

QUANTIFICAÇÃO DOS EFEITOS COLATERAIS APÓS O USO DE HYCANTHONE INTRAMUSCULAR EM PACIENTES COM ESQUISTOSSOMOSE MANSONI CRÔNICA*

João Carlos Pinto Dias

Foi avaliado o emprego de metanosulfonato de hycanthone em dose única via intramuscular em pacientes esquistossomóticos crônicos, nas condições de ambulatório da Seção de Parasitoses da Prefeitura Municipal de Belo Horizonte. Estudaram-se 790 pacientes submetidos ao tratamento com 2,5 mg/k peso corporal, quantificando-se as reações colaterais referidas em função da forma clínica da esquistossomose, ao sexo e à idade dos pacientes, bem como em relação ao tempo de surgimento e à duração de cada reação. Os pacientes foram tratados após exame clínico e, em alguns casos, provas laboratoriais, sendo vetados ao tratamento ambulatorial cerca de 4% dos pacientes que buscaram o tratamento.

De modo geral esta rotina tem-se mostrado bastante simples e destituída de maiores riscos, com mais de 12.000 tratamentos realizados sem uma única reação grave evidenciada.

Dos 790 pacientes avaliados, 37,8% não referiram nenhuma reação colateral. Dentre as reações detectadas, as mais freqüentes foram as náuseas, os vômitos e as tonturas, geralmente surgindo no mesmo dia da injeção e com desaparecimento espontâneo nas 24 ou 48 horas subseqüentes. Relativamente às formas clínicas, não houve diferenças estatisticamente significativas entre o grupo hépato-esplênico e os demais, talvez por problemas de ordem amostral. Foi significativamente maior a freqüência de reações colaterais entre o sexo feminino, acima dos 15 anos de idade. Com relação aos grupos etários, verificou-se a ocorrência significativamente maior de vômitos entre os pacientes de 5 a 14 anos, contrastando com a predominância de tonturas e anorexia nas faixas superiores.

INTRODUÇÃO

Vários trabalhos com hycanthone em pacientes esquistossomóticos têm demonstrado a alta eficácia do produto e sua boa manuseabilidade por via parenteral, no Brasil e em outros países^{2, 3, 5, 9, 10, 11, 15}.

A preocupação com os efeitos colaterais e indesejáveis se justifica entre os Autores, face à crescente demanda de tratamento pelo hycanthone e mesmo às hipóteses de seu uso em Saúde Pública.

O presente estudo, realizado nas condições de rotina da Seção de Parasitoses da Prefeitura

Municipal de Belo Horizonte, objetivou avaliar a viabilidade do uso ambulatorial do hycanthone e estabelecer correlações entre os efeitos colaterais encontrados com sexo, idade e forma clínica dos pacientes.

MATERIAL E MÉTODOS

Seleção dos pacientes e casuísticas

Diante de diagnóstico parasitológico de esquistossomose mansoni, cada paciente de rotina é submetido a rigoroso exame clínico. Em caso de suspeita clínica pedem-se provas laboratoriais e avaliação cardiológica.

* Trabalho da Seção de Parasitoses da Secretaria de Saúde Pública da Prefeitura Municipal de Belo Horizonte (Chefe Dr. Naftale Katz).

Recebido para publicação em 12-5-1976

São vetados ao tratamento ambulatorial os pacientes com formas hepato-esplênicas graves e os que apresentem contra-indicações formais ao uso do hycanthone.

Dentre os paciente examinados e tratados com hycanthone no serviço de Parasitoses da Prefeitura Municipal de Belo Horizonte, de janeiro a agosto de 1972, foram analisados

1150 prontuários daqueles que primeiro retornaram após o tratamento para revisão de rotina, sendo que destes aproveitaram-se 790 prontuários com informações completas sobre sexo, idade, forma clínica, procedência e efeitos colaterais relatados. Os dados de sexo, idade e forma clínica são resumidos na Tabela I. Não houve interesse em discutir-se a cor dos pacientes.

