

SALMONELOSE SEPTICÊMICA PROLONGADA. TRATAMENTO DA ESQUISTOSSOMOSE MANSONI INTERCORRENTE COM O HYCANTHONE

Roberto Pedercini MARINHO (1) e Jayme NEVES (2)

RESUMO

Foram tratados 6 pacientes com salmonelose septicêmica prolongada pela droga anti-esquistossomótica, hycanthone, em dose única de 2,0 a 3,0 mg/kg e aplicada profundamente no músculo. Não foram usadas outras drogas que tivessem atuação sobre salmonelas ou esquistossomos. A finalidade da pesquisa visava a esclarecer se a partir da cura da esquistossomose poder-se-ia atingir a cura do processo septicêmico. Os resultados foram ótimos, tendo havido cura da esquistossomose e da salmonelose, sem que se verificassem recidivas. A pequena casuística se deve ao fato de terem surgido referências a casos de óbito com o hycanthone em tratamento de esquistossomóticos, mesmo em condições de saúde consideradas de boas a excelentes, em vários pontos do Brasil. Resolvemos suspender o plano da pesquisa, até que novos esclarecimentos a respeito da toxicidade da droga fossem publicados.

INTRODUÇÃO

A salmonelose septicêmica prolongada, patologia pouco referida na literatura, mas da qual possuímos experiência de quase uma centena de casos ^{7, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16}, caracteriza-se por quadro de septicemia de longa duração, à qual se associa, invariavelmente, a esquistossomose mansoni. Seu quadro clínico em muito se assemelha ao do calazar, justificando, quase sempre, a diferenciação diagnóstica (TEIXEIRA ^{19, 20} e NEVES ^{11, 12, 13}).

Sabemos hoje que pelo menos 12 espécies distintas de salmonelas foram responsabilizadas pelo quadro septicêmico (NEVES & LOBO MARTINS ¹⁴, NEVES & col. ¹⁵), havendo justificadas razões quanto à possibilidade de qualquer espécie de salmonelas produzir configuração clínica semelhante.

Sua fisiopatologia não se concentra bem

determinada. Admitimos, todavia, que a esquistossomose mansoni desencadeie nos pacientes uma depressão dos sistemas imunológicos defensivos, depressão esta que propiciaria invasão e manutenção da septicemia por salmonelas. Neste mecanismo não se excluiriam as salmonelas que habitualmente são destituídas de poder invasivo e agressivo no homem. Dentre outras hipóteses que poderiam ser cogitadas, para explicar o surgimento e a manutenção da septicemia, é admissível pensar-se no parasitismo dos esquistossomos por salmonelas e sua conseqüente liberação no meio circulante.

O presente trabalho tem por finalidade a tentativa de, indiretamente, tentar apresentar solução ao problema, ou seja, de avaliar se mediante a cura da esquistossomose mansoni pelo hycanthone ocorreria a erradicação

Trabalho da Clínica das Doenças Infectuosas e Parasitárias (Departamento de Clínica Médica), da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. 30.000 Belo Horizonte, Brasil

(1) Professor Assistente
(2) Professor Titular

TABELA I

Dados do exame objetivo antes e depois do tratamento de 6 pacientes de salmonelose septicêmica prolongada, com hycanthone

Nome	Antes do tratamento					Depois do tratamento				
	Peso (kg)	Fígado (cm/AX) (*)	Baço (cm/RC) (**)	Ascite	Diarréia	Peso (kg)	Fígado (cm/AX)	Baço (cm)	Ascite	Diarréia
JFS	43,7	8,0	15,0	+	+	54,5	5,0	11,0	0	0
AJ	35,0	11,0	10,0	+	+	37,5	9,0	7,0	0	0
WMR	20,5	14,0	5,5	+	+	23,3	8,5	5,5	0	0
SRS	53,6	6,0	7,5	0	+	56,0	5,0	6,0	0	0
DBS	23,0	8,0	11,0	+	+	28,0	6,0	6,0	0	0
MFP	33,0	9,0	15,0	+	+	40,0	9,0	10,0	0	0

(*) Apêndice Xifóide

(**) Reborço Costal

da salmonelose, sabendo-se previamente que a droga é destituída de ação antisalmonela (MACEDO & col.⁵).

