

ALTERAÇÕES PULMONARES OBSERVADAS NO TRATAMENTO ANTIMONIAL DA ESQUISTOSSOMOSE

Aluizio PRATA e Ruy MACHADO

RESUMO

Os autores relatam sete casos de pacientes esquistossomóticos que apresentaram lesões pulmonares, na vigência e após tratamento pelos antimoniais trivalentes. O quadro clínico dos doentes caracterizou-se por dispnéia, febre, calafrios, astenia, e estertores crepitantes ou bolhosos finos. O quadro radiológico variou em aspecto, extensão, localização e evolução, sendo as imagens pulmonares rotuladas de infiltrado tipo Löffler, nodulares, confluentes e difusas, congestão, lesão intersticial disseminada. Todos tiveram eosinofilia, variável entre 21 e 62%. O processo evoluiu benignamente. Os autores explicam as manifestações pulmonares à base da eosinofilia produzida pelos antimoniais.

INTRODUÇÃO

Os antimoniais trivalentes, em que pese a sua toxicidade, continuam a ser os medicamentos mais eficientes e mais usados no tratamento da esquistossomose. As reações por eles produzidas têm sido bem estudadas, particularmente em determinados setores do organismo como o aparelho cardiovascular e o digestivo. Conquanto sejam bem conhecidas determinadas manifestações clínicas, como a tosse, coriza e espirros, ligadas ao aparelho respiratório, há poucas referências sobre a existência de lesões pulmonares. Estas, quando mencionadas, têm sido atribuídas a manifestações pneumônicas causadas pela morte dos vermes, sob efeito da estibioterapia.

KOPPISCH⁶ mencionou o caso de uma jovem de 14 anos, com hepatosplenomegalia e arterite pulmonar esquistossomótica, que faleceu na vigência do tratamento com fuadina. Após a quinta injeção apresentou febre, taquicardia, taquipnéia, tosse e escarros hemoptóicos, revelando o exame físico dos pulmões, maciez e estertores finos na metade inferior do pulmão direito. Aplicadas

mais três injeções tornou-se dispnéica e cianótica, vindo a falecer 12 horas após a última. A necropsia revelou: lesões de arterite pulmonar esquistossomótica; pseudo-tubérculos e vermes mortos dentro de veias, tendo em torno um infiltrado, composto principalmente de eosinófilos; ao redor dos vermes necrosados, alvéolos hemorrágicos e com abundantes eosinófilos, linfócitos e mononucleares; focos broncopneumônicos, com os ácinos cheios de fibrina e de leucócitos, em sua maioria eosinófilos; congestão no restante do parênquima pulmonar.

Analisando a descrição de KOPPISCH, vemos que algumas lesões são dependentes, diretamente, do ovo e do verme. No entanto, outras, como as broncopneumônicas e os focos hemorrágicos, surgiram em zonas onde não parecia haver elementos esquistossomóticos. Convém, ainda, assinalar que o mencionado autor admitiu como *causa mortis* da paciente uma sensibilização a produtos de desintegração dos vermes e miracídios, na dependência da terapêutica.

MEIRA⁷ verificou a presença de lesão pulmonar em um paciente hepatosplênico submetido à terapêutica antimonial. O estudo radiológico dos pulmões, 25 dias após o início do tratamento, revelou pequenas manchas de contornos esfumados, esparsas por todo o pulmão direito, com tendência a confluir na base, além de pequenos nódulos do tamanho da cabeça de um alfinete. MEIRA atribuiu o achado à "pneumonia por verme morto", entidade mórbida, conforme mencionou, estudada por ERFAN & col. Acrescentou que o trematódeo poderia estar localizado no pulmão, antes do tratamento, e que, em outras circunstâncias, chegaria ao mesmo como um êmbolo. Admitiu, de qualquer modo, relativa benignidade ao processo.

DAO & col., segundo CHIANG & CHANG³, descreveram nove casos de esquistossomose japônica que, na vigência ou após tratamento pelo tártaro emético, apresentaram alterações pulmonares. Aventaram os autores a hipótese de que o antimonial, nos casos em que houvesse grande deposição de ovos nos pulmões, produziria uma reação alérgi-

ca no tecido circundante dos pseudotubérculos.

Tendo encontrado alterações pulmonares em pacientes esquistossomóticos tratados pelos antimoniais trivalentes e acreditando serem as mesmas mais frequentes do que se pensa e em face à raridade com que são mencionadas, achamos de algum interesse relatar nossa experiência sobre o assunto.

MATERIAL

Nosso material consta de 4 casos iniciais encontrados entre pouco menos de 1.000 pacientes tratados com diferentes antimoniais, usados em vários esquemas medicamentosos. Foram radiografados pelo fato de apresentarem sintomas evidentes de pneumopatia, na vigência do tratamento ou após o mesmo. Um outro caso (nº 5), embora sem manifestações clínicas pulmonares tão sugestivas como as anteriores, foi radiografado pela possibilidade do encontro de alterações semelhantes às acima citadas. Incluímos ainda, dois outros, do Hospital das Clínicas da

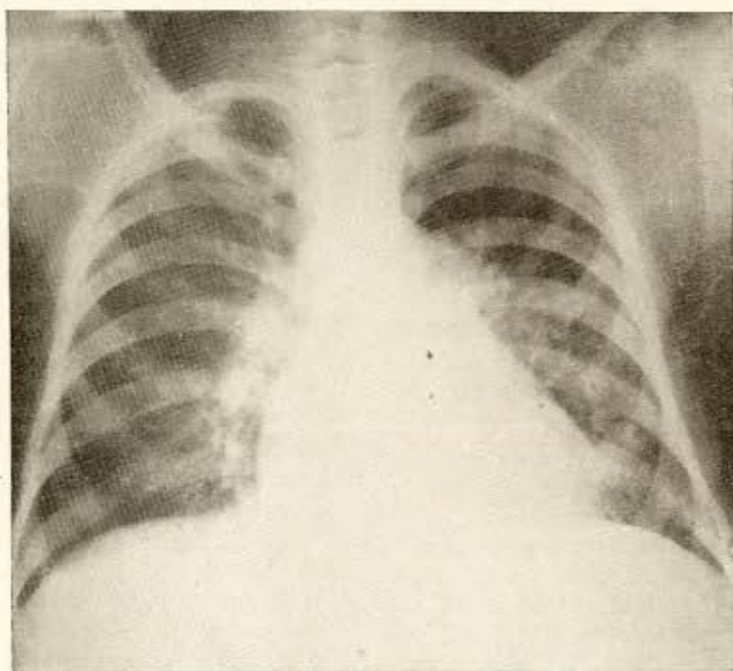


Fig. 1 (caso nº 1) — Telerradiografia de 25-9-52 — Na imagem médio-torácica nota-se elevação do arco médio (arterite pulmonar esquistossomótica?). Imagens nodulares difusas, sem contornos definidos, em ambos os campos pulmonares (aspecto broncopneumônico).

Universidade da Bahia, sendo o caso nº 7, da 2ª Clínica Médica (Prof. Roberto Santos) e o caso nº 6, da Terapêutica Clínica (Prof. Fernando S. Paulo).

CASUÍSTICA

CASO Nº 1 — Hosp. Nav. do Salvador — 21 anos, masculino, melanoderma, com esquistossomose hepatoplênica. Usou antimônio pirocatecol-dissulfonato de sódio (Repodral), em dias alternados, num total de 35 ml (8 injeções). Iniciou o tratamento em 5-9-52 e terminou em 17-9-52. Apresentou 7 dias após o término do tratamento, febre, dispnéia, astenia, anorexia, tosse, coriza, hipersecreção brônquica.

Telerradiografia (24-9-52): na imagem médio-torácica nota-se elevação do arco médio (arterite pulmonar esquistossomótica?). Imagens nodulares difusas, sem contornos definidos, em ambos os campos pulmonares (aspecto broncopneumônico). 6-10-52: mesmas alterações cardiovasculares. Ainda persiste a congestão pulmonar, embora menos acentuada.

Leucogramas (7-8-52): leucócitos, 800; eosinófilos, 10%; bastões, 14%; segmentados,

46%; linfócitos, 22%; monócitos, 8%. 26-9-52: leucócitos, 1.400; eosinófilos, 21%; bastões, 14%; segmentados, 33%; linfócitos, 22%; monócitos, 9%.