Tabela I – Sexo, idade e forma clínica de 790 pacientes tratados ambulatorialmente com hycanthone em Belo Horizonte

Sexo	Forma*	Grupos de idades (anos)	0-4	5-14	15-24	25-44	45 e +	Sub totais	Totais
Masculino	HE		0	10	8	1	0	19	512
	HI		2	210	177	90	14	493	
Feminino	HE		0	6	2	5	1	14	278
	HI		1	70	98	86	9	264	
Sub-total	HE		0	16	10	6	1	33	
	HI		3	280	275	176	23	757	
T O T A I S			3	296	285	182	24		790

* HE = Hepatoesplânica

HI = Intestinal (ou hepatointestinal)

Procedência

Dos pacientes tratados, o local de nascimento (procedência remota) foi em 96,6% do Estado de Minas Gerais, especialmente Belo Horizonte (37,3%) e cidades vizinhas de Belo Horizonte (13,8%). De outros Estados principalmente o Espírito Santo (1,3%), Bahia e São Paulo (0,6%).

A procedência imediata (residência atual) revelou 81,9% de Belo Horizonte e 11,7% de cidades vizinhas a esta capital.

Tratamento

Todos os pacientes foram tratados no ambulatório com "Etrenol" (metano sulfonato de hycanthone) na dose única de 2,5 mg/kg via intramuscular (pequeno glúteo).

Revisão dos pacientes

Até julho de 1972 todos os pacientes tratados foram convidados a voltar a consulta entre 5 e 8 dias após o tratamento, para revisão. De rotina a anamnese foi semi-orientada, inquirendo-se inicialmente quais as reações notadas pelo paciente e em seguida, sempre indagados particularmente os seguintes itens: Anorexia – Náusea – Vômito – Dor abdominal – Cefaléia – Tonturas – Dor local – Astenia – Sonolência.

Tratamento estatístico

Tabulados os dados, procedeu-se ao estudo das associações entre atributos pelo teste de χ^2 .

Utilizou-se 95% para nível de confiança ($P \leq 0,05$).

RESULTADOS

Informações gerais

Dos 790 pacientes tratados, 298 não referiram nenhuma reação colateral após o tratamento (37,7%).

As reações mais expressivas numericamente foram as náuseas, ocorridas em 238 pacientes (30,1%). Seguiram-se os vômitos (24,8%), as tonturas (19,5%) e depois, em ordem, cefaleia, dor local, dor abdominal, anorexia, astenia e sonolência (Tabela II e III). Foi anotado somente um caso de manifestação dermatológica (erupção urticariforme).

A intensidade dessas reações foi leve ou moderada, geralmente de regressão espontânea. Não houve nenhum caso de reação grave que exigisse internação hospitalar.

Tempo de aparecimento e duração das reações colaterais

A grande maioria das reações surgiu nas primeiras 24 horas após o tratamento, em geral de desaparecimento rápido (mesmo dia). Algumas reações foram também relatadas no 2º e 3º dia, tendo sido rara a instalação de reações ou mesmo sua permanência além de 72 horas (Tabela II).

Tabela II – Reações colaterais referidas por 790 pacientes após o uso de hycantone em ambulatório.

Reação	Nº de pacientes	Dias após o tratamento						Total de Referências
		1º dia		2º dia		3º dia		
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Anorexia	44	44	72,9	12	20,3	4	6,8	59
Náusea	238	229	79,8	51	17,8	7	2,4	287
Vômito	186	184	80,4	41	17,9	4	1,7	229
Dor abdominal	84	78	68,4	29	25,4	7	6,1	114
Cefaleia	97	89	85,6	14	13,5	1	0,9	104
Tonturas	154	141	72,3	44	22,6	10	5,1	195
Dor local	96	93	59,6	39	25,0	24	15,4	156
Astenia	31	31	75,6	7	17,1	3	7,3	41
Sonolência	15	13	76,5	4	23,5	0	0,0	17
TOTAIS	790	901	75,0	241	20,0	60	4,9	1202

A análise destes dados, além de confirmar a predominância de reações no 1º dia e a sua rápida regressão nos dias seguintes, sugere que a reação mais duradoura é a "dor local", cuja ocorrência (persistência) no 3º dia é significativamente superior à média geral das reações neste dia. Por outro lado, parece indicar que a cefaleia é a reação mais fugaz do grupo, nesta casuística.

Reações colaterais e formas clínicas da esquistossomose

Dos 790 pacientes considerados, 33 encontravam-se na forma hepato-esplênica e 757 na intestinal (hepato-intestinal). Destes, a grande maioria (655) eram portadores de fígado não palpável (ou palpável somente após inspiração profunda) enquanto que 102 possuíam fígado palpável. A Tabela III especifica as correlações entre as reações colaterais e formas clínicas.

Tabela III — Formas clínicas da esquistossomose mansoni crônica e reações colaterais após o uso de hycantone em 790 pacientes em ambulatório.

