

# ENSAIO CLÍNICO COM O HYCANTHONE NO TRATAMENTO DA ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA \*

Donald Huggins \*\*, José Ulisses Correia \*\*\* e Eva Miranda de Sousa \*\*\*\*

*Os AA. trataram 46 pacientes esquistossomóticos (40 com a forma hepato-intestinal e seis com a forma hepatoesplênica compensada) na Clínica de Doenças Infecciosas e Parasitárias da F.M.U.F.Pe. com o Hycanthone na dose única de 2,5 mg por Kg. de peso e administrado por via intramuscular.*

*O diagnóstico da helmintíase foi realizado através da técnica de Hoffman, Pons e Janer com sedimentação em água durante 24 horas e o controle de cura parasitológica foi também efetuado com o mesmo método em número de nove exames durante um período de um a seis meses.*

*A tolerância foi considerada boa, apesar de um paciente ter desenvolvido subicterícia, e o índice de cura parasitológica obtido foi de 95,65% (44 doentes).*

*Concluem os AA. que o Hycanthone é, no momento, a substância de escolha para o tratamento da bilharziose.*

## INTRODUÇÃO

A esquistossomose mansoni é uma das mais antigas parasitoses que se conhece, afetando cerca de 200.000.000 de pessoas em várias partes do globo e aproximadamente 8.000.000 de indivíduos no Brasil, segundo recentes dados fornecidos pelo I.N.E.Ru. (1968).

Com o advento do Hycanthone (derivado hidroximetílico do lucanthone - Miracil D), substância obtida através da atividade biológica de um fungo — *Aspergillus sclerotiorum*, no Instituto de Pesquisas Sterling-Winthrop em Rensselaer, New York (21, 22), a terapêutica desta helmintíase tornou-se *altamente efetiva* e, graças à sua boa tolerância, é passível de vir a ser indicado para o tratamento em massa.

Ao contrário do Miracil D, o Hycanthone é eficaz quando administrado por via parenteral, sendo uma única dose por esta via mais ativa do que um esquema de cinco dias de tratamento, quando empregada a via digestiva (3).

A presente investigação mostra nossos resultados conseguidos até o momento com esta nova droga na Clínica de Doenças Infecciosas e Parasitárias da F.M.U.F.Pe.

## MATERIAL E MÉTODOS

O nosso material consta de 46 pacientes de ambos os sexos (23 femininos e 23 masculinos), portadores de esquistossomose mansônica em atividade, dos quais 40 foram medicados no Ambulatório e os seis restantes em regime de internamento hospitalar na referida Clínica, durante o período de setembro de 1970 a junho de 1972.

\* Clínica de Doenças Infecciosas e Parasitárias da F.M.U.F.Pe.

\*\* Prof. Adjunto.

\*\*\* Prof. Assistente e Chefe da Seção de Bioquímica.

\*\*\*\* Prof. Assistente.

Do ponto de vista clínico e laboratorial, os nossos enfermos foram submetidos a uma rigorosa seleção a fim de receberem o tratamento.

A idade variou entre dez anos (dois pacientes) a 41 anos (um doente); o peso oscilou entre 27 a 75 Kg (dois casos respectivamente) e houve predomínio da cor parda em nossa casuística. Quanto ao estágio clínico da mansoníase, verificamos que 40 doentes (86,95%) apresentavam a forma hepatintestinal (HI) e os seis restantes (13,04%) a forma hepatesplênica (HE) compensada. Afastamos sistematicamente as formas toxêmica e a cardiopulmonar hipertensiva, apesar de alguns AA. recomendarem atualmente o seu tratamento.

O diagnóstico da atividade da parasitose foi obtido pelo encontro de ovos viáveis nas fezes, através do método de Hoffman, Pons e Janer com sedimentação espontânea em água durante 24 horas e em poucos casos (20 doentes) pela biópsia retal associada. Efetuamos ainda os seguintes exames laboratoriais, para detectarmos possíveis contra-indicações (definitivas ou temporárias) ao tratamento específico: hemograma, VSH, contagem das plaquetas, sumário de urina, dosagens de uréia, glicose, creatinina, bilirrubinas, colesterol total e ésteres, mucoproteína (em mg/100 ml de tirosina), atividade enzimática da protrombina, fosfatase alcalina, e transaminase, provas de labilidade plasmática (floculação e turvação do timol e Kunkel) e E.C.G.

