

NOVOS ESQUISTOSSOMICIDAS *

Carlos A. Argento**, Paulo F. Neves, ***, Fernando A. Galvão ***, Delvaux R. Penna **** e J. Rodrigues da Silva *****

Os autores apresentam sua experiência com três novos esquistossomicidas -- Ciba 32 644-Ba, Hycanthone e A 16 612, um derivado da piperazina, tecendo considerações sobre sua eficácia e tolerabilidade.

INTRODUÇÃO

A terapêutica específica da esquistossomose mansoni continua desafiando o inumerável grupo de pesquisadores que trabalha visando encontrar medicamento eficiente, atóxico e de uso prático sob vários aspectos. Além dos antimoniais trivalentes e dos tioxantônicos já conhecidos, que estão longe de uma posição ideal, várias novas substâncias pertencentes a outros grupos químicos têm sido sintetizadas ultimamente. Algumas dessas novas substâncias, embora apresentando eficácia terapêutica razoável, são dotadas de certo grau de toxicidade, que limitam o seu uso, enquanto que outras, dotadas de baixa toxicidade, apresentam eficácia terapêutica muito baixa.

Um novo grupo de substâncias, entre as quais colocam-se o composto CIBA 32 644-Ba (Aminonitrotiazol) comercialmente co-

nhecido como AMBILHAR, o Hycanthone ou WIN 24 933-2, um metabolito do Miracil D e o A 16 612, que é um composto à base do cloridrato de piperazina, constituem motivo de discussão neste trabalho.

I — CIBA 32 644-Ba (Aminonitrotiazol)

Os primeiros ensaios terapêuticos sobre este produto foram feitos por Lambert e Cruz Ferreira (8) em 14 casos de esquistossomose hematóbia. Trata-se do 1-(5-nitro-2-tiazolil) 2-imidazolidinona ou aminonitrotiazol, não pertencendo portanto nem ao grupo dos antimoniais trivalentes e nem aos tioxantônicos. Sintetizado por Wilhelm e Schmidt (19) o CIBA 36 454-Ba é um pó amarelo, insolúvel na água, causando uma coloração castanho escuro na urina após sua administração. A ação do CIBA 32 644-Ba é marcante no aparelho genital da fê-

* Trabalho da Cadeira de Clínica de Doenças Tropicais e Infectuosas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro e da Cadeira de Clínica de Doenças Infectuosas e Parasitárias da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado da Guanabara, sob o patrocínio e a colaboração do Instituto Nacional de Endemias Rurais (DNERu, Ministério da Saúde) e ainda, parcialmente com a ajuda do Grant AI-0518803 do U.S.P.H.S. (National Institutes of Health).

** Assistente da Cadeira de Clínica de Doenças Tropicais e Infectuosas da F.M. da U.F.R.J.

*** Assistentes da Cadeira de Clínica de Doenças Infectuosas e Parasitárias da F.C.M. da U.E.G.

**** Bolsista do I.N.E.Ru.

***** Professor Catedrático da Cadeira de Clínica de Doenças Tropicais e Infectuosas da F.M. da U.F.R.J. e interino da F.C.M. da U.E.G.
Diretor do Instituto Nacional de Endemias Rurais (DNERu, M.S.).

mea do *Schistosoma mansoni*, inicialmente com diminuição das células vitelógenas, seguindo-se de degeneração do ovário e posteriormente perda de substância vitelina até desaparecimento da mesma. No parasito masculino a ação é menos marcante, havendo uma diminuição do número de parasitos, porém menos intensamente que nos parasitos do sexo feminino. Alterações metabólicas (4) atuando sobre os mecanismos de "ancoragem" do parasito nos capilares da submucosa intestinal, principalmente sobre a musculatura e os tubérculos sublenticulares do parasito macho, facilitam o seu desprendimento e posterior carreamento ao longo da corrente venosa, para o interior do fígado (18), onde as fêmeas são destruídas por infiltração leucocitária e os machos por reação inflamatória do tecido conjuntivo. O produto, segundo observações de Faigle & Keberle (7), é metabolizado rapidamente, completando-se o fenômeno em pouco mais de 48 horas — isto em animais sadios — de sorte que, nas fezes e urina a droga é encontrada exclusivamente sob a forma de seu metabolito. Tudo indica que a degradação do produto se dá principalmente no fígado e ocorre de maneira rápida. Os mesmos autores concluíram ainda, que o produto original é dotado de ação esquistossomotrópica — e que o seu efeito sobre o parasito é imediato — promovendo o deslocamento dos vermes logo após a sua administração. O produto se degrada imediatamente após ser absorvido pelo parasito, porém não se sabe ao certo qual dos dois — se o produto original ou seu metabolito — é responsável pelas ações que conduzem ao dano infligido ao esquistossoma.

Experimentalmente a droga não possui efeito farmacodinâmico sobre o aparelho cárdio-vascular, sistema nervoso central, musculatura lisa em particular e nem efeito teratogênico.

Estudos experimentais feitos por Sadun & cols., (17) em macacos, comprovaram a eficiência terapêutica do produto, ao lado de sua baixa toxicidade. As experiências acima descritas, bem conduzidas, vieram demonstrar não somente a eficiência terapêutica, como também a sua baixa toxicidade — fato que veio permitir num período de tempo relativamente curto o seu emprego em terapêutica humana. A única restrição em relação aos achados de experiência ani-

mal foi aquela decorrente de uma ação do medicamento sobre a espermatogênese; dada, entretanto, a sua reversibilidade constante, não parece constituir-se em um impecilho sério a ensaios em terapêutica humana de acordo com Lambert & cols., (10), Rodrigues da Silva (14), Prates & Franco (13). Os resultados dessas experiências, a cargo de especialistas de várias partes do mundo, foram objeto de recente reunião, em Lisboa, publicados em volume especial da "ACTA TROPICA".

MATERIAL E MÉTODOS

As experiências clínicas foram realizadas em doentes matriculados no Serviço de Cadeira de Doenças Tropicais e Infectuosas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro e da Cadeira de Doenças Infectuosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade do Estado da Guanabara. O número de doentes era de 221, sendo 101 do sexo masculino e 120 do sexo feminino; 120 eram de cor branca, 21 pretos e 80 mestiços. A idade oscilou entre 4 e 40 anos, sendo, no entanto, constituída na sua maioria de adultos. Quanto à forma anátomo-clínica da doença, 200 apresentavam a forma hepatoesplênica.

O diagnóstico da doença foi confirmado pelo achado de ovos de *Schistosoma mansoni* pela coproscopia (método de sedimentação), confirmada por dados de biópsia retal.

40 doentes foram hospitalizados e submetidos aos seguintes exames complementares: hemograma completo, análise urinária (pesquisa de elementos anormais e sedimentoscopia), dosagem das transaminases e outras provas de função hepática, eletrocardiograma, raios X do tórax e, eventualmente, outros exames, quando se fizessem necessários, frente a cada caso em particular. Os referidos exames eram feitos antes do início e repetidos no dia imediato ao término do tratamento. Foi realizada ainda neste grupo a punção-biópsia hepática em 6 doentes, antes e após o tratamento. Em 18 pacientes do sexo masculino, foi realizado o espermograma, antes e logo após o tratamento com planos para a sua repetição posterior, de acordo com a evolução dos achados no exame. Nos doentes restantes, o tratamento foi feito em am-

bulatório, com a realização dos seguintes exames complementares: hemograma completo, análise urinária (pesquisa de elementos anormais e sedimentoscopia) e abreuografia. A droga, apresentada sob forma de comprimidos amarelos de 500 mg, era administrada em uma única dose tomada com leite. Os pacientes foram divididos em 4 grupos, de acordo com o esquema terapêutico adotado. O grupo A, constituído por 30 pacientes, foi tratado com a dose de 20-25 mg/kg/pêso do medicamento por dia, durante 10 dias. O grupo B, constituído por 70 pacientes, recebeu a dose de 30-40 mg/kg/pêso por dia, durando o tratamento 7 dias. O grupo C, constituído de 15 doentes, recebeu a dose de 30-40 mg/kg/pêso/dia, durando o tratamento 10 dias, enquanto que o grupo D, constituído de 160 pacientes, recebeu a dose de 30-40 mg/kg/pêso/dia, durante 5 dias. (Quadro I). Nos pacientes tratados ambulatoriamente, o medicamento foi administrado sob a supervisão do médico, enquanto nos casos hospitalizados a supervisão foi feita por enfermeiras. O controle de cura está sendo feito mediante a realização de exames de fezes (métodos de sedimentação, Stoll e Simões Barbosa), a partir do 1.º mês após o tratamento, em média de 1 a 2 exames, mensalmente, até o 6.º mês ou mesmo mais, em alguns casos, e ainda da biópsia retal, feita de acordo com as circunstâncias, geralmente entre o 4.º e o 6.º mês.

RESULTADOS

No que toca à tolerabilidade do medicamento, pode verificar-se pelos dados do Quadro II A que predominavam manifestações como cefaléia e outras da esfera digestiva, principalmente náuseas, anorexia, dor abdominal e vômitos. Tais manifestações nunca foram muito intensas, sendo geralmente controladas por cuidados dietéticos e emprêgo de antiespasmódicos. Em nenhum caso houve queda de pêso significativa, na decorrência dessas manifestações. Um achado infalível (coloração escura da urina, semelhante à da coca-cola) decorrente da eliminapão do medicamento, fazia-se notar a partir das primeiras doze horas após o início do tratamento e cessando dentro de 2 dias após o seu término. A cefaléia foi uma manifestação muito fre-

qüente, mas não intensa em natureza, o mesmo acontecendo com a tontura, a artralgia, a mialgia, a astenia e a insônia. Entre aquelas manifestações que ocorreram em menor freqüência, destacaram-se apenas, pelo seu possível significado, as referíveis à esfera neuropsíquica — caracterizadas por excitação psicomotora e alucinações. Ocorreram em 15 casos, mas tiveram significado mais sério em apenas dois pacientes adultos, um dos quais apresentou quadro alucinatório intenso, cujo contrôle exigiu sonoterapia. Os demais casos foram tratados com doses baixas de tranquilizantes, que dominaram a sintomatologia em curto prazo.

Analisando mais particularmente os efeitos colaterais severos, representados no quadro II B, vemos que foram observados em 15 pacientes, ou seja em 7% deles. Tomando-se em consideração que 200 pacientes representavam casos da forma intestinal (ou hepato-intestinal) e que somente 21 foram rotulados como casos da forma hepato-esplênica, verifica-se que a maior percentagem desses acidentes severos ocorreu na última forma, isto é, em 7,14% deles (15 entre 21 casos) enquanto que o mesmo sucedeu apenas em 2,5% dos casos da forma intestinal (5 casos).

Conforme se verifica, crises de alucinações, severas pelo menos em dois casos, foram manifestações predominantes. Convulsões e hematêmeses ocorreram em apenas 2 casos, ambos da forma hépatoesplênica. Aparentemente, fatores como idade, sexo e tipo de esquema terapêutico não tiveram influência significativa como causa desencadeadora dos paraefeitos severos — embora a escassez da casuística seja pouco útil para uma análise nesse sentido. (Quadros III-A e III-B).

Êstes fatos estão de acordo com observações experimentais de que em animais de laboratório com hepatopatia provocada, a concentração da substância original é muitas vezes maior e de mais longa duração do que a observada em animais sem hepatopatia (11). É bem verdade que isso por si somente não explica o fato, e que outras variáveis devem entrar no mecanismo produtor dessas complicações — dentre elas destaque devendo caber às seguintes, observadas em alguns dos nossos casos:

AMBILHAR — QUADRO I

<i>Esquemas</i>	<i>Doses</i>	<i>Duração</i>	<i>Suspensão o tratamento</i>
A (30 casos)	20-25 mg/kg/ dia	10 dias	1
B (70 casos)	30-40 mg/kg/ dia	7 dias	3
C (15 casos)	30-40 mg/kg/ dia	10 dias	—
D (106 casos)	30-40 mg/kg/ dia	5 dias	3

AMBILHAR — QUADRO II A

<i>Manifestações de intolerância</i>	<i>Esquema A (30 casos) N.º casos</i>	<i>Esquema B (70 casos) N.º casos</i>	<i>Esquema C (15 casos) N.º casos</i>	<i>Esquema D (106 casos) N.º casos</i>
Urina côr de "coca-co'la"	30	70	15	106
Cefaléa	24	59	12	85
Náuseas	23	49	12	80
Astenia	19	35	10	65
Anorexia	17	35	9	40
Tonteiras	16	35	10	40
Vômitos	16	35	8	35
Dor abdominal	16	35	10	30
Astralgia-Mialgia	12	17	5	26
Insônia	6	6	5	15
Prurido e eritema	1	4	2	2
Parestesias (mãos e pés)	1	0	0	0
Manifestações psíquicas	2	6	0	7
Convulsões	0	2	0	
Precordialgia-palpitações- dispnéia	1	0	0	0
Dispnéia	1	4	0	0
Nervosismo	15	40	10	40
Nihil	2	0	0	0

AMBILHAR — QUADRO II B

EFEITOS COLATERAIS SEVEROS

<i>Forma intestinal</i>	<i>Alucinações</i>		<i>Convulsões</i>
5 casos (entre 200 casos)	4		1
<i>Forma-hepato-esplênica</i>	<i>Aluc.</i>	<i>Aluc. + conv. + hem.</i>	<i>Aluc. + hem.</i>
10 casos (entre 21 casos)	10	1	1

1. Displasias da esfera neuro-psíquica.
2. Indivíduos com história passada de crises de irritabilidade, depressão, psicose, convulsões, etc.
3. Alcoolismo crônico, que em parte pelo menos pode depender do item 1.
4. Subnutrição crônica, e especialmente carências de certos elementos cujo conhecimento é ainda incompleto no momento.
5. Condições neuro-psíquicas adquiridas, possivelmente no que toca aos seus efeitos convulsionantes, de natureza parasitária e outras etiologias (neurocisticercose, neurohidatidose, larva migrans visceralis, etc.)
6. Condições hemorráparas do trato digestivo, principalmente varizes esofágicas, úlcera péptica e gastrites erosivas.

Essas nossas considerações correspondem às de Carvalho Neto (5) em que, analisando observações de pacientes de vários autores (12, 6, 15) e outros que usaram Ambilhar, 50% deles apresentavam a forma hepatoesplênica da esquistossomose. Tanto nessa casuística, quanto na nossa, não se pode afastar, entre os casos tidos como de forma

intestinal, a existência da fibrose de Symmers, ou de outras hêpatopatias — razão pela qual estudos mais detalhados tornam-se necessários para conclusões mais definitivas sobre a matéria, visando principalmente à seleção de casos a serem tratados pelo Ambilhar e à orientação a ser sugerida naqueles com contra-indicações, pelo menos aparentes ou eventuais.

Resta assinalar que o EEG, embora em nossas mãos tenha sido indicador quer da agravação de alterações pré-existentes, quer do seu aparecimento em casos normais após o início do tratamento, não parece dar grande segurança ao estabelecimento de normas para a seleção dos casos que deverão ou não receber o tratamento. Tais fatos, aliás, correspondem em suas linhas gerais aos observados por Baranski (2).

Resta informar que um grupo de mais de 100 pacientes infestados pelo *S. mansoni* já foi tratado em condições diferentes das demais, na área de Jacarepaguá, nos subúrbios do Rio de Janeiro, com a ministração do medicamento no domicílio, duas vezes ao dia, feita por auxiliares de educação sanitária.

Nesse grupo, constituído principalmente de jovens com formas praticamente assintomáticas da doença, não houve ainda o re-

AMBILHAR QUADRO III A

Grupo etário		Côr		Sexo	
10-15 anos	26-39 anos	Branços	Pardos	M	F
3	12	6	9	11	4

AMBILHAR — QUADRO III B

PERÍODO DE APARECIMENTO DOS EFEITOS COLATERAIS

A partir do 3.º dia do início do tratamento	A partir do 6.º dia	Com a última dose
12	2	1
Esquema B e D	Esquema A	Esquema D

gistro de quaisquer manifestações severas de intolerância.

No que toca aos dados de controle laboratorial ou complementar realizados nesses casos, ressalta notar que não houve anormalidades significativas, nem de ordem hematológica ou bioquímica (Quadro IV), eletrocardiográfica, radiológica ou histológica (punção-biópsia hepática), conforme dados parcialmente já publicados (1).

Sob o ponto de vista da eficiência terapêutica, os dados apresentados no Quadro

V-A são deveras animadores, pois, entre os 131 casos submetidos ao controle de cura, até o presente momento somente 12 apresentaram evidências de falha terapêutica — sendo que 81 deles foram submetidos a vários exames de fezes e mesmo à biópsia retal dentro de período superior a 120 dias. Registramos ainda a maior ocorrência de falhas entre crianças (Quadro V-B), no caso pouco significativa dado o pequeno número de casos tratados nesse grupo (Quadro V-B).

AMINONITROTIAZOL — QUADRO IV

PROVAS DE FUNÇÃO HEPÁTICA E TRANSAMINASE GLUTÂMICO-PIRÚVICA (VALORES ENCONTRADOS)

N.º de casos:	T. T. *		F. T. *		TSO ² Zn *		C. C. *		T. G. P. *	
	A **	D ***	A	D	A	D	A	D	A	D
Média encontrada	2,5 - 4,5	2,5 - 4,5	— +	— +	6/10	6/10	— +	— +	10-25u Fran- kel	10-25u Fran- kel

- * T. T. = Turvação do timol
 F. T. = Flocluação do timol
 TSO²Zn = Turvação do sulfato de zinco
 C. C. = Cefalina/colesterol
 T. G. P. = Transaminase glutâmico-pirúvica

- ** A = Antes do tratamento
 *** D = Depois do tratamento

AMBILHAR — QUADRO V A

CONTROLE DE CURA	120-130 dias	
	TOTAL	81 casos controlados
	NEGATIVOS (fezes + BR)	74
	POSITIVOS (fezes + BR)	7
	80-120 dias	
	TOTAL	50 casos controlados
	NEGATIVOS (fezes + BR)	45
	POSITIVOS (fezes + BR)	5
Total de casos controlados		131
Total de casos negativos		119
Total de casos positivos		12

AMBILHAR — QUADRO V B

<i>N.º de crianças tratadas (Até 12 anos)</i>	<i>Positivo pós-tratamento</i>	<i>Negativo</i>	<i>Sem controle</i>
10	5	2	3

II — HYCANTHONE

No que toca ao Hycanthone, um nôvo tioxantônico, aliás considerado um metabólito do Miracil D, experimentalmente similar em tolerância ao seu parente químico, porém superior ao mesmo em eficiência esquistossomicida, o número de casos tratados foi, como se vê pelo Quadro VI, de 17, com doses iniciais mais elevadas (5mg/kg/pêso) e posteriormente com 3mg/kg/ pêso, durante 5 dias. O Quadro VII

mostra o tempo e a incidência das manifestações de intolerância responsáveis pela suspensão do tratamento em 5 casos, com a dose maior e geralmente no 1.º dia de uso da droga.

É cedo ainda para avaliar-se o valor real dêsse medicamento, que, conforme o Quadro VIII, não deixa de ser promissor, pois dentre 7 casos controlados, que fazem parte do grupo que tolerou melhor o medicamento, houve 2 falhas — fato que indica a

HYCANTHONE (WIN — 24933-2) — QUADRO VI

<i>N.º casos</i>	<i>Dose diária</i>	<i>Duração</i>	<i>Suspensão o tratamento</i>
17	3-5 mg/Kg/Pêso	5 dias	5 casos (5mg/Kg/pêso) Dia-1 Dia

possibilidade de melhores resultados com o prolongamento da posologia ou outros recursos — mesmo porque, em nenhum deles,

principalmente crianças, ocorreram manifestações de significado clínico mais grave.

HYCANTHONE (WIN — 24933 — 2) QUADRO VII

<i>Manifestações de intolerância</i>	<i>N.º casos</i>	<i>%</i>
Astenia	5	29%
Nervosismo	2	11,7%
Cefaléa	5	29%
Tonteiras	7	41%
Dor abdominal	3	17%
Náuseas	7	41%
Vômitos	6	35%
Excitação psicomotora	1	5,8%
Nihil	5	29%

HYCANTHONE (WIN — 24933 — 2) — QUADRO VIII

CONTRÔLE COPROSCÓPICO PÓS-TRATAMENTO

<i>N.º de casos tratados</i>	<i>N.º de casos controlados</i>	<i>Negativas</i>		<i>Positivos 40-50 dias</i>
		<i>60-90 dias</i>	<i>— + 120</i>	
12 Suspensão o tratamento 5 casos	7	3	2	2

III — A 16 612

Quanto ao A 16 612, ensaiado em um total de 32 casos, utilizando diferentes esquemas, como se vê no Quadro IX, houve intolerância que obrigou a suspender o tratamento ou reduzir a sua posologia em 6 dos doentes. As manifestações menos severas estão enumeradas no Quadro X, mas o fato desanimador foi que com esta droga, entre 22 casos submetidos a contrôle de cura apresentaram-se já 11 falhas, 20 dias após o término do tratamento — número êsse que aumentou para 21, ao cabo de 60 dias do tratamento. (Quadro XI).

Êste composto, quimicamente o N-(3-cloro-4-metilfenil) N-(4-T'-amilfenoxi-hexame-

tileno) cloridato de piperazina, efetivamente comportou-se de maneira idêntica ao Lilly 38 647, que é o bis beta (4(3-cloro-4-metilfenil) piperazina, por nós ensaiado há 2 anos atrás (dados não publicados) igualmente sem resultados terapêuticos satisfatórios; os resultados obtidos com o A 16 162 confirmam os de Baranski & Silva (3).

COMENTÁRIOS E RESUMO

Os autores descrevem suas observações com o uso de 3 novos esquistossomicidas:

I — CIBA 32 644-Ba (aminonitrotiazol, comercialmente conhecido como Ambilhar). Foram usados 4 esquemas diferentes, em um total de 221 casos dos quais 21 eram

A 16612 — (Abbott) — QUADRO IX

<i>Esquema</i>	<i>N.º casos</i>	<i>Dose diária</i>	<i>Duração</i>	<i>Suspensão o tratamento</i>
A	17	50 mg/Kg	10 dias	1 (1.º dia)
B	2	50 mg/Kg	5 dias - 1.ª série Repouso de 5 dias + 5 dias - 2.ª série	
C	13	75 mg/Kg	5 dias - 1.ª série Repouso de 5 dias + 5 dias - 2.ª série	4 no 2.º dia 1 no 1.º dia da 2.ª série

da forma hepatoesplênica e os demais 200 da forma intestinal ou intestinohepática. As manifestações de intolerância foram de caráter benigno em 206 casos, predominando a cefaléia, náuseas, astenia, anorexia, nervosismo e tonteiras. Em 15 casos foram mais severas, representadas por convulsões em 2 casos e por manifestações mentais, principalmente do tipo excitação psico-motora e alucinações em 14 casos (um dos pacientes teve ao mesmo tempo alucinações, convulsões e hemorragia digestiva). Esta

última manifestação surgiu também em outro caso, também da forma hepatoesplênica. Sumarizando, o total de complicações severas, que foi de 7% para todo o grupo, reduziu-se a 2,54% no grupo da forma intestinohepática, atingindo mais de 50% nos casos da forma hepatoesplênica.

Por estas razões, e até novos esclarecimentos sobre a matéria, os autores consideram contraindicação, para o uso do Ambilhar, as seguintes condições:

A — 16612 (Abbott) — QUADRO X

<i>Manifestações de intolerância</i>	<i>N.º casos</i>	<i>%</i>
Tonteira	25	78 %
Cefaléia	11	34 %
Náusea	5	15 %
Vômitos	10	31 %
Artralgia	2	6,2 %
Insônia	3	9,3 %
Astenia	3	9,3 %
Epigastralgia	1	3,1 %
Cólicas	1	3,1 %
Perturbações visuais	2	6,2 %
Nihil	1	3,1 %

A — 16612 (Abbott) — QUADRO XI

CONTRÔLE DE CURA PARASITOLÓGICA PÓS-TRATAMENTO

<i>N.º casos controlados</i>	<i>POSITIVAÇÃO ULTERIOR AO TRATAMENTO</i>			
	<i>20 dias após o tratamento</i>		<i>60 dias após o tratamento</i>	
	<i>Fezes</i>	<i>BR</i>	<i>Fezes</i>	<i>BR</i>
22	11	11	10	10

1. Forma hepatoesplênica.
2. Evidências de hepatopatias de qualquer etiologia.
3. Preexistência de displasias neuropsíquicas (EEG, história progressa e outros testes especializados).
4. Alcoolismo crônico.
5. Condições carenciais, principalmente anêmicas e proteicas.
6. Indivíduo acima de 50 anos ou evidências de arteriosclerose cerebral.
7. Até novos conhecimentos, crianças de baixa idade, nas quais é comum o quadro de convulsões da infância.
8. Indivíduos com história presente ou progressa de hemorragias digestivas, mórmente por varizes esofágicas, úlcera péptica e gastrites erosivas.

Algumas dessas contra-indicações poderão ser obviadas por medidas corretivas previamente à terapêutica pelo Ambilhar e também pela utilização de medicação sintomática, visando contrabalançar os efeitos da droga ou desde o início do tratamento — ou logo após o surgimento de sinais precoces dessas complicações. Nesses casos, é inadmissível o tratamento sob outra forma

que o regime de hospitalização e vigilância adequada do doente, incluindo-se a ajuda de especialista em neurologia e psiquiatria.

No que toca ao efeito terapêutico foram considerados animadores os resultados, pois entre 131 casos controlados entre 80 e 180 dias após o tratamento, apenas 12 continuaram positivos geralmente após período de negatificação temporária. Embora o número de crianças tratadas tenha sido pequeno, parece que nesse grupo etário as negatificações foram menos frequentes (5 entre 7 casos controlados).

II — HYCANTHONE (WIN 24 933-2). Foram tratados com esta droga 17 casos, com posologia que variou de 3 a 5 mg por quilo de peso durante 5 dias. A tolerância com doses mais elevadas foi má, melhorando com a dose de 3mg/kg/peso. O número de casos controlados, ainda pequeno, revelou negatificação parasitológica em 5 entre os 7 casos controlados entre 40 e 120 dias após o tratamento.

II — A-16 612 (derivado de piperazina). Foram tratados 32 casos, todos da forma intestinohepática, com tolerância variável com a dose, mas sem evidências de cura mesmo com as doses mais elevadas, na faixa da tolerabilidade do medicamento.

S U M M A R Y

I. The authors describe the preliminary results of therapeutical trials carried out with CIBA 32 644-Ba (1—(5—nitro—2thiazolil) 2—imidazolidinone), a new compound, which has been shown effective in animal experiments against *Schistosoma haematobium* and *Schistosoma mansoni*.

221 patients found to be infected with *Schistosoma mansoni* (rectal biopsy and stool sedimentation) were submitted to the trials. From these, only 21 had splenomegaly while the 200 others were cases of the intestinal or intestinohepatic form of the disease. Four different schedules were used: A) Constituted of 30 patients who were given 20-25 mg/kg/daily for 10 days; B) constituted of 40 patients who received 30-40 mg/kg/daily for 7 days; C) constituted of 15 patients who were given 30-40 mg/kg/daily for 10 days; D) constituted of 106 patients who were given 30-40 mg/kg/daily for 5 days.

The tolerance to the drug was considered rather satisfactory, in spite of some side-effects (headache, nausea, anorexia, abdominal pain, vomiting and dizziness), which occurred in 40-78% of the cases. In 15 cases occurred mental symptoms and/or convulsion, represented by hallucination and mental excitement. Even so, only in one case these side-effects were more conspicuous so as to require specialized treatment.

Liver function tests, blood cells studies and urinalysis were carried out in most of the patients, before and after treatment and showed no significant changes. Spermatograms, carried out in some patients, before and after treatment, showed changes (decrease in number and in motility) in about half of the cases, but these returned to normal, later on. Needle biopsy of the liver failed to demonstrate evidence of hepatic damage in all six cases submitted to that study.

The effect of therapy on the clinical picture cannot yet lead to conclusions, because of the difficulties in the observations regarding this angle, but the

parasitological observations revealed that CIBA 32 644-Ba was more than 90% effective at least in suppressing oviposition, since all the patients submitted to follow-up between 80 and 180 days, in 131 patients, through stool examination (every 1 or 2 months) and at least one rectal biopsy, failed to eliminate viable *Schistosoma* eggs, during the period of observation. Only in a very small number of cases, rectal biopsy studies still showed dead eggs — a fact which deserves further investigation.

II — HYCANTHONE — It was given to 17 patients with from tolerance in higher doses (5 mg/kg/daily during 5 days) and acceptable tolerance with 3 mg/kg/daily during 5 days. Only 7 patients who completed treatment were submitted to control of cure for 40-120 days following treatment. 2 out of the seven patients continued to pass eggs 40-50 days after treatment.

III — A-16 612, a piperazine compound, was given to 32 patients. Tolerance was poor with higher doses, which, even so, were not curative.

BIBLIOGRAFIA

1. ARGENTO, C.A.; NEVES, P.F.; GALVAO, F. A. & RODRIGUES DA SILVA, J. — O composto CIBA 32 644-Ba (Aminonitrothiazol) no tratamento da Esquistossomose mansoni. *Fôlha Médica*, Rio, 5:7, 1965.
2. BARANSKI, M.C. — Comunicação pessoal, 1966.
3. BARANSKI, M.C. & SILVA, A.F. — Ineficácia do tratamento da esquistossomose mansônica pelo A 16 612 (n(3-cloro-4-metilfenil) — n'(4-t'-amilfenoxi-hexametileno) cloridrato de piperazina. Trabalho apresentado ao XVI Cong. Bras. de Hig., Curitiba, 1966.
4. BUEDING, E. & SCHILLER, E. — Mechanism of action of antischistosomal drugs. Abstracts of the International Pharmacological Congress, São Paulo, 1966.
5. CARVALHO NETO, Comunicação pessoal, 1966.
6. COUTINHO, A.; LIMA, C.A. & ALVES C. — A clinical trial of CIBA 32 644-Ba. *Therapeutique Nouvelle de la bilharziose et de l'amebiase*. *Acta Tropica*, supplementum 9: 8-22, 1965.
7. FAIGLE, J. W. & KEBERLE, H. — The metabolic fate of CIBA 32 644-Ba. *Therapeutique Nouvelle de la bilharziose et de l'amebiase*. *Acta Tropica*, supplementum 9: 8-22, 1965.
8. LAMBERT, C. R. & CRUZ FERREIRA, F. S. — Resultats du premier essai thérapeutique de la bilharziose vésicale par le CIBA 32 644-Ba. *Bull. World Health. Org.*, 32: 73, 1965.
9. LAMBERT, C.R. — Chemotherapy of Experimental *Schistosoma mansoni* Infections with a Nitrothiazole Derivate, CIBA 32 644-Ba. *Ann. Trop. Med. and Parasitology*, 58: 292, 1964.
10. LAMBERT, C.R., SINARI, U.S.P. & TRIPOD, J. — Action of CIBA 32 644Ba on Spermatogenesis in Laboratory Animals. *Acta Tropica*, 22: 115,.... 1965.
11. PETERS, W. — Comunicação pessoal, 1966.
12. PRATA, A.; MACHADO, R. & MACEDO, V. — Treatment of Schistosomiasis mansoni with a new nitrothiazole derivate CIBA 32 644-Ba. *Acta Tropica*, supplementum 9: 180-87, 1965.
13. PRATES, M. D. & FRANCO, A.L.T. — Action de CIBA 32 644-Ba sur la spermatogénese. *Etude préliminaire*. *Acta Tropica*, supplementum 9: 287-88, 1965
14. RODRIGUES DA SILVA, J. — CIBA 32 644-Ba and Spermatogenesis in Man. Preliminary Results. *Acta Tropica* supplementum 9: 283-286, 1965.
15. RODRIGUES DA SILVA, J. — A clinical trial of CIBA 32 644-Ba in Schistosomiasis mansoni. *Acta Tropica*, supplementum 9: 177-179, 1965.
16. ROSI, D.; PERUZZOTTI, G.; DENNIS, E. W.; BERBERLIAN, D.A.; FREELE, H. & ARCHER S. — A New, Active Metabolite of "Miracil D". *Nature*, 208: 1005-1006, 1965.
17. SADUN, E.H., BRUCE, J.I.; MOOSE, J. W. & MCMULLEN, D. B. — The Prophylactic and Curative Activity of a Nitrothiazole Derivate, 1-5-nitro-2-oxo-tetra-hydro-imidazole, in Rhesus Monkeys Experimentally Infected with *S. mansoni* and in Mice Infected with *S. japonicum*. Apresentado no Simpósio de Lisboa, junho, 1965.

18. STRIEBEL, H. P. & KRADOLFER, F. — Mode of action of CIBA 32 644-Ba in Experimental Schistosomiasis. *Acta Tropica*, supplementum 9: 54-58, 1965.
19. WILHELM, M. & SCHMIDT, P. — Eine neue gegen Bilharziose und Amoebiose wirksame Verbindung. *Experimentia*, 20: 452, 1964.

Agradecimentos: Os autores expressam agradecimentos à CIBA, ABBOTT, WINTHROP e SIDNEY ROSS, pelo fornecimento dos produtos para as experiências aqui relatadas e ainda aos colegas dos laboratórios de bioquímica, hematologia, parasitologia e patologia, pela colaboração prestada na realização de vários exames necessários ao bom êxito das observações empreendidas neste trabalho.

PRÊMIO GERHARD DOMAGK — Por ocasião do III Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical realizado em Salvador-Bahia, de 31 de janeiro a 4 de fevereiro do corrente ano, em reunião presidida pelo Prof. J. Rodrigues da Silva, foi feita a entrega do prêmio Gerhard Domagk conferido pela "A Química Bayer" aos autores do melhor trabalho concorrente em 1967.

Foi contemplado o trabalho "**Biópsia peroral do intestino delgado em 150 casos de diferentes enteroparasitoses**" de autoria dos Drs. Norton de Figueiredo, Júlio Rubens e Heleno Tinoco de Carvalho.

O prêmio constituiu-se de uma medalha e diploma correspondente para cada um dos autores, além da quantia de NCr\$ 1.000,00 (hum mil cruzeiros novos) conferidos à equipe. Esse prêmio é concedido anualmente pela "A Química Bayer" por ocasião do Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.



NOVO REGULAMENTO DO PRÊMIO GERHARD DOMAGK

Art. 1º — O prêmio Gerhard Domagk é oferecido anualmente a partir de 1963, pela A CHIMICA "BAYER" S.A. em comemoração do centenário da fundação da **FARBENFABRIKEN BAYER AG.**, de Leverkusen, Alemanha, ao Autor ou Autôres do melhor trabalho sobre temas de medicina tropical (Doenças Infecciosas e Parasitárias, de Nutrição, Fisiologia e Higiene Tropicais), uma vez que o mesmo satisfaça às exigências deste Regulamento.

Art. 2º — Concorrerão ao referido prêmio todos os trabalhos publicados na **REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE**

MEDICINA TROPICAL durante o ano anterior.

Art. 3º — O prêmio constará de uma importância em dinheiro, estipulada anualmente, e de uma medalha com o respectivo diploma assinado pelo Presidente e Secretário Geral da Sociedade. No caso de trabalho de colaboração, o prêmio em dinheiro será conferido à equipe, porém cada um dos co-autores receberá uma medalha e um diploma, que mencionará ser o prêmio pertencente à equipe.

Art. 4º — Serão membros da Comissão Julgadora o Presidente da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, que a presidirá, e os integrantes do Conselho Consultivo da **REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL**.

Art. 5º — Cada membro da Comissão Julgadora indicará os 5 melhores trabalhos publicados durante o ano, sendo premiado aquele que obtiver maior número de votos. Caberá ao Presidente da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical a decisão final em caso de empate.

Art. 6º — A Comissão Julgadora deverá emitir seu parecer até a data do início do Congresso anual da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, quando o prêmio será entregue em sessão solene.

Art. 7 — Não caberá qualquer recurso ao parecer da Comissão Julgadora.

Art. 8º — O Presidente da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical será árbitro supremo para decidir as dúvidas surgidas na interpretação deste Regulamento ou resolver qualquer dificuldade em sua execução.