Reação colateral	Forma HI		Forma HE		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Anorexia	41	5,4	3	9,1	44	5,6
Náusea	255	29,7	13	39,4	238	30,1
Vômito	189	25,0	7	21,2	196	24,8
Dor abdominal	78	10,3	6	18,2	84	10,6
Cefaléia	93	12,3	4	12,1	97	12,3
Tontura	149	19,7	5	15,2	154	19,5
Dor local	94	12,4	2	6,1	96	12,2
Astenia	29	3,8	2	6,1	31	3,9
Sonolência	15	2,0	0	0,0	15	2,0
Nenhuma reação	287	37,9	11	33,3	298	37,7
Total de pacientes	757	100,0	33	100,0	790	100,0

A primeira abordagem da Tabela III assinala que para esta casuística não há significativa diferença de total de pacientes com reações colaterais entre o grupo hepato-esplênico e o hepato-intestinal ($p < 0,05$).

Analisando particularmente cada reação, também não se encontram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos, nem mesmo no caso de "náuseas" e "dores abdominais", em que as diferenças dos percentuais são aparentemente maiores.

Deve-se assinalar que o desdobramento do grupo de 757 pacientes da forma hepato-intesti-

nal em pacientes com fígado palpável (102) e sem fígado palpável (655) não revelou diferenças estatisticamente significativas quanto a presença ou não de reações colaterais.

Reações colaterais e sexo dos pacientes

Este tópico pode ser melhor analisado após a verificação de que não há diferenças no tocante a reações colaterais entre os pacientes das duas formas clínicas desta casuística. A Tabela IV resume a correlação entre o sexo e o número de paciente que apresentaram reações colaterais.

Tabela IV — Presença de reações colaterais por sexo, em 790 pacientes tratados com hycanthone em ambulatório

Sexo	Nº de observados	Pacientes com reações	% de pacientes com reação
Masculino	512	294	57,4
Feminino	278	198	71,2
Total	790	492	62,8

O tratamento estatístico desta tabela mostra que maior número de pacientes do sexo feminino referiu a presença de reações colaterais que do sexo masculino. Não houve diferença entre os dois grupos no tocante ao tempo de instalação e permanência das reações colaterais, acompanhando-se as médias da Tabela II.

A distribuição das diferentes reações por sexo, para as primeiras 24 horas após o tratamento pode ser vista na Tabela V. Utilizaram-se somente os dados do 1º dia depois do tratamento porque representam a maioria absoluta das reações referidas.

Tabela V – Sexo e reações colaterais referidas por 790 pacientes medicados com hycanthone no 1º dia após tratamento em ambulatório

Sexo	Nº de pacientes	Reações colaterais referidas no 1º dia após tratamento									
		Anorexia	Náusea	Vômito	Dor Abdominal	Cefaléia	Tontura	Dor local	Astenia	Sonolência	Nenhuma reação
Masc.	512	21	123	108	46	43	65	53	19	9	218
Femin.	278	22	106	76	32	46	76	40	12	4	80
Totais	790	43	229	184	78	89	141	93	31	13	298

São significativas nesta tabela as diferenças entre os sexos quanto a anorexia, náusea, vômito, cefaléia e tontura, todas predominando no sexo feminino. O sintoma "dor local", aparentemente mais referido pelos homens, não apresentou diferenças estatisticamente significativas entre os sexos.

Reações colaterais e grupos etários

Para a análise deste aspecto subdividiram-se os pacientes em 5 grupos etários, sendo que o primeiro (abaixo de 5 anos) não apresentou possibilidades de análise por compor-se somente de 3 pacientes. A tabela VI resume os resultados.

Tabela VI – Reações colaterais e grupos etários de 790 pacientes tratados com hycanthone em ambulatório

Grupo Etário	Total de tratados	Nenhuma reação		Anorexia		Náusea		Vômitos		Dor Abdominal		Cefaléia		Tontura		Dor Local		Astenia		Sonolência	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
		5	3	2	66,6	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
5-14	296	118	39,9	7	2,4	73	24,7	98	33,1	32	10,8	32	10,8	40	13,5	28	9,4	12	4,1	6	2,0
15-24	285	114	40,0	19	6,7	92	32,3	61	21,4	25	8,8	37	13,0	68	23,9	39	13,7	10	3,5	3	1,1
25-44	182	66	30,8	17	9,3	66	36,3	36	19,8	23	12,6	26	14,3	40	22,0	25	13,7	8	4,4	4	2,2
45+	24	8	33,3	1	4,3	7	29,2	1	4,2	4	16,7	2	8,3	6	25,0	4	16,7	1	4,2	1	4,2
Total	790	298	37,7	44	5,6	238	30,1	186	24,8	84	10,6	97	12,3	154	19,5	96	12,2	31	3,9	15	1,9

Vômito: mais freqüente significativamente no grupo de 5-14 anos que nos demais. Não é significativa a aparentemente menor ocorrência entre os pacientes de mais de 45 anos em relação aos de 15-24 e 25-44. Especial importância neste estudo por tratar-se, efetivamente, do sintoma mais objetivo do grupo.

Tontura: reação significativamente menos freqüente entre os pacientes de 5-14 anos que nos grupos superiores.

Anorexia: comportamento idêntico ao de "tontura".

DISCUSSÃO:

As manifestações de intolerância ao hycan-thone, pelo homem, têm sido cuidadosamente investigadas em várias publicações, mormente em face aos casos já descritos de reações mais graves e mesmo fatais^{5, 6, 7, 9, 12, 13, 17}. O produto tem sido exaustivamente testado, em nosso meio, sendo a unanimidade dos Autores concordante quanto à eficácia do mesmo^{5, 8, 11, 14, 16}. A melhoria dos métodos de diagnóstico da esquistossomose mansoni humana, o crescimento das taxas de prevalência, a expansão geográfica da endemia, o pequeno número de opções terapêuticas até o momento e o aumento da demanda ao tratamento específico têm sido, dentre outras, razões importantes à progressiva ampliação do uso da droga^{3, 8, 11, 14, 15, 16}. Por outro lado, a ocorrência de reações de maior gravidade, devidas ou atribuídas ao hycan-thone são de conhecimento geral e se constituem no fator de maior resistência ao seu emprego na prática médica e nos trabalhos de Saúde Pública^{7, 13, 17}.

Os objetivos desta publicação foram essencialmente dois: (a) testar a viabilidade do tratamento ambulatorial da esquistossomose mansoni crônica, nas condições de trabalho da Seção de Parasitoses da Prefeitura Municipal de Belo Horizonte, quanto ao risco terapêutico e (b) estudar quantitativamente os efeitos colaterais desta droga em relação a alguns parâmetros dos pacientes tratados com o esquema proposto (2,5 mg/k 1M, dose única).

Sob o primeiro aspecto, a experiência parece estar demonstrando, ao longo de mais de 4 anos de funcionamento do Serviço, a relativa simplicidade e o aparentemente bom rendimento deste tipo de atendimento ambulatorial, bem como o seu pequeno risco em termos de reações colaterais graves. De fato, até outubro de 1974, com aproximadamente 12.000 pacientes tratados, não foi constatada nenhuma reação fatal

ou mesmo com gravidade que exigisse cuidados hospitalares. Ressalta o fato de que dentre os 790 pacientes aqui estudados, 37,7% não apresentaram nenhuma reação colateral, cifra também próxima à de outros trabalhos^{3, 8, 11}. Esta observação, aliada à pequena intensidade dos efeitos colaterais detectados, vem sendo um importante fator favorável à rotina da aplicação do hycan-thone na Seção de Parasitoses da Prefeitura Municipal de Belo Horizonte. À guisa de esclarecimentos, é oportuno mencionar-se que levantamento recente desta casuística demonstrou que o impedimento médico ao uso da droga oscilou em torno de 4% de todos os pacientes que buscaram tratamento específico no Posto, pelas razões mais comuns que impedem o uso de hycan-thone^{12, 15}.

Quanto às reações colaterais, sua ocorrência tem sido assinalada na literatura, geralmente os Autores concordando que sua intensidade tende a crescer com o aumento da dose empregada, especialmente acima de 3 mg/k^{3, 5, 11, 15}, com raras exceções, em que não foi notada esta correlação¹. Tal problema apresenta maiores implicações práticas em áreas de elevada endemicidade, como da Bahia, onde Prata¹⁵ tem observado que doses abaixo de 3mg/kg não atingem índices de cura maiores que 80%, especialmente entre pacientes mais jovens.

Do ponto de vista quantitativo, as reações colaterais mais expressivas são, nesta casuística, as náuseas, vômitos e tonturas, como aliás observado mais freqüentemente na literatura^{3, 5, 9, 11}. Estas reações foram de intensidade discreta, raramente moderadas ou severas no grupo estudado, geralmente ocorrendo no mesmo dia da injeção (Tabela II), fato este que parece estar relacionado com o tempo de metabolização da droga e ou sua ação sobre os esquistossomos e conseqüentemente liberação de substâncias estranhas. Isto apresenta importância para o estabelecimento de uma linha geral de conduta diante do paciente em que se vai aplicar o hycan-thone, ensejando mesmo a necessidade de ensaios de procedimentos preventivos que visem as referidas reações.

A correlação entre o surgimento de reações indesejáveis e a forma clínica da esquistossomose mansoni tem sido estudada em outros trabalhos, geralmente apontando-se reações mais freqüentes e mais intensas entre os pacientes da forma hípato-esplênica^{5, 6, 15}. Na presente avaliação não pode ser detectada tal correlação, possivelmente em função do número restrito de pacientes com a forma hípato-esplênica, e, talvez, por estarem estes pacientes em condi-

ções clínicas muito boas, não tendo sido tratados no ambulatório pacientes descompensados.

No tocante à maior prevalência de reações colaterais no sexo feminino (Tabelas IV e V), o fato merece os seguintes comentários: Primeiramente a constatação de que tal diferença deixou, na presente observação, de ter significação estatística para os grupos etários abaixo de 14 anos de idade, o que fez supor que a maior frequência de reações colaterais entre os pacientes acima desta idade possa ligar-se a fatores subjetivos ou mesmo humorais. Por outro lado, a evidência do fato, em si, deve merecer do clínico a devida atenção frente ao tratamento com o hycanphone, de pacientes do sexo feminino com mais de 15 anos de idade.

As observações pertinentes aos grupos etários considerados (Tabela VI) demonstraram basicamente que a faixa de 5 a 14 anos se comportou diferentemente das demais, pela ocorrência de vômitos significativamente maior. Diante da inexistência de outras diferenças

observadas, especialmente no tocante ao número de pacientes com "nenhuma reação", duas conjecturas se impõem: se, de um lado constituem os vômitos as reações colaterais mais objetivas dentre todas as referidas, pode-se inferir que parece significativa uma maior prevalência de reações mais subjetivas acima de 14 anos, fato que pode ter significação na prática clínica, como acentuado acima em relação ao sexo. Por sua vez, a maior ocorrência de vômitos entre os pacientes mais jovens merece destaque e atenção por parte do terapeuta, através de tentativas de cunho preventivo ou da precaução para pronta intervenção frente ao instalar de quadros eméticos mais graves. Neste sentido, na rotina da Seção de Parasitoses da Prefeitura Municipal de Belo Horizonte, cada paciente tratado recebe uma receita de Metoclopramida(*), injetável, para o caso do surgimento de vômitos. Está em andamento um ensaio em duplo cego desta droga como antiemético preventivo em pacientes de baixa idade tratados com hycanphone.

SUMMARY

At the routine conditions of the Section of Parasitosis of Belo Horizonte's City Hall, ambulatorial employment of hycanphone was evaluated concerning its viability and side effects in patients with chronic schistosomiasis mansoni. The patients received 2.5 mg/kg of hycanphone, after clinical examination and, when necessary, laboratory tests and cardiological avaluation. Ambulatorial treatment of patients with serious hepato-splenic forms and those with other counter-indication to the use of hycanphone was ruled out.

On these conditions, more than 12,000 patients were treated; no serious side reactions were observed from the inauguration of the Service up to 1974, July, which confirm the simplicity and the low risk of the scheme.

The side effects observed among 790 patients accompanied during 3 days after the treatment, were chiefly nausea (30.1%), vomiting (24.8%) and dizziness (19.5%), while 37.7% of the reported no side reactions. My and large the related reactions were limited to the first 24 hours after the treatment, generally regressing spontaneously. Their intensity was generally mild or moderate. Statistical tests did not demonstrate significant differences between the collateral reactions of hepato-splenic and hepato-intestinal forms of the disease, possibly because of the sample conditions. Female showed a greater number of side effects than the male, one above the age of 15 years. Considering the patient's age groups, vomiting was more frequent up to 15 years old, while dizziness and anorexia were predominant above this age.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Naftale Katz, pelas facilidades concedidas durante a realização deste trabalho.

Ao Prof. J. Neves, pela revisão e sugestões.

(*) "Plasil" (Laboratório Lepetit).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BRAGA FILHO, P. — Tratamento da Esquistossomose mansoni pelo Hycanthonne. Experiência de Brasília, DF. Relat. apresent. ao 1º Encontro Nacional sobre Esquistossomose (CASESQ), São Paulo, 4 a 6 de junho de 1973.
2. CLARKE, V. de V.; BLATR, D.M. & WEBWE, M.C. — Field trial of hycanthonne (Etrenol, Winthrop) in the treatment of urinary and intestinal bilharziasis. *Central African J. Med.* 15:1-6, 1969.
3. COUTINHO, A.D. & BARRETO, V.S. — Nossa experiência com o Hycanthonne no tratamento da Esquistossomose mansônica. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo* 13:57-70, 1971.
4. CUNHA, A.S. da; CARVALHO, D.G. de; CAMBRAIA, J.N. dos & CANÇADO, J.R. — Avaliação terapêutica do hycanthonne (derivado hidroximetílico do Miracil D) na Esquistossomose mansoni. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo* 13:131-136, 1971.
5. CUNHA, A.S. da; CARVALHO, D.G. de; CAMBRAIA, J.N. dos S. & CANÇADO, J.R. — Manifestações de intolerância ao Hycanthonne no tratamento da esquistossomose mansoni. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo* 13:213-222, 1971.
6. DIAS, J.C.P.; OLIVEIRA, L.R. de & JORGE, A. — Alterações Bioquímicas em pacientes esquistossomóticos tratados pelo "Etrenol. VIII Cong. Soc. Bras. Med. Trop., Belo Horizonte, 1972.
7. GANE, N.F.C. — Analysis of fatal and severe reactions associated with hycanthonne therapy for bilharzia. Abstract of Communications of the IX International Congress on Tropical Medicine and Malaria, Vol. II, p. 91, 1973.
8. HUGGINS, D.; CORREIA, J. U. & SOUZA, E.M. de — Ensaio clínico com o hycanthonne no tratamento da esquistossomose mansoni. *A Folha Médica* 67: 387-398, 1973.
9. FIGUEIREDO, J.F.M.; CARVALHO, E.A.; CARVALHO, J.S.; MACEDO, V.; GONÇALVES, H.J.D. & MONTENEGRO, M.A. — Tolerabilidade do hycanthonne e seus resultados preliminares quanto à sua eficácia no tratamento da esquistossomose mansoni. *Gaz. Méd. Bahia* 68:124-131, 1968.
10. KATZ, N.; PELLEGRINO, J.; FERREIRA, M.T.; OLIVEIRA, C.A. & DIAS, C.B. — Preliminary clinical trials with hycanthonne, a new antischistosomal agent. *Am. J. Trop. Med. & Hyg.* 17:743-746, 1968.
11. KATZ, N.; PELLEGRINO, J. & OLIVEIRA, C.A. de — Further clinical trials with hycanthonne, a new antischistosomal agent. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 18: 924-929, 1969.
12. MEIRA, J.A.; SHIROMA, M. & BASSOI, O.N. — Tratamento da Esquistossomose Mansônica com Hycanthonne. An. I Encontro Nacional sobre Esquistossomose (CASESQ) São Paulo: 175-194, 1973.
13. MARINHO, R.P.; GODOY, P.; RAGO, P. & NEVES, J. — Hepatopatia Pós Tratamento da Esquistossomose Mansoni pelo Hycanthonne — III Registro de um novo caso de atrofia amarela aguda. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo* 16:354-361, novembro-dezembro, 1974.
14. OLIVEIRA, C.A.; CHAMONE, D.A.F.; LEMOS, M.S.; MELO, J.R.C.; ZEITUNE, J.M.R.; COSTA, W.O.P. & CANGUSSU, W.A. — Ensaio terapêuticos com o hycanthonne, administrado por via intramuscular, na esquistossomose mansoni humana. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo* 11:130-139, 1969.
15. PRATA, A. — Esquistossomose e Hycanthonne. An. I Encontro Nacional sobre Esquistossomose (CASESQ), São Paulo: 119-123, 1973.
16. SILVA, L.C. da; CHAMONE, D.A.F.; SETTE, JR., H.; LIMA, F.A. & PONTES, J.F. — Tratamento da Esquistossomose Mansônica pelo Hycanthonne. An. I Encontro Nacional sobre Esquistossomose (CASESQ), São Paulo: 143-148, 1973.
17. WHO — Report of a WHO consultant group on the comparative evaluations of new schistosomicidal drugs from use in treatment comparings. Geneva 26-29, june, 1972.