O controle de cura parasitológica foi realizado pela mesma técnica qualitativa (Hoffman, Pons e Janer) em número de nove exames entre o 30º e 180º dias após o tratamento (um exame parasitológico das fezes por mês entre o 30º e 90º dias e dois exames mensais a partir do 120º dia).

Para avaliarmos os efeitos tóxicos da droga, repetíamos os exames laboratoriais já citados no 3º, 30º e 180º dias após o encerramento da terapêutica.

O Hycanthon é apresentado sob a forma de um sal cristalino, liofilizado, contendo um frasco ampôla 200 mg da substância base e foi administrado na região glútea externa ("Gluteus minimus") com agulha de calibre 30 x 8 e na dose única de 2,5 mg/Kg de peso. Utilizamos o sal metanossulfonato e no momento da apli-

cação dissolvíamos o conteúdo de um frasco em 2 ml de água bidistilada. A dose mínima empregada foi de 67,5 mg (um doente) e a máxima de 187,5 mg (dois pacientes).

## RESULTADOS

Dos 46 pacientes tratados, 43, ou seja, 93,47%, realizaram os nove exames parasitológicos das fezes de acordo com o critério de cura programado e apenas um doente continuou eliminando ovos viáveis de *Schistosoma mansoni*. Dos três enfermos restantes, dois efetuaram somente três controles de cura parasitológica (um doente entre o 30º e 90º dia e o outro entre o 120º e 180º dia após a terapêutica, sendo que este último ainda continuou expulsando ovos viáveis de *Schistosoma mansoni*) e um doente realizou quatro exames parasitológicos das fezes no prazo compreendido entre o 90º e 180º dias após o tratamento, tendo obtido cura parasitológica.

Constatamos portanto em 44 pacientes (95,65%) cura parasitológica bem como nítida melhora da sintomatologia apresentada por todos antes da medicação esquistossomicida (cólicas abdominais, diarréia e/ou disenteria, náuseas, vômitos, metecrismo etc.) e observamos igualmente aumento do peso corporal ao fim do sexto mês de "follow-up".

Efeitos colaterais foram relatados por 29 pacientes ou 63% dos casos (Quadro I) de intensidade leve ou moderada, não sendo preciso interromper ou suspender o tratamento porém em raros casos empregamos medicação coadjuvante: metoclopramida (Plasil), para aliviar os sintomas digestivos (vômitos).

Dentre os 29 enfermos que apresentaram manifestações colaterais, três eram portadores da forma HE. Os principais para-efeitos observados foram:

QUADRO I  
Paraefeitos

Tipo	N.º casos
Tonturas .....	17
Dor no local da injeção .....	16
Náuseas e vômitos .....	9
Cólicas abdominais .....	4
Anorexia e astenia .....	1

Alterações laboratoriais — Constatamos em nossos doentes as seguintes alterações:

1. Hemograma — Em seis pacientes (dois com a forma HE e quatro com a forma HI) verificamos eosinofilia pós-tratamento, variável em torno de 14% e 59%, conforme se observa no quadro abaixo:

#### QUADRO II

Taxa de eosinófilos após tratamento com Hycanthon

Casos e formas clínicas	Eosinófilos antes	Eosinófilos 3º dia após tratamento
Nº 02 (HI) . . . . .	1%	14%
Nº 16 (HE) . . . . .	7%	59%
Nº 25 (HI) . . . . .	19%	29%
Nº 31 (HI) . . . . .	4%	14%
Nº 33 (HI) . . . . .	6%	18%
Nº 34 (HE) . . . . .	15%	32%

Os demais elementos figurados do sangue periférico, assim como a V.S.H. não sofreram modificações com a terapêutica.

