

Fasciolíase hepática humana tratada com triclabendazol

Human hepatic fascioliasis treated with triclabendazole

Lucinda Oliveira*, Ana Sofia Corredoura*, Vera Beato*, Francisca Moraes*, Sílvia Sousa**, Niza Pinheiro**, José Pimenta da Graça***, Pedro Abecasis[§]

Resumo

A fasciolíase é uma parasitose que infesta os animais herbívoros e ocasiona infecção humana após ingestão de água ou plantas contaminadas.

Os autores descrevem quatro casos clínicos de doentes provenientes da República de Cabo Verde, que se apresentaram com febre de evolução prolongada, emagrecimento, hepatomegalia dolorosa, anemia, hipereosinofilia, velocidade de sedimentação (VS) superior a 100, hipoalbuminemia, hipergamaglobulinemia e elevação da fosfatase alcalina e da gamaglutamiltranspeptidase (γ -GT). O exame das fezes revelou ovos de **Fasciola sp** e a serologia foi positiva. A tomografia abdominal computadorizada (TAC) revelava hepatomegalia com múltiplas lesões focais hipocaptantes, de localização periférica e de aspecto ramificado.

Optou-se pela terapêutica com triclabendazol, fármaco aprovado apenas para uso veterinário, mas já utilizado em seres humanos, com sucesso e sem efeitos colaterais significativos, na Europa e América Latina. A melhoria clínica, laboratorial, imagiológica e a boa tolerância terapêutica, fazem deste fármaco o tratamento de escolha na fasciolíase hepática humana, perante a já comprovada pouca eficácia terapêutica e a existência de múltiplos efeitos colaterais dos fármacos anteriormente utilizados no tratamento desta doença, como o bitionol, emetine, albendazole e praziquantel.

Palavras chave: febre, hepatomegalia, fasciolíase, triclabendazol

Abstract

Fascioliasis is a parasitic disease that usually affects herbivores. Human infestation occurs through the ingestion of contaminated water or plants. The authors describe four patients from the Republic of **Cabo Verde**, who presented

with prolonged fever, weight loss, tender hepatomegaly, anaemia, hypereosinophilia, an erythrocyte sedimentation rate over 100, low albumin, hypergammaglobulinemia, high alkaline phosphatase and high gamma-GT. **Fasciola sp.** eggs were found in the faeces together with positive serology. Abdominal CT scans revealed hepatomegaly with multiple focal liver lesions not enhanced by contrast and in one of the cases described as “tracking” lesions. The patients were treated with triclabendazole, approved only for veterinary use, but already successfully used in humans without side effects in Europe and Latin America.

This treatment was well tolerated and resulted in a good clinical, laboratory and radiological response. The authors propose that triclabendazole should be the treatment of choice in hepatic fascioliasis especially in the light of the known therapeutic failures and multiple side-effects associated with the use of bithionol, emetine, albendazole and praziquantel, the recommended treatment to date of fascioliasis.

Key words: Fever, hepatomegaly, fascioliasis, triclabendazole

Introdução

A fasciolíase hepática é uma zoonose provocada por um trematódeo, que necessita, na sua evolução, da passagem por um hospedeiro intermediário, um molusco do género *Limneia*. O parasita infesta principalmente animais herbívoros que pastam em terrenos alagados ou perto de pequenos cursos de água. O homem é infestado quando ingere plantas aquáticas (agrião cru) ou água contaminada com as formas enquistadas do parasita, as metacercárias¹.

A doença caracteriza-se pelo tropismo hepatobiliar, sendo o seu espectro clínico variável desde as formas assintomáticas até formas graves da doença². O diagnóstico baseia-se na clínica, na presença de ovos nas fezes e nos testes imunológicos³. Os exames imageológicos são também essenciais, sendo característico na fase aguda o aparecimento de lesões nodulares hepáticas com ramificações periféricas visualizadas na TAC⁴. A ecografia tem maior importância na fase crónica, porque pode mostrar estruturas vermiformes móveis no tracto biliar^{4,5}.

Os fármacos tradicionalmente utilizados no tratamento (bitionol, emetine, dihidroemetine, albendazol e praziquantel) têm-se mostrado pouco eficazes e estão também associados a esquemas posológicos complicados e efeitos secundários graves⁶.

Os autores descrevem resumidamente quatro doentes com fasciolíase hepática com diferentes graus de gravidade, todos naturais da República Popular de Cabo Verde, referindo ingestão de agriões crus e que foram tratados com triclabendazol, um composto benzimidazólico apenas aprovado para uso veterinário, mas com comprovada eficácia terapêutica, fácil administração e ausência de efeitos

* Assistente Hospitalar de Medicina Interna

** Assistente Graduado de Medicina Interna

*** Director do Serviço de Medicina II

[§] Director do Serviço de Medicina I

Serviço de Medicina II do Hospital Egas Moniz, Lisboa

Recebido para publicação a 07/11/01

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Hb (g/dl)	5,7	8,5	9,5	13,4
Leucócitos (10 ⁹ /l)	22	24	12	15
Eosinófilos (10 ⁹ /l)	2	9,7	4,3	0,9
V3 (mm Hg)	>130	135	116	31
FA (UI/l)	804	998	300	97
γ-GT (UI/l)	222	349	130	30
Albumina (g/dl)	3,0	3,3	2,9	4,1
Ovos de Fasciola	+	+	+	+
ELISA (DO) (positivo > 0,500)	1.222	1.323	1.301	1.699

colaterais significativos⁷. O primeiro caso é apresentado de forma mais detalhada, pois foi o que se apresentou como a forma mais grave, levantando-nos maior dificuldade de diagnóstico.

Caso clínico 1

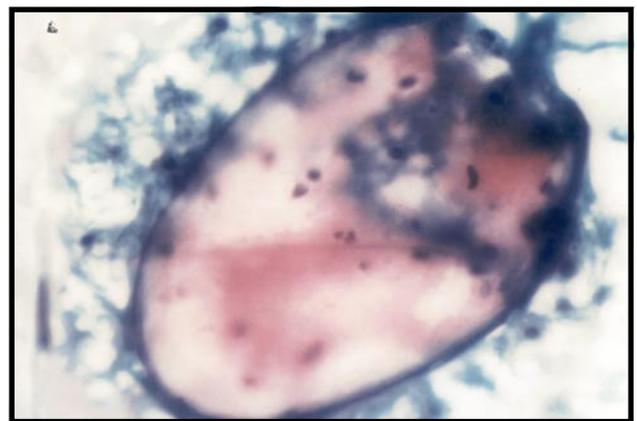
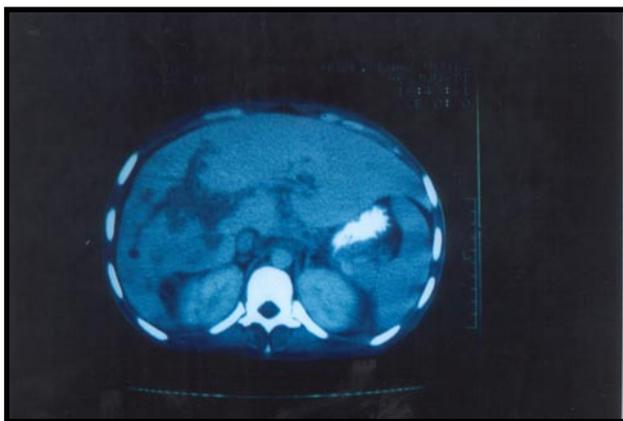
Doente do sexo masculino, 15 anos, raça negra, internado por febre com evolução de 6 meses, perda de peso de 20Kg, derrame pleural bilateral, ascite e hepatomegalia dolorosa.

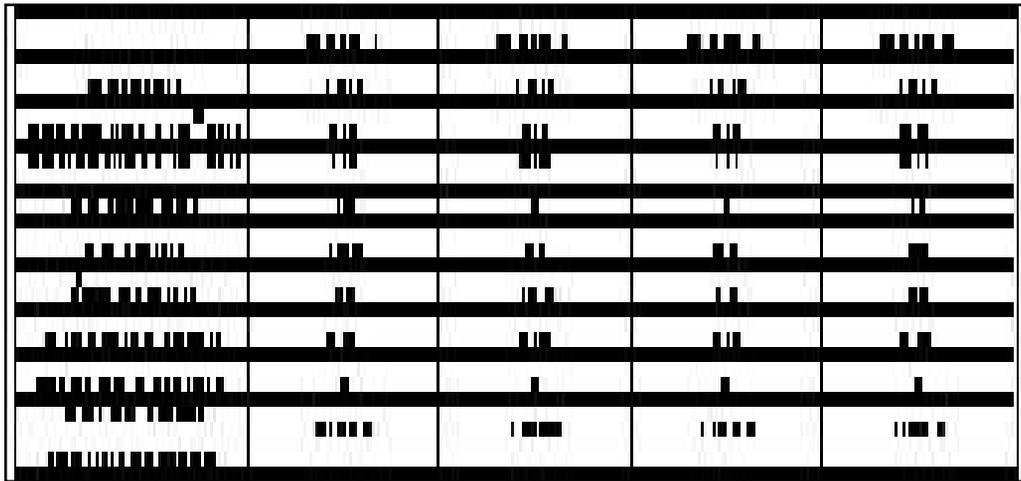
Apresentava anemia grave, hipereosinofilia, hipoalbuminemia e marcada elevação da fosfatase alcalina e γ-GT (*Quadro 1*). A ecografia e a TAC abdominal mostraram hepatomegalia heterogénea, com lesões focais nodulares, hipocaptantes e de aspecto ramificado periférico, com predomínio no lobo direito, ascite e derrame pleural bilateral (Fig. 1). Foram inicialmente considerados como

diagnósticos prováveis: hepatoma, metástases hepáticas de tumor de localização oculta e doenças granulomatosas, mas estes diagnósticos foram afastados após a detecção de reacção granulomatosa eosinofílica e um ovo de *Fasciola sp.* (Fig.2), no tecido hepático obtido por biopsia. O exame parasitológico das fezes mostrou ovos de *Fasciola sp.*, e o teste de ELISA foi positivo, com uma densidade óptica (DO) de 1.222, sendo que se consideram resultados positivos uma densidade óptica superior a 0,500.

Casos clínicos 2, 3 e 4

Três doentes do sexo masculino, raça negra, com 41, 28 e 55 anos de idade, apresentaram-se com história de febre prolongada (entre 3 e 12 meses), perda de peso e hepatomegalia dolorosa. Havia anemia, eosinofilia e elevação da fosfatase alcalina e da γ-GT (*Quadro 1*). Os exames imageológicos mostraram lesões nodulares hipocaptantes e a pesquisa de ovos de *Fasciola* nas fezes foi positiva.





Os testes serológicos pelo método de ELISA foram positivos. Também nestes casos os principais diagnósticos diferenciais considerados foram neoplasia hepática primária ou secundária e doenças granulomatosas, mas a ausência de elementos que apoiassem aquelas patologias, a detecção de ovos de *Fasciola* nas fezes e os testes de ELISA positivos apontavam para o diagnóstico de fasciolíase hepática.

Resultados

Após consentimento informado dos doentes e dos seus representantes legais, foi prescrito triclabendazol (10mg/Kg), em dose única, oral. Todos mostraram excelente resposta clínica, com desaparecimento da febre, aumento do peso, normalização dos valores da hemoglobina, albumina e enzimas hepáticas (*Quadro II*) e diminuição do número das lesões hepáticas reveladas por TAC (Fig. 3, referente ao caso clínico 1). Não se verificaram quaisquer efeitos acessórios da terapêutica.

Após o tratamento a pesquisa de ovos de *Fasciola* nas fezes foi persistentemente negativa. A evolução serológica ao 6º mês pós-terapêutica nos dois primeiros casos e ao 3º mês nos dois últimos casos é demonstrada no *Quadro 2*.

Discussão

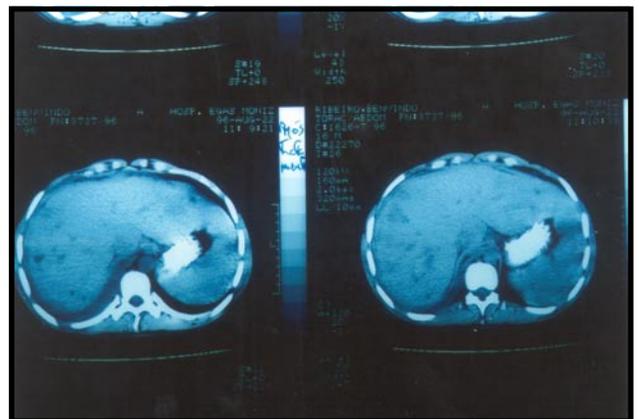
A fasciolíase constitui um grave problema de Saúde Pública em países endémicos. Esta zoonose tem sido largamente documentada em Portugal e em naturais de Cabo Verde. É fundamental o seu controlo, além do tratamento dos animais, o combate aos hospedeiros intermediários com produtos moluscicidas e a educação sanitária das populações, com a proibição do cultivo de agriões nos cursos de água^{1,8}.

A doença tem um período de incubação de 2 a 10 semanas² e pode apresentar-se sob 3 formas: Aguda – manifesta-se por febre, dor abdominal, emagrecimento e hepatoesplenomegalia; Latente ou assintomática – revela-se apenas por eosinofilia; Crónica ou obstrutiva - responsável por

crises de colangite ou cólicas biliares².

No caso dos nossos doentes, a doença manifestou-se sob a forma aguda, com evolução prolongada, como é característico das áreas endémicas². A realização de biopsia hepática no primeiro caso descrito, teve o intuito de excluir lesão hepática maligna, doença granulomatosa ou infestação com outros parasitas hepatotrópicos. Foi este exame, em conjugação com o exame parasitológico das fezes e a serologia positiva para o parasita, que nos conduziu ao diagnóstico definitivo. Após a terapêutica, a melhoria clínica foi notável e a evolução aos seis meses mostrou diminuição significativa das imagens iniciais da TAC abdominal. Os outros três casos não levantaram problemas diagnósticos significativos, dada a suspeita clínica e a epidemiologia.

As alterações laboratoriais correspondentes à fase aguda da doença, como anemia, leucocitose com eosinofilia (que



pode atingir entre 5 e 79% do valor absoluto dos leucócitos), alterações dos enzimas hepáticos, aumento da velocidade de sedimentação e a hipoalbuminemia foram uma constante nos casos clínicos descritos². Existem múltiplas técnicas imunológicas para o diagnóstico precoce de fasciolíase nomeadamente imunodifusão, imunoelectrodifusão, fixação do complemento ou hemaglutinação indirecta. No entanto, os métodos serológicos por ELISA têm demonstrado a mais alta sensibilidade e especificidade, sendo considerados os testes diagnósticos mais precoces, pois positivam antes do início do aparecimento dos sintomas de fase aguda. São ainda considerados por alguns autores os testes de eleição para avaliação da eficácia terapêutica, com negativação em 40% dos casos ao segundo mês pós terapêutica e 93% aos 12 meses^{2,7}.

Dada a ineficácia comprovada dos fármacos anteriormente utilizados, referidos na literatura, e os seus reconhecidos efeitos colaterais, usámos o triclabendazol, fármaco já descrito eficaz contra os parasitas adultos que estão presentes nos ductos biliares e também contra as formas imaturas que migram através do parênquima hepático, com grande perfil de segurança. Pensa-se que este fármaco penetra no parasita e diminui a sua motilidade através do seu efeito nos microtúbulos. O seu espectro de acção abrange a *Fasciola hepatica*, *Fasciola gigantica* e o *Paragominus westermani*. Apresenta facilidade posológica, assim como rápida resposta terapêutica. A dose administrada foi a recomendada, de 10mg/Kg de peso corporal em toma única^{6,7,9}, não se tendo verificado quaisquer efeitos secundários.

Os doentes eram oriundos de Cabo Verde e ao abrigo de acordos entre o nosso país e o de origem foi considerado o seu retorno obrigatório ao fim de 3 a 6 meses. Foi feito um controlo da eficácia terapêutica aos 6 meses, nos dois primeiros casos, nos quais se verificou uma diminuição da densidade óptica pelo método de ELISA. Nos casos 3 e 4, apesar de não haver alteração da densidade óptica, ao terceiro mês, a total regressão do quadro clínico, analítico e imageológico, assim como a negativação de ovos nas fezes vêm confirmar a eficácia da terapêutica realizada e a segurança da sua administração. É muito difícil avaliar a total eficácia do fármaco a médio prazo, nestes doentes, dado o facto de permanecerem em áreas endémicas, o que leva a dificuldade de distinguir seguramente se estaremos em presença de recidiva ou de reinfestação.

Bibliografia

1. Ferreira, B. Parasitoses em produção animal e saúde pública. Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas 1991; Ano14 (3):183-190.
2. Chen MG, Mott KE. Progress in assessment of morbidity due to Fasciola hepatica infection: a review of recent literature. Tropical Diseases Bulletin 1990; 87 (4): R1-R38.
3. Faust EC, Russel PF, Lincicome DR. Fasciola Hepática. Parasitologia Clínica 6ªedición: 537-542.
4. Beers BV, Pringot J, Geubel A, Trigaux JP, Bigaignon G, Dooms G. Hepatobiliary Fascioliasis: noninvasive imaging findings. Radiology 1990; 174 :809-810.
5. Jimenez C, Jimenez FJ, Hoyos ML, Monllau. Fascioliasis hepática:

- utilidad de la TC y US. Rev Esp Enf Digest 1995; 87 (5): 397-398.
6. Wessly K, Reischig HL, Heineman M, Stempka R. Human fascioliasis treated with triclabendazole (Fasinex R) for the first time. Trans Roy Soc Trop Med and Hyg 1988; 82: 743-745.
7. Werner AT, Aguilera X, Vega F, Miranda C, Zulantay I, Perz C, Gabor M. Treatment of human chronic fascioliasis with triclabendazole: drug efficacy and serological response. Am J Trop Hyg 1995; 52 (6): 532-535.
8. Rombert P, Grácio MA. Fasciolíase hepática humana: sua distribuição em Portugal. O Médico 1984; 110: 77-83.
9. Carmo G, Viegas C, Abreu J, Lobo O, Antunes F, Távora I. Triclabendazol no tratamento da fasciolíase hepática humana – a propósito de um caso clínico. Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas 1997; Ano 20 (2): 44-47.