Desaparecimento do quadro clínico-radiológico pulmonar sem terapêutica.

CASO Nº 2 — Hosp. Nav. do Salvador — 22 anos, feminina, leucoderma, com esquistossomose hepatoplênica. Usou antimônio-tiomalato de lítio (Antiomalina) em dias alternados, num total de 35 ml. Iniciou o tratamento em 3-9-54 e terminou em 20-9-54. Durante o tratamento apresentou febre, tosse, astenia e estertores crepitantes audíveis na base do pulmão direito. 13-9-54: as mesmas manifestações clínicas, já se ouvindo estertores crepitantes em ambos os campos pulmonares. 20-9-54: surgiu edema da face e persistiu a febre. Dores abdominais. Ausculta do coração e pulmão normais. 19-10-54: óbito.

Telerradiografias — 19-8-54: campos pulmonares normais. 9-9-54: infiltrados na região infraclavicular direita. 13-9-54: pulmões normais. Imagem médio-torácica mostrando alongamento do arco inferior esquerdo e proeminência do arco médio.

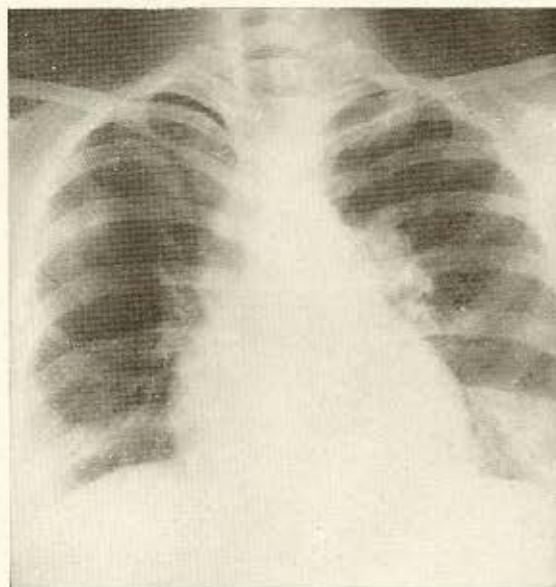


Fig. 2 (caso nº 2) — Telerradiografia de 9-9-54 — Infiltrados na região infraclavicular direita.

Leucogramas — 20-8-54: leucócitos, 5.600; eosinófilos, 19%; bastões, 8%; segmentados, 43%; linfócitos, 28%; monócitos, 2%. 18-8-54: leucócitos, 3.600; eosinófilos, 43%; bastões, 4%; segmentados, 34%; linfócitos, 17%; monócitos, 2%.

Desaparecimento do quadro 4 dias após, sem terapêutica.

Necropsia (realizada pelo Dr. A. Silvanly Filho): revelou fibrose hepática pós-necrótica. Havia arteriolite pulmonar necrosante, *cor pulmonale* esquistossomótico moderado. É interessante que se mencione o encontro na luz de uma das arteríolas pulmonares de um molde eosinofílico que representava um verme morto. O óbito foi atribuído a peritonite, conseqüente à transformação purulenta do líquido ascítico após paracentese.

CASO Nº 3 — Hosp. Nav. do Salvador — 17 anos, masculino, meloderma, com esquistossomose hépato-intestinal. Usou gluconato trivalente de antimônio e sódio (Triostib), diariamente, num total de 1.575 mg. Ini-

ciou o tratamento em 4-8-58 e terminou em 11-8-58.

Tolerou regularmente a medicação embora apresentasse algumas reações comuns aos antimoniais, como febrícula, anorexia, astenia e "gripe". 13-8-58: febre de 38°C ao tempo em que os sintomas assinalados anteriormente foram aumentando de intensidade. 15-8-58: dispnéia, cefaléia, vômitos, calafrios, tosse com expectoração muco-purulenta. 21-8-58: persiste a tosse. Apirético. Dóres na face anterior do tórax. Estertores bolhosos disseminados.

Telerradiografias — 21-8-58: imagens nodulares esparsas e confluentes sem contornos definidos, em ambos os campos pulmonares, particularmente à direita. 28-8-58: reabsorção completa das imagens vistas na radiografia anterior.

Leucograma — 28-8-58: leucócitos, 1.800; eosinófilos, 27%; bastões, 4%; segmentados, 32%; linfócitos, 32%; monócitos, 5%.

Regressão do quadro clínico e radiológico sem terapêutica.

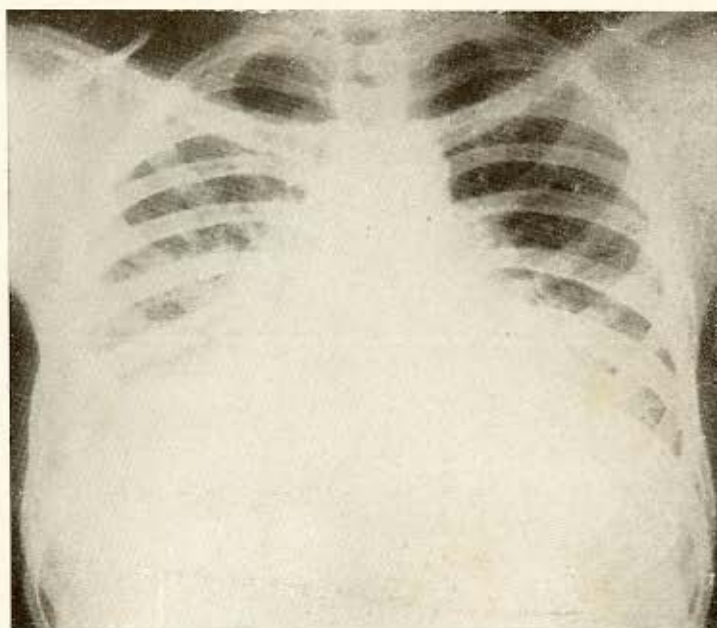


Fig. 3 (caso nº 3) — Telerradiografia de 21-8-58 — Imagens nodulares esparsas e confluentes sem contornos definidos em ambos os campos pulmonares, particularmente à direita.

CASO N° 4 — Hosp. Nav. do Salvador — 20 anos, masculino, feoderma, com esquistossomose hépato-intestinal. Usou gluconato trivalente de antimônio e sódio (Triostib) em dias alternados.

Iniciou o tratamento em 21-10-58, interrompendo-o por conta própria em 3-11-58. Nesta data apresentou febre, tosse com expectoração amarelada, vertigens, mialgias e astenia, que persistiram até o dia 10-11-58. Usou penicilina e estreptomicina sem resultado.

CASO N° 5 — Hosp. Nav. do Salvador — 20 anos, masculino, leucoderma com esquistossomose hépato-intestinal. Usou gluconato de antimônio e sódio (Triostib), em dias alternados. Iniciou o tratamento no dia 2-12-58 e terminou em 16-12-58. No curso do tratamento queixou-se de mialgias, astralgias, sudorese e apresentou desidrose. 19-12-58: tosse, cefaléia e dores torácicas. Fêz uso de corticoteróide sem resultado aparente.

Telerradiografias — 23-12-58: sombras opacas, sem homogeneidade nem morfologia

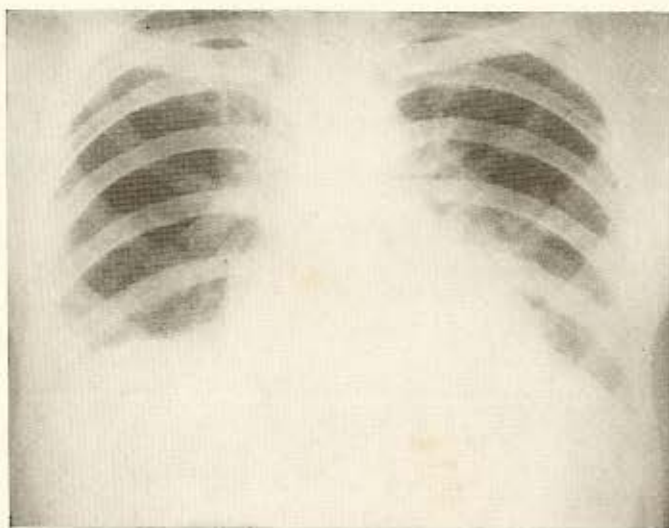


Fig. 4 (caso n° 4) — Telerradiografia de 4-11-58 — Diminuição de transparência dos campos pulmonares e alteração do retículo devido a processo intersticial.

Telerradiografias — 4-11-58: diminuição global de transparência de ambos os campos pulmonares e alteração do retículo devido a processo intersticial. 19-11-58: transparência normal de ambos os campos pulmonares.

Leucograma — 10-11-58: leucócitos, 7.100; eosinófilos, 25%; bastões, 9%; segmentados, 49%; linfócitos, 13%; monócitos, 4%. 4-11-58: leucócitos, 7.900; eosinófilos, 29%; bastões, 1%; segmentados, 47%; linfócitos, 15%; monócitos, 8%.

Pulmões normais 16 dias depois.

definida, na porção externa e vértice da metade superior do campo pulmonar direito, com aspecto pneumônico. Sombras fasciculadas opacas, dirigindo-se para o vértice esquerdo, com aspecto infiltrado. 29-12-58: completa reabsorção das imagens assinaladas na radiografia anterior.

Leucogramas — 2-12-58: leucócitos, 6.400; eosinófilos, 24%; bastões, 6%; segmentados, 36%; linfócitos, 25%; monócitos, 9%. 29-12-58: leucócitos, 19.100; eosinófilos, 62%; bastões, 1%; segmentados, 20%; linfócitos, 14%; monócitos, 3%.

Pulmões normais 13 dias após.

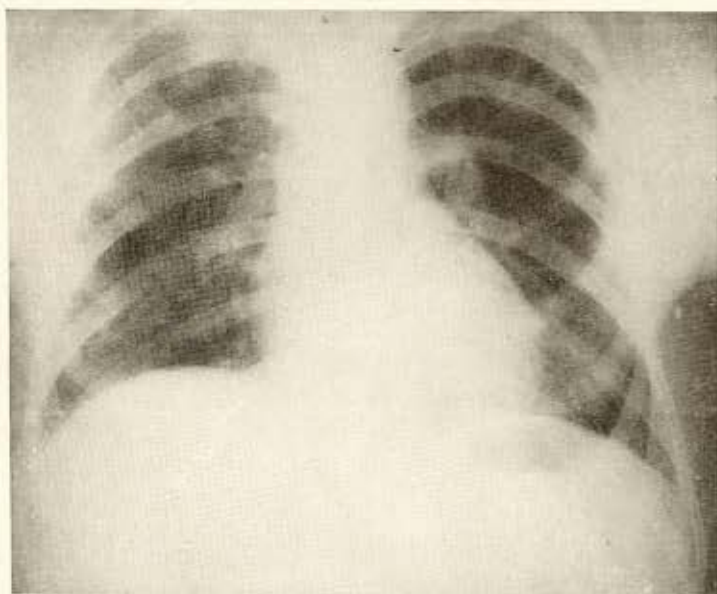


Fig. 5 (caso nº 5) — Telerradiografia de 23-12-58 — Sombras opacas sem homogeneidade nem morfologia definida, na porção externa e vértice da metade superior do campo pulmonar direito, com aspecto pneumônico. Sombras fasciculadas opacas dirigindo-se para o vértice esquerdo com aspecto de infiltrado.

CASO Nº 6 — Hosp. das Clin. do Salvador — 34 anos, masculino, leucoderma, com esquistossomose hépato-intestinal. Usou tártaro emético a 2% no total de 20 ampôlas. Iniciou o tratamento em 25-9-50. Uma nova série em 6-11-50 e uma terceira em 16-11-51. No dia 12-11-50 (na vigência da segunda série medicamentosa) apresentou “gripe forte”, manifestações de bronquite e quadro pneumônico na base esquerda.

Telerradiografias — 17-11-50: imagens de condensação irregular e contornos difusos projetada na porção interna da base esquerda. Espessamento da trama broncovascular na vizinhança. 9-3-51: normal.

CASO Nº 7 — Hosp. das Clin. do Salvador — 36 anos, feminina, leucoderma, com esquistossomose intestinal e insuficiência cardíaca. Usou antimônio-pirocatecol-dissulfonato de sódio (Repodral) no total de 5 injeções, sendo a última em 1-4-57.

Telerradiografia — 1-4-57: infiltrado pulmonar.

Leucograma — 5-4-57: leucócitos, 7.800; eosinófilos, 43%; bastões, 3%; segmentados, 41%; linfócitos, 12%; monócitos, 2%.

COMENTARIOS

Nos esquistossomóticos submetidos à terapêutica antimonial é comum, entre outras reações tóxicas, febre, astenia e coriza, simulando não raramente o quadro clínico de uma virose das vias aéreas superiores. Com freqüência, os doentes rotulam suas queixas de “gripe”. Às vezes, surgem ainda calafrios, dispnéia e tosse seca ou produtiva, revelando a ausculta dos pulmões sinais de bronquite. Que tais reações medicamentosas podem repercutir no pulmão, a ponto de se exteriorizarem por imagens radiológicas, bem atestam os nossos casos ora apresentados.

O quadro clínico dos nossos pacientes caracterizou-se pela maior intensidade dos sintomas quando comparado com o habitualmente visto durante a estibioterapia. A aus-

cultação revelou em 3 dêles estertores bolhosos ou crepitantes.

O quadro radiológico não foi uniforme, variando em aspecto, extensão, localização e evolução. As imagens pulmonares foram rotuladas, pelo Dr. José Sobrinho, como infiltrado tipo Löffler, pneumonia, broncopneumonia, congestão e lesão intersticial disseminada.

Entre os exames laboratoriais chamou-nos a atenção, no leucograma, a frequência da eosinofilia, presente em todos os 6 casos em que foi pesquisada. A percentagem variou entre 21 e 62%. Tal manifestação hematológica, comum entre os indivíduos submetidos à antimonioterapia, atingindo mesmo cifras elevadas, foi constante e de certa intensidade em nossos pacientes.

Creemos não estarem as lesões pulmonares na dependência de um determinado antimonial trivalente, desde quando surgiram com tártaro emético, Repodral, Antiomalina e Triostib. Ademais, não guardaram relação com a dose do medicamento administrado, surgindo tanto na vigência como após o tratamento.

A evolução foi variável, entre 4 e 16 dias, nos casos em que pudemos fazer contrôlo radiográfico. O processo tem curso benigno, evoluindo espontaneamente para a cura, mesmo sem medicação. Somente um paciente (caso nº 2) veio a falecer, não na dependência direta da lesão que apresentava, a qual desapareceu um mês antes do óbito. A penicilina e a estreptomina não influenciaram a evolução do quadro clínico e radiológico de um dos pacientes (caso nº 4). Do mesmo modo não podemos atribuir algum efeito terapêutico ao corticosteroide administrado numa ocasião (caso nº 5).

Evidentemente, a patogenia das alterações pulmonares está na dependência direta ou indireta do antimonial. Sabe-se que os vermes mortos podem provocar, ao seu derredor, extensa área de necrose e infiltração^{2, 5 e 6}, fato êste em que se baseiam BEZERRA COUTINHO, BARROS COELHO, TAVARES, MENEZES, e outros, para fazer sérias restrições ao emprêgo terapêutico dos antimoniais na esquistossomose. É evidente que, ocorrendo a morte do verme no pulmão, a reação pro-

vocada pode exteriorizar-se radiologicamente, como mostrou, entre outros, MEIRA⁷.

Devemos convir, porém, que as lesões pulmonares nem sempre se apresentam nas vizinhanças dos vermes em desintegração, podendo localizar-se em tórno de ovos, ou em zonas onde não parece haver elementos esquistossomóticos, como mostrou KOPPISCH⁶. Daí concluir êste autor que as mesmas estariam na dependência de sensibilização causada pela desintegração do verme e miracídio. Também, por mecanismo alérgico, DAO & col., segundo CHIANG & CHANG¹, explicam as lesões pulmonares dos seus pacientes tratados pelo tártaro emético.

É possível que em alguns dos nossos casos tenha havido uma "pneumonia por verme morto". Todavia, a fugacidade e a disseminação com que as lesões às vezes se apresentaram sugerem a possibilidade de outro mecanismo patogênico em causa. Ademais, vários dos nossos pacientes não pareciam apresentar uma localização pulmonar da doença, pelo menos capaz de justificar a intensidade das alterações radiológicas observadas com o tratamento.

Pensamos que os trabalhos de VAUGHN⁸ e de EPSTEIN & KLIEMAN⁴ nos forneçam elementos para interpretação mais judiciosa das lesões pulmonares que constituem objeto do presente trabalho.

VAUGHN⁸ examinando cobaias com eosinofilia natural ou provocada por extratos de *Ascaris* ou histamina, verificou que os pulmões seqüestravam os eosinófilos, apresentando zonas de consolidação, congestão, atelectasia e eosinófilos nas proximidades dos brônquios e vasos sanguíneos. Comentando seus resultados acentuou o autor que o mesmo fato poderia suceder no homem, o que explicaria certos quadros pulmonares eosinofílicos.

EPSTEIN & KLIEMAN⁴ injetando solução a 10% de 3-pentadecilcatecol, em óleo de sê-samo, em mais de 1.000 indivíduos, verificou a existência de pneumonite eosinofílica em 7 dêles, cujo quadro clínico caracterizou-se, principalmente, por febre, tosse, dispnéia, mal-estar e eosinofilia sanguínea. Os infiltrados pulmonares vistos radiologicamente não dependeram de reação alérgica, desaparecendo entre 4 e 15 dias.

Achamos que a maioria dos nossos casos possa ser explicada por mecanismo semelhante. O fato mais importante seria a presença de eosinofilia em todos. É sabido que os antimoniais produzem tal alteração, mesmo administrados a indivíduos não esquistossomóticos, sendo pois de se supor que as lesões pulmonares possam ter origem independente da doença para a qual são administrados. Aliás, êsse também é o pensamento de GOODMAN & GILMAN⁵ quando afirmam que os antimoniais trivalentes podem causar a pneumonia, não sendo a mesma uma complicação da doença tratada. É evidente que, em se tratando de esquistossomóticos, teremos mais um fator a concorrer no aumento de eosinófilos. Desconhecemos, no entanto, as razões porque uns indivíduos com eosinofilia mostram manifestações pulmonares, enquanto outros, nas mesmas condições, não as apresentam.

Tendo em vista ainda o quadro clínico exibido, uma outra hipótese, embora remota, seria a de se atribuir as manifestações pulmonares a uma virose das vias aéreas superiores.

SUMMARY

Pulmonary changes occurring with the antimony therapy of schistosomiasis.

Pulmonary changes occurring during and after antimony therapy for Manson Schistosomiasis are reported in seven cases. The clinical picture was characterized by dyspnea, fever chills, asthenia and rales. X-rays showed changes which varied in aspect, extension,

localization, being labeled as Löffler's infiltrate, nodular or diffuse changes, congestion and disseminated interstitial lesions. Eosinophilia ranging from 21 to 62% was present in all patients. Evolution had a benign character. Eosinophilia produced by antimony was the explanation suggested by the authors for the changes observed.

REFERÊNCIAS

- 1 — CHIANG, S.-T. & CHANG, K.-C. — Schistosomiasis japonica: radiological pulmonary manifestations in 47 cases. Chinese med. J. 76:24-39, 1958.
- 2 — COUTINHO, A. B. — Objeções à prática do chamado "tratamento específico" da esquistossomose mansoni. In Esquistossomose mansoni no Brasil. São Paulo, Sociedade de Gastroenterologia e Nutrição, 1953.
- 3 — DIAS, C. B. — Quimioterapia antimonial na esquistossomose mansônica. Rev. S.E.S.P. 4: 1-351, 1950.
- 4 — EPSTEIN, W. L. & KLIGMAN, A. M. — Pathogenesis of eosinophilic pneumonitis (Löffler's syndrome). J.A.M.A. 162:95-97, 1956.
- 5 — GOODMAN, L. S. & GILMAN, A. — The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York, Macmillan, 1958.
- 6 — KOPPISCH, E. — Studies on schistosomiasis mansoni in Puerto Rico. Puerto Rico J. publ. Health and trop. Med. 16:395-455, 1940.
- 7 — MEIRA, J. A. — Esquistosomiase mansoni hepato-esplênica. Tese. São Paulo, 1951.
- 8 — VAUGHN, J. — The function of the eosinophile leukocyte. Blood 8:1-15, 1953.

Recebido para publicação em 22 dezembro 1959.