#### 2. Testes de Função Hepática:

a) Bilirrubina — Tivemos oportunidade de observar aumento da bilirrubina em apenas um doente (2% dos casos). Tratava-se de uma criança do sexo feminino, com 12 anos, portadora da forma HI e que recebeu a dose de 95 mg e no dia do tratamento referiu tonturas e vômitos. A taxa de bilirrubina antes do tratamento era de 0,50 mg/100 ml para a bilirrubina total e 0,20 mg/100 ml para a bilirrubina conjugada e no 3º dia após a medicação as cifras elevaram-se para 2,75 mg/100 ml e 1,75 mg/100 ml respectivamente para a bilirrubina total e conjugada. Repetido o exame seis dias após, houve normalização da taxa de bilirrubina total para 0,40 mg/100 ml.

Convém salientar que não encontramos alterações concomitantes nas outras provas de função hepática.

b) Transaminases — Verificamos elevação da atividade enzimática das transaminases em um paciente de 22 anos, portador da forma HI da parasitose e que recebeu a dose de 107,5 mg. Durante a administração do Hycanthon não registramos efeitos colaterais e os exames laboratoriais foram normais no 3º e 30º dia após o tratamento. Entretanto, no controle tardio (180º dia) observamos elevação nas taxas das transaminases em torno de 190 ud K para TGO e 200 para TGP, sem contudo haver correlação sintomatológica ou modificações nos outros testes de função hepática.

Com relação aos outros exames laboratoriais, tais como uréia, glicose, creatinina, colesterol total e esteres, protrombina, mucoproteína, fosfatase alcalina, provas de labilidade plasmática e sumário de urina, não constatamos nenhuma anormalidade.

#### COMENTÁRIOS

Em trabalho inicial, Argento e cols. (2) trataram 17 pacientes com a droga em tela, utilizando as doses de 3 a 5 mg/Kg de peso (via oral) durante cinco dias consecutivos. A tolerância foi má com doses maiores de 3 mg/Kg de peso e apesar do número reduzido de casos controlados — sete, (em relação a 12 doentes que encerraram o tratamento) observaram cura parasitológica em cinco (71,4%) com "follow-up" entre 40 e 120 dias após o tratamento. As manifestações colaterais mais freqüentes foram tonturas e náuseas em sete doentes (41%), vômitos em seis (35%), astenia e cefaléia em cinco doentes (29%).

Na mesma época, Katz e cols. (11) medicaram 52 enfermos com doses de 2 e 3 mg/Kg de peso duas vezes ao dia e durante cinco dias seguidos (via bucal). Os sintomas colaterais mais comuns foram náuseas, vômitos, anorexia, tonturas, cefaléia e as percentagens de cura parasitológica encontrada variaram entre 83,3% a 80%.

Em ensaio posterior, Katz e cols. (12) medicaram 203 doentes empregando a via oral ou IM e verificaram que o esquema terapêutico mais promissor foi com dose única por via IM, variável de 2 a 3 mg/Kg de peso, com o qual obtiveram cura

parasitológica acima de 90% e sem efeitos colaterais apreciáveis.

De uma maneira geral, as manifestações colaterais mais freqüentes foram anorexia, náuseas, vômitos, dor abdominal, cefaléia, mialgias e perda de peso.

Encontraram também em alguns pacientes, alterações dos níveis séricos das transaminases e no E.C.G.

Recentemente, Katz (13) medicou 28 pacientes com período de infestação esquistossomótica conhecido, com dose única de 2,5 mg/Kg de peso por via IM e divididos em dois grupos.

O primeiro grupo era composto de 15 enfermos, e que foram tratados durante o 2º e 8º meses após o contágio e o segundo grupo constituído por 13 pacientes, foram medicados no 11º e 13º meses após o contágio. Os resultados obtidos pelo método de Kato, executado quatro meses após, mostraram cura parasitológica em apenas seis pacientes (43%) no primeiro grupo (período de infestação recente) e em 11 enfermos (84,7%) do segundo grupo (período de infestação de um ano).

Figueiredo e cols. (8) demonstraram em pesquisa preliminar que o Hycanthoné é uma droga altamente eficaz na terapêutica da esquistossomose mansônica e a tolerância foi considerada boa na maioria dos esquemas empregados. Bradicardia sinusal foi encontro freqüente, porém de caráter reversível e elevação dos níveis das transaminases foi igualmente observado, bem como icterícia em um doente.

Figueiredo e Prata (9) trataram 108 enfermos portadores de esquistossomose mansônica, forma HI, utilizando vários esquemas posológicos, e encontraram índices de cura parasitológica superior a 80%.

Estudando as alterações eletrocardiográficas em 12 doentes esquistossomóticos (Forma HI) medicados com Hycanthoné, Salgado e cols. (23) verificaram em 50% dos casos, modificações da onda T e do segmento ST, porém de pequena intensidade e de rápida regressão.

Usando o Hycanthoné por via intramuscular (IM) em 56 pacientes, Oliveira e cols. (18) evidenciaram cura parasitológica em 98% de 50 casos controlados. Anorexia, náuseas, vômitos e dor no local da injeção, foram as manifestações colaterais mais freqüentes.

Tratando 13 casos com a forma aguda da bilharziose com o Hycanthoné, Oliveira

e cols. (19) obtiveram cura parasitológica em apenas 25% de oito enfermos tratados com dose única de 2,0 a 3,4 mg/Kg de peso corporal e 80% no grupo de cinco pacientes medicados com duas doses da substância (2,4 a 3,4 mg/Kg de peso) administradas com intervalo de uma semana. Admitiram que o Hycanthoné administrado em duas doses com intervalo de sete dias, "abre novas perspectivas para a cura parasitológica dos casos agudos da helmintíase".

Marques e cols. (15, 16) ensaiaram o Hycanthoné por via oral em dois grupos de pacientes. Um, composto de 30 casos portadores da forma intestinal, recebeu a dose de 2,5 mg/Kg de peso corporal por dia, durante quatro dias consecutivos e um outro, constituído por 14 enfermos portadores da forma hepatoesplênica, tomou 3,0 mg/Kg de peso por dia durante dois dias seguidos. A cura parasitológica registrada em 28 casos bem controlados no primeiro grupo foi de 100% e as principais manifestações colaterais relatadas foram anorexia, náuseas, vômitos e diarreia. No segundo grupo obtiveram em 12 pacientes controlados também 100% de cura parasitológica e os efeitos colaterais verificados foram náuseas, vômitos e anorexia.

Huggins (10) também achou índices de cura parasitológica bastante elevados, quando empregou o Hycanthoné por via oral.

Em 109 enfermos esquistossomóticos medicados com Hycanthoné em três esquemas terapêuticos, Sandia & Aguirre (24) conseguiram 95,2% de cura parasitológica com o esquema I (3,0 mg/Kg de peso em dose única); 87,5% com o esquema II (3,0 mg/Kg de peso em duas doses alternadas) e 92,3% de cura parasitológica com o esquema III (3,0 mg/Kg de peso em três doses em dias alternados).

As principais manifestações colaterais observadas foram dores no local da injeção, náuseas, vômitos, tonturas, cólicas abdominais e cefaléia.

Almeida e cols. (1) em 45 pacientes esquistossomóticos (forma HI), medicados com Hycanthoné na dose única de 3,3 mg/Kg de peso e administrada por via IM, conseguiram 90% de cura parasitológica após três meses de controle (fezes e biópsia retal).

Os principais sintomas colaterais foram náuseas, vômitos e dor no local da inje-

ção. Em quatro doentes ocorreu discreto aumento das transaminases e em dois verificaram-se alterações eletrocardiográficas sugestivas de cardiotoxicidade.

Ron Pedrique & Sanz (20) empregaram o Hycanthon em 134 enfermos esquistossomóticos (forma HI) na dose única de 2,5 mg/Kg de peso e administrada por via intramuscular. Em 117 doentes controlados até o 3º mês através da biópsia retal, o índice de cura parasitológica atingiu 97,5% (114 casos). Os efeitos colaterais mais freqüentes foram dor no local da injeção (27%), tonturas (20%), cefaléia (12%), vômitos (10%) e em sete enfermos encontraram aumento das transaminases (cifras abaixo de 140 ud F).

Bina & Prata (4) aplicaram a substância na dose única de 2,5 mg/Kg de peso em 211 pacientes (196 com a forma HI e 15 com a forma HE) residentes em uma área rural com baixo índice de transmissão da parasitose e conseguiram eficácia terapêutica em 97,70% após "follow-up" de cinco meses utilizando o método de Kato. As reações de intolerância referidas pelos AA. foram náuseas, vômitos, anorexia, tonturas, cefaléia, dor no local da injeção, de intensidade leve a moderada e não ultrapassando 24 horas de duração.

Mendonça & cols. (17) relataram um caso de icterícia e um outro de morte após uso de Hycanthon na dose de 2,5 mg/Kg de peso por via IM em um total de 30 pacientes medicados. O índice de cura parasitológica registrado foi de 83% e tecem comentários a propósito da hepatotoxicidade do medicamento.

Coutinho & Barreto (5) verificaram aumento das transaminases em 40,4% dos doentes, sendo a elevação em 11,5% discreta, em 19,2% moderada e em 9,6% elevada. Estas alterações foram mais encontradas em pacientes portadores da forma HE da parasitose e que receberam tratamento por via oral. Icterícia foi observada em dois enfermos. Em um caso (forma HI) foi leve e regrediu em poucos dias e no outro portador da forma HE teve duração mais prolongada e associada a sinais graves de agressão hepática.

Dos 62 pacientes tratados, 44 tiveram tempo suficiente para controle de cura parasitológica (superior a quatro meses); desses, 42 doentes (95%) apresentaram negatificação em todos os exames parasitológicos das fezes e em 34 também pela bióp-

sia retal. Náuseas, anorexia e vômitos foram os paraefeitos mais comuns no esquema de tratamento por via oral.

Cunha e cols. (6, 7) trataram 120 pacientes divididos em dois grupos:

Grupo I — Constituído por 64 enfermos que receberam a droga por via IM nas doses de 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5 e 3,0 mg/Kg de peso em dose única.

Grupo II — Composto de 36 doentes que tomaram o medicamento por via oral nas doses semelhantes, porém durante cinco dias consecutivos.

Obtiveram, no grupo I, 75% de cura parasitológica com a dose de 1,5 a 3,0 mg/Kg de peso e no grupo II também com as doses de 1,5 a 3,0 mg/Kg de peso conseguiram 100% de cura parasitológica. A tolerância foi considerada boa no Grupo I, pois cerca de 53% dos enfermos não acusaram sintomatologia colateral, enquanto no Grupo II apenas 16% dos casos não referiram queixas. Os principais sintomas foram náuseas, vômitos, inapetência e pirose. Verificaram nítida relação entre a dose empregada e os efeitos tóxicos surgidos. Constataram ainda discreta elevação da atividade enzimática das transaminases após o tratamento, sobretudo com doses superiores a 2,0 mg/Kg de peso. Observaram um caso de hepatite tóxica em um adulto jovem, portador da forma HE compensada, que recebeu por via oral a dose de 2,0 mg/Kg de peso durante cinco dias seguidos. Imediatamente após o término do tratamento, referiu manifestações gerais intensas, tais como mal estar, vômitos, anorexia e prostração. As transaminases se elevaram para 940 e 660 respectivamente para a TGO e TGP e a bilirrubinemia foi discreta, em torno de 1,60 mg/100 ml.

Laurentys Medeiros e Nunes (14) relataram a ocorrência de icterícia em três pacientes, após terem sido medicados com Hycanthon. O primeiro evoluiu rapidamente para o quadro de necrose maciça do fígado, sendo também portadora de lupus eritematoso disseminado e que vinha sendo medicado com anti-malárico e glicocorticoide. Os outros dois restantes estavam tomando diazepam e anticoncepcional oral e apresentaram quadro de colestase intra-hepática com intensa icterícia.

Shiroma e cols. (25) trataram 78 pacientes com Hycanthon por via IM na dose de 3,0 mg/Kg de peso (dose única)

e verificaram comprometimento miocárdico em dois pacientes portadores da forma HE, ocorrendo o óbito em um deles em icterícia, 98 dias após o tratamento, apesar da nitida melhora da insuficiência cardíaca. A necrópsia revelou neste enfermo necroses focais no fígado. Observaram ainda icterícia passageira, sem elevação das transaminases em três outros doentes, dois dos quais com a forma HE e o outro com a forma HI da parasitose.

Efeitos colaterais imediatos foram dor no local da injeção, astenia, vômitos, anorexia, náuseas, cefