiência Hepática**
Diagnóstico — **Dr. Antônio Atilio Laudana.**
Correlação anátomo-clínica — **Dr. Luiz Carlos da Costa Gayoto.**
Tratamento — **Dr. Moisés Mincis.**

CURSO VI — Doenças Pulmonares

de 1.º a 4 de junho, das 20:00 às 22:00 hs.

Local: Anfiteatro B.

Organizador: Prof. Dr. João Valente Barbas Filho.

Programa:

- 1.º/6/82 — 20:00 hs — Afecções pleurais.
Dr. Carlos Verrastro.
- 2/6/82 — 20:00 hs — Tuberculose.
Dr. Roberto Onishi.
- 3/6/82 — 20:00 hs — Doença pulmonar crônica obstrutiva.
Prof. Dr. João Valente Barbas Filho.
- 4/6/82 — 20:00 hs — Tromboembolismo pulmonar.
Dr. Walter Roberto dos Santos Fuentes.

PALESTRAS

1. Coronariopatia Aguda

Dr. Fúlvio Pileggi
dia 31 de maio, às 19:30 hs.
Local: Anfiteatro A.

2. Hipertensão na gravidez: pré-eclâmpsia e eclâmpsia

Prof. Dra. Lenir Mathias
dia 1.º de junho, das 17:00 às 18:00 hs.
Local: Anfiteatro C.

3. Enfoques Alternativos das ações integradas de saúde em medicina de primeira linha

Dr. Ricardo Bruno Mendes Gonçalves.
dia 1.º de junho, das 18:00 às 19:00 hs.
Local: Anfiteatro C.

4. Saúde Ocupacional

Prof. Dr. René Mendes
Dra. Marcília Medrado Faria
dia 3 de junho, das 20:00 às 21:00 hs.
Local: Anfiteatro C.

5. Ensino Médico

Prof. Dr. Oswaldo Luis Ramos.
dia 5 de junho, das 14:00 às 16:00 hs.
Local: Anfiteatro A.

MESA REDONDA

Tratamento Atual dos Diabetes

dia 5 de junho, das 9:00 às 12:30 hs.

Local: Anfiteatro A.

Coordenador: Prof. Dr. Armando de Aguiar Pupo.

Programa:

- Metas do tratamento dos diabetes
Dr. Mileni Josefina Maria Ursich.
- Dieta e exercícios
Dra. Maria Elizabeth Rossi da Silva.
- Uso de hipoglicemiantes orais.
Dra. Leila Maria Batista Araujo.
- Esquemas Modernos de ministração de insulina.
Prof. Dr. Armando Aguiar Pupo.

TEMAS LIVRES

Dias 2 e 3 de junho, das 17:00 às 19:00 hs.

Local: Anfiteatro C.

INSCRIÇÕES: a partir de 29 de março até 31 de maio.
Vagas Limitadas.

LOCAL: Departamento Científico do Centro Acadêmico
Oswaldo Cruz.
Av. Dr. Arnaldo, 455 — CEP 01246.

TAXAS: Inscrição no Congresso com direito a 1 curso:
Acadêmicos sócios do CAOC — Cr\$ 600,00
Acadêmicos não-sócios — Cr\$ 1.000,00
Residentes — Cr\$ 1.000,00
Médicos — Cr\$ 1.500,00

Cursos Extras:

Sócios do CAOC — Cr\$ 200,00.
Não-sócios — Cr\$ 400,00.

PRÊMIO "OSWALDO CRUZ"

Regulamento:

1. Poderão concorrer trabalhos originais de qualquer Escola de Medicina do País.
2. Não poderão concorrer ao Prêmio trabalhos já premiados.
3. Os trabalhos podem ter, no máximo, 6 autores, sendo, no mínimo, 50% de acadêmicos.
4. Deverão ser apresentados por acadêmicos nas sessões de Temas Livres do I Congresso Médico Universitário da FMUSP. A apresentação deverá ter, no máximo, 15 minutos (10 minutos de apresentação e 5 minutos para discussão).
5. O Prêmio será dividido em 2 áreas:
— Área Clínica ou Cirúrgica.
— Área Básica.
6. Os prêmios serão:
— Prêmio "Oswaldo Cruz", para o 1.º lugar em área clínica ou Cirúrgica — Cr\$ 40.000,00.
— Prêmio "Oswaldo Cruz", para o 1.º lugar em área Básica — Cr\$ 40.000,00.
— 2.º lugar sem distinção de área — Cr\$ 20.000,00.
— 3.º lugar sem distinção de área — Cr\$ 10.000,00.
Além dos prêmios em dinheiro, serão conferidos Diplomas pelo Departamento Científico do Centro Acadêmico "Oswaldo Cruz".
7. A Comissão Julgadora será composta por Professores de Medicina desta Faculdade, escolhida pela Comissão do Congresso.
8. A Comissão Julgadora se reserva o direito de selecionar os trabalhos com nível para concorrer aos prêmios.
9. Os trabalhos aceitos para concorrer ao Prêmio terão seus resumos publicados na Revista de Medicina.
10. Os 4 trabalhos vencedores serão publicados na íntegra, na Revista de Medicina, com prévia autorização dos autores.
11. Os trabalhos poderão ser enviados para o Departamento Científico do Centro Acadêmico "Oswaldo Cruz", da Faculdade de Medicina da USP: Avenida Dr. Arnaldo, 455 — CEP 01246 — Fone: 852-2922 — São Paulo.
12. Prazo de entrega: até o dia 16 de abril de 1982.
13. Os trabalhos recebidos não serão devolvidos.
14. Deverão ser enviadas 9 cópias do trabalho datilografadas em espaço duplo, com resumos em Inglês e Português, incluindo endereço para correspondência.
15. Se não houver trabalho vencedor, o Prêmio ficará acumulado para o ano subseqüente.

ASSINATURAS / SUBSCRIPTIONS

Durante o ano de 1982, serão publicados 4 números da "Revista de Medicina" em tiragem trimestral. Se você estiver interessado em adquiri-los, basta preencher o cartão abaixo e enviá-lo junto com ordem de pagamento ou cheque nominal visado em nome da "Revista de Medicina".

Departamento Científico do Centro Acadêmico "Oswaldo Cruz"
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Av. Dr. Arnaldo, 455 (Subsolo)
CEO: 01246
São Paulo — SP — BRASIL

ASSINATURA ANUAL

Brasil Cr\$ 400,00
Outros Países US\$ 16,00

Assinaturas por um ano

NOME:

Entidade — Médico — Residente — Acadêmico

Especialidade: C.R.M. N.º

Cursando: Ano — Faculdade:

Residência: 1.º 2.º 3.º

End.: N.º

Caixa Postal: CEP:

Cidade: Estado:

Cheque Ord. de Pagamento

.

Assinatura



Volume: 64 — Número: 2

JUNHO 1982

DIRETORIA DA REVISTA

Diretor: André Luís Montagnini
Diretor Científico: Cláudio M. P. Henriques

Secretário Geral: José Mauro Kutner

Secretários de Assinaturas: Iara Emiko Carvalho, Mauro Figueiredo Carvalho de Andrade

Tesoureiro: Albert Bousso

Relações Públicas: Paulo M. P. Fernandes

Revisora: Maria Goretti Tenório Nunes

Colaboradora: Miriam S. Tamashiro

Composição e Impressão:

Impressora IPSIS S/A

PERMUTA

Desejamos estabelecer permuta
Deseamos establecer el cambio
Desideriama cambiare quaseta
On désire établir l'échange
We wish to stablish exchange
Wir wunschen den Austausch

Endereço/Adress:

DEPARTAMENTO CIENTÍFICO
DO CENTRO ACADÊMICO "OS-
WALDO CRUZ" DA FACULDA-
DE DE MEDICINA DA UNIVER-
SIDADE DE SÃO PAULO
Av. Dr. Arnaldo, 455
CEP: 01246
São Paulo — SP — BRASIL

sumário

Esquistossomose Mansonii — Dr. Silvino A. de Carvalho	página 25
Malária — Dr. Marcos Boulos	página 27
Hanseníase — Dr. Estevam de Almeida Neto	página 28
Diagnóstico Diferencial das Doenças Exantemáticas Agudas — Dr. David Everson Uip	página 30
Antibioticoterapia — Prof. Dr. Charles E. Corbett	página 32
Antiarrítmicos — Dr. Eurico Thomaz de Carvalho Filho	página 35
Cardiotônicos — Dr. Antonio Carlos Pereira Barreto	página 39
Fisiopatologia das Disfunções valvares mitrales e aórticas — Dr. Alfredo José Mansur	página 40
Diagnósticos das valvopatias — Dra. Walkiria S. Avila	página 41
Avaliação Ecocardiográfica nas valvopatias — Dr. Juarez Ortiz	página 44
Indicação Cirúrgica nas Valvopatias — Prof. Dr. Max Grinberg	página 45
Processos conservadores na cirurgia valvar — Prof. Dr. Noedir A. G. Stolf	página 46
Gastrites — Tratamento cirúrgico — Dr. Joaquim Gama Rodrigues e Dr. Thomas Szego	página 47
Afecções Pleurais — Dr. Carlos Verrastro	página 50
Tuberculose pulmonar — Dr. Roberto Onishi	página 52
Doença pulmonar obstrutiva crônica — Prof. Dr. João Valente Barbas Filho	página 54
Tromboembolismo Pulmonar — Dr. Walter Roberto dos Santos Fuentes	página 56
Noticiário Geral	página 58

CONSELHO CONSULTIVO

Prof. Dr. Carlos da Silva Lacaz
Prof. Dr. Charles E. Corbett
Prof. Dr. Fúlvio Pillegi
Prof. Dr. Gabriel Oselka
Prof. Dr. Gehard Malnic
Prof. Dr. Guilherme Rodrigues da Silva
Prof. Dr. Luiz Venere Decourt
Prof. Dr. Mario Ramos de Oliveira
Prof. Dr. Noedir Antonio G. Stolf
Prof. Dr. Vicente Amato Neto
Prof. Dr. Wilson Cossermelli

A REVISTA DE MEDICINA é catalogada no "Index Medicus Latino Americano", da Biblioteca Regional de Medicina e na "PERIÓDICA — Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias" Fundada em 1916 e registrada na D.N.P.I. sob o n.º -96.946.



ORIENTAÇÕES PARA O USO

Esta é uma cópia digital de um documento (ou parte dele) que pertence a um dos acervos que fazem parte da Biblioteca Digital de Obras Raras e Especiais da USP. Trata-se de uma referência a um documento original. Neste sentido, procuramos manter a integridade e a autenticidade da fonte, não realizando alterações no ambiente digital – com exceção de ajustes de cor, contraste e definição.

1. Você apenas deve utilizar esta obra para fins não comerciais. Os livros, textos e imagens que publicamos na Biblioteca Digital de Obras Raras e Especiais da USP são de domínio público, no entanto, é proibido o uso comercial das nossas imagens.

2. Atribuição. Quando utilizar este documento em outro contexto, você deve dar crédito ao autor (ou autores), à Biblioteca Digital de Obras Raras e Especiais da USP e ao acervo original, da forma como aparece na ficha catalográfica (metadados) do repositório digital. Pedimos que você não republique este conteúdo na rede mundial de computadores (internet) sem a nossa expressa autorização.

3. Direitos do autor. No Brasil, os direitos do autor são regulados pela Lei n.º 9.610, de 19 de Fevereiro de 1998. Os direitos do autor estão também respaldados na Convenção de Berna, de 1971. Sabemos das dificuldades existentes para a verificação se uma obra realmente encontra-se em domínio público. Neste sentido, se você acreditar que algum documento publicado na Biblioteca Digital de Obras Raras e Especiais da USP esteja violando direitos autorais de tradução, versão, exibição, reprodução ou quaisquer outros, solicitamos que nos informe imediatamente (dtsibi@usp.br).