A pequena casuística apresentada se deve ao fato de havermos cancelado o projeto de pesquisa, até que melhor se esclareçam os fenômenos ligados à toxicidade do hycanthone.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram selecionados seis pacientes com diagnóstico de salmonelose septicêmica prolongada, estabelecido através de hemoculturas seriadas e/ou mieloculturas. Somente no caso de n.º 1 (Tabela I) não se fez mielocultura. O diagnóstico da esquistossomose foi efetuado através de exames parasitológicos de fezes e biopsias retais com oograma quantitativo. O tempo de evolução da doença variou entre 1 e 10 meses. A idade dos pacientes oscilou entre 7 e 25 anos. Para avaliação do grau de comprometimento de cada caso, foram realizados exames clínicos e laboratoriais, tais sejam: hemograma, testes de labilidade proteica, exame rotineiro de urina, dosagem da fosfatase alcalina, bilirrubinemia, eletroforese de proteínas plasmáticas, tempo de protrombina, copro, uro e hemoculturas seriadas, mieloculturas, exames radiológicos de esôfago e tórax, urografias excretoras, em alguns casos. A curva térmica, durante o período de internamento, foi estabelecida com tomadas de temperatura axilar de 4 em 4 horas.

Após o estudo evolutivo de cada caso, procedeu-se à medicação anti-esquistossomótica pelo hycanthone, em dose que variou de 2,0 a 3,0 mg/kg, em injeções musculares profundas, em uma única aplicação. Não foram utilizadas outras drogas que pudessem atuar sobre salmonelas ou esquistossomos. Os pacientes foram controlados diariamente com vista ao surgimento de possíveis para-efeitos.

O controle de cura da salmonelose foi procedido através de hemoculturas seriadas e o da esquistossomose através de exames parasitológicos de fezes e biopsia retal com oograma quantitativo. Após a alta, alguns pacientes continuaram em controle ambulatorial.

RESULTADOS

A normalização do quadro térmico tem sido o primeiro dado clínico que caracteriza a cura da septicemia por salmonelas em nossa casuística. Nos pacientes aqui tratados, ela se fez notar após o primeiro dia no paciente de n.º 1 e após 8 e 9 dias nos pacientes de n.ºs 2, 3, 5 e 6. No paciente de n.º 4, que apresentava quadro térmico pouco expressivo (temperatura em torno de 37,2°C), houve elevação da temperatura após o segundo dia do tratamento e normalização após 9 dias (Figs. 1 e 2). Durante todo o período ulterior, as temperaturas dos pacientes se mantiveram dentro dos padrões normais.

A melhora clínica foi notada pelo aumento do apetite, maior disposição física e estado de ânimo, ganho de peso, regressão da hepatoesplenomegalia e pela normalização ou tendência à normalização dos exames subsidiários.

A biopsia retal com oograma quantitativo mostrou parada da postura após o tratamento.

O controle de cura da salmonelose foi efetuado através de hemoculturas seriadas (Tabela II). Todos os pacientes apresentaram ótima tolerância à droga.

Um dos pacientes continuou com coproculturas positivas para salmonelas, porém assintomático, sendo tratado posteriormente com cloranfenicol. Hemoculturas positivas para salmonelas foram assinaladas logo após o tratamento, em dois dos pacientes, tendo se tornado negativas nos controles subsequentes.

DISCUSSÃO

Em face da resistência ao tratamento da salmonelose septicêmica prolongada com o cloranfenicol e com outros antibióticos e quimioterápicos (MARINHO & col.⁷) e em virtude de o Niridazol não poder ser usado em todos os pacientes, dada a sua potencialidade tóxica, justifica-se a tentativa de buscar novas opções terapêuticas. Por outro lado, trabalhos de ABDALLAH¹, HALAVANI & col.² e NEVA⁹ em casos de associação de salmonelose com *S. haematobium* e de TAI TZE-YING & col.¹⁸ em casos de associação de salmo-

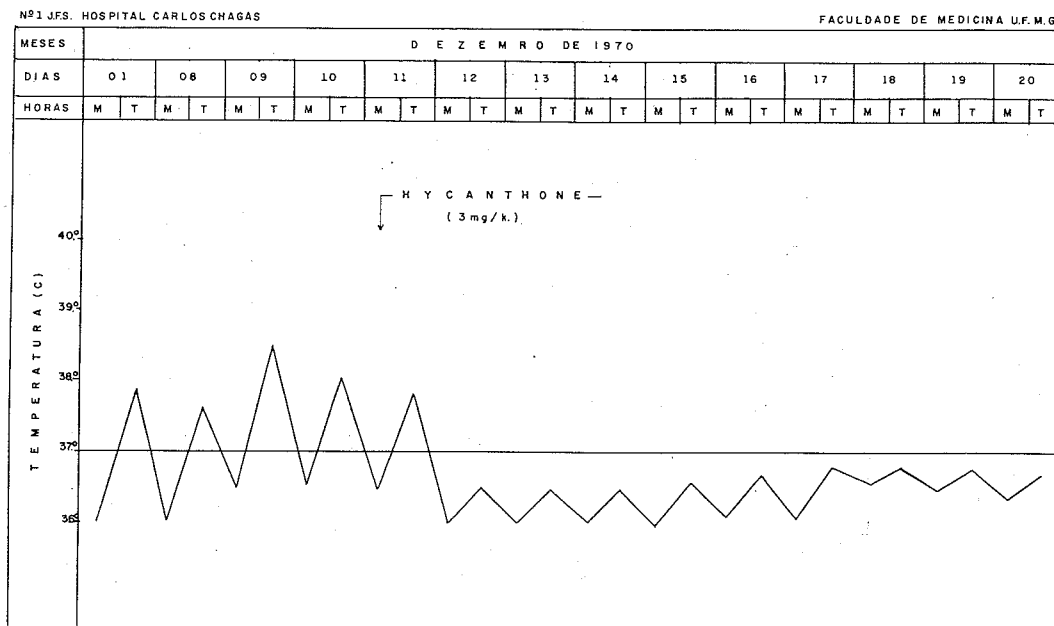


Fig. 1 — Quadro termográfico mostrando resposta imediata ao tratamento pelo hycanthone.

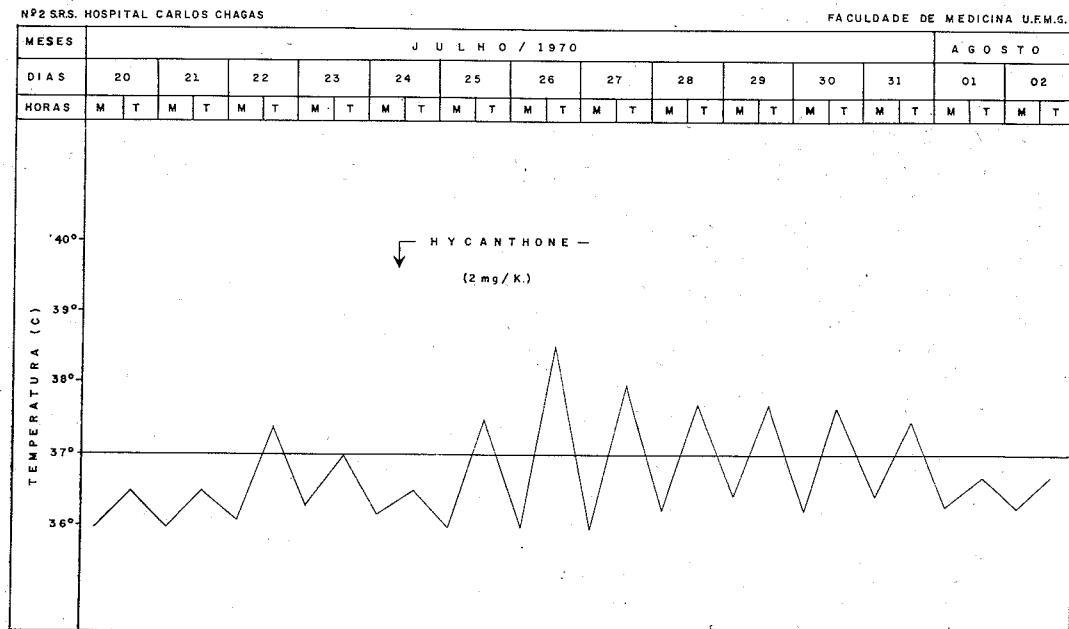


Fig. 2 — Normalização do quadro termográfico após 8 dias do tratamento.

TABELA II

Resultados das hemoculturas antes e depois do tratamento da salmonelose septicêmica prolongada pelo hycanthone

N.º	Nome	Idade (anos)	Sexo	Duração da doença (meses)	Dose total mg/kg	Hemoculturas			
						Antes do tratamento		Depois do tratamento	
						N.º de amostras	N.º de casos positivos	N.º de amostras	N.º de casos positivos
1	JFS	19	M	6	3,0	2	2	5	0
2	AJ	12	M	5	2,5	3	3	2	1
3	WMR	7	F	1	2,5	9	5	1	0
4	SRS	25	M	2	2,0	1 (*)	1	—	—
5	DBS	12	M	5	2,5	7	7	6	3
6	MFP	16	F	10	2,5	6	2	3	0

(*) Mielocultura

nelose com *S. japonicum* demonstraram a cura da salmonelose após o tratamento da esquistossomose, empregando produtos antimoniais. Considerando a maior gravidade de nossos casos, em relação aos assinalados no Egito^{3,4} e na China, a opção terapêutica pelos produtos antimoniais seria temerária, particularmente se considerarmos a seriedade do comprometimento orgânico e os sinais denunciadores de miocardose e de lesão renal.

Nossa experiência com o Niridazol é bastante convincente quanto à sua alta eficácia na salmonelose septicêmica prolongada (NEVES & col.^{15,16}). Conquanto a droga possua alta eficácia anti-esquistossomótica, ficou demonstrado, *in vitro*, apresentar ela igualmente elevada ação antisalmonela, em concentrações relativamente pequenas (MARINHO & col.⁶). Em face da duplicidade de ação do Niridazol, os benefícios da terapêutica dificilmente poderiam ser imputados à cura da esquistossomose de maneira isolada. Conquanto admissível, em termos de hipótese, a contraprova deveria surgir a partir de outro esquistossomicida, sabidamente destituído de ação anti-salmonela.

Ao que se sabe, o hycanthone não possui qualquer propriedade antibacteriana (MACEDO & col.⁵). Nestas circunstâncias, o presente estudo foi planejado e realizado du-

rante o período compreendido entre fins de 1969 e início de 1970, época em que pouco se sabia sobre a real potencialidade tóxica do hycanthone. A par do conhecimento de sérios para-efeitos produzidos pela nova droga — não se excluindo, segundo nossa experiência, o registro de óbitos, mesmo em casos aparentemente benignos de esquistossomose (MARINHO & col.⁸) — a pesquisa foi encerrada.

Apesar do pequeno número de observações estudadas, resulta o fato de que os seis pacientes se curaram, tanto da esquistossomose como da salmonelose. Uma vez excluída a possibilidade de a droga exibir qualquer ação sobre as salmonelas, é válido concluir que a morte dos esquistossomos tenha, de uma maneira ou de outra, contribuído para a erradicação da infecção salmonelósica. A hipótese por nós levantada, e que admite a possibilidade do parasitismo dos esquistossomos por salmonelas, foi de certa forma confirmada, em experimentação animal, por OTTENS & DICKERSON¹⁷. Todavia, a evidência clínica de cura da salmonelose pelo produto esquistossomicida não nos autoriza excluir a coparticipação de outros fatores também dependentes da esquistossomose, e que deixaram de atuar no organismo após a terapêutica específica ou a partir dela.

Da análise dos resultados obtidos, houve um fato surpreendente. Trata-se do caso de

n.º 1, no qual a temperatura retornou aos valores normais, decorridas 36 horas da aplicação do hycanthone. Nos demais pacientes ocorreu o esperado, isto é, a normalização do quadro térmico alguns dias após o emprego da droga (média de 8 dias). Poderíamos, na tentativa de explicar a cura da salmonelose, admitir que as salmonelas que eram contidas pelos esquistossomos indiretamente sucumbiram à ação da droga esquistossomicida e, conseqüentemente, deixaram de ser lançadas na circulação. Todavia, a partir da extinção da esquistossomose, pode ter ocorrido a quebra da possível simbiose entre esquistossomo/salmonela e conseqüente liberação das defesas orgânicas, capazes por si só de dominar a infecção salmonelósica. Levantada esta questão, talvez outros grupos de pesquisadores, em condições diversas das nossas, possam, partindo de tais hipóteses, esclarecer definitivamente a fisiopatogenia desta interessante associação infectuosa.

Teria algum metabólito do hycanthone ação bactericida ou bacteriostática? Seria, realmente, o "parasitismo" dos esquistossomos pelas salmonelas o fator responsável pela cronificação da septicemia, na qual estão implicadas, isoladamente ou em associação, salmonelas também distintas do grupo tifoparático? Seria, por outro lado, o bloqueio do sistema imunológico do doente, desencadeado pela esquistossomose, o *primum movens* do fenômeno septicêmico protraído? É possível que as respostas a estas indagações venham esclarecer a fisiopatogenia da doença que, no nosso entender, pode resultar do somatório de dois ou mais fenômenos hipoteticamente levantados.

SUMMARY

Septicaemic salmonellosis of long duration: treatment of intercurrent schistosomiasis with hycanthone

Six cases of prolonged septicaemic salmonellosis were treated with the new antischistosomal drug hycanthone, in the single dosage of 2 mg per body weight. During the treatment no other drug which presented activity against salmonella organisms and/or *S. mansoni* was used. The purpose of the

therapeutic research was to demonstrate whether the eradication of the intercurrent schistosomiasis would be able or not to produce blood esterilization of salmonellae. The results obtained were excellent, the patients being cured of both infectious conditions. No failure or relapses were observed. The relatively small number of observed patients is due to the reports of death attributed to hycanthone, even when it has been prescribed to patients with apparently good health. It would obviously seem reasonable to stop the program until further information on the toxic potenciality of the drug can be brought about.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABDALLAH, A. — Bacteriological flora in urinary schistosomiasis. *J. Roy. Egypt. Med. Assoc.* 29:33-37, 1946.
2. HALAVANI, A.; ABDALLAH, A. & BADRAN, A. — The relation between schistosomiasis and the urinary enteric carrier state. *Amer. J. Trop. Med. & Hyg.* 9:371-313, 1960.
3. HATHOUT, S. EL-DIN; EL-CHAFFAR, Y. A.; A'WNY, A. Y. & HASSAN, K. — Relation between urinary schistosomiasis and chronic enteric urinary carrier state among Egyptians. *Amer. J. Trop. Med. & Hyg.* 15:156-161, 1966.
4. HATHOUT, E. EL-DIN; EL-CHAFFAR, Y. A. & A'WNY, A. Y. — Salmonellosis complicating schistosomiasis in Egypt. A new clinical appreciation. *Amer. J. Trop. Med. & Hyg.* 16:462-472, 1967.
5. MACEDO, V.; BINA, J. C. & PRATA, A. — Tratamento da salmonelose de curso prolongado com Hycanthone. *Gaz. Méd. Bahia* 70:194-199, 1970.
6. MARINHO, R. P.; BALEEIRO, P. G.; NAVES, E. & NEVES, J. — Estudo da propriedade antibacteriana, *in vitro*, de um derivado do Nitrotiazol (1-(5-nitro-2-tiazolil)-2-imidazolidinona). *Rev. Assoc. Méd. Minas Gerais* 18:274-275, 1968.
7. MARINHO, R. P.; NEVES, J.; ARAUJO, P. K. A. & BALEEIRO, P. G. — Tratamento da salmonelose septicêmica prolongada no Hospital Carlos Chagas. Experiência de 10 anos. Trabalho apresentado no VII Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 14 a 18 de fevereiro, Manaus, Amazonas.

8. MARINHO, R. P.; GODOY, P.; RASO, P. & NEVES, J. — Hepatopatia pós-tratamento da *E. mansoni*. I — Registro de um caso de atrofia amarela aguda. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 16:54-59, 1974.
9. NEVA, F. — Urinary enteric carries in Egypt. *Amer. J. Trop. Med. & Hyg.* 29: 909-919, 1949.
10. NEVES, J. — Salmonelose septicêmica prolongada em face às doutrinas de Kiel e de Montevideu. *Rev. Soc. Brasil. Med. Trop.* 1:59-68, 1967.
11. NEVES, J. — Salmonelose septicêmica prolongada. *J. Brasil. Med.* 15:247-259, 1968.
12. NEVES, J. & LOBO MARTINS, N. R. L. — Salmonelose septicêmica prolongada. Subsídio à sua patogenia. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 7:233-240, 1965.
13. NEVES, J. & LOBO MARTINS, N. R. L. — "Febre tifóide prolongada" em Minas Gerais. *Hospital* (Rio) 67:497-506, 1966.
14. NEVES, J. & LOBO MARTINS, N. R. L. — Long duration of septicaemic salmonellosis: 35 cases with 12 implicated species of salmonella. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg.* 61:541-552, 1967.
15. NEVES, J.; MARINHO, R. P.; LOBO MARTINS, N. R. L.; ARAUJO, P. K. & LUCCIO-LA, J. — Prolonged septicaemic salmonellosis: treatment of intercurrent schistosomiasis with niridazole. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg.* 63:79-84, 1969.
16. NEVES, J.; RASO, P. & MARINHO, R. P. — Prolonged septicaemic salmonellosis intercurrent with Schistosomiasis mansoni (intestinal polyposis, hepatic and cardiopulmonary forms) Chagas' disease, cerebral cysticercosis, taeniasis, shigellosis, ancylostomiasis, ascariasis and chronic malnutrition. Clinicopathologic discussion. *J. Trop. Med. & Hyg.* 74:9-18, 1971.
17. OTTENS, H. & DICKERSON, G. — Studies of the effects of bacteria on experimental schistosome infections in animals. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg.* 66:85-107, 1972.
18. TAI TZE-YING; HSU CHAO-YUEH; CHANG HSIO-CHIH & LIU YU-K'UN — Typhoid and paratyphoid fevers occurring in cases of Schistosomiasis. *Chin. Med. J.* 76:426-435, 1958.
19. TEIXEIRA, R. S. — A febre tifóide prolongada e o calazar. *Hospital* (Rio) 63:1105-1123, 1963.
20. TEIXEIRA, R. S. — Typhoid fever of protracted course. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 2:65-70, 1960.

Recebido para publicação em 13/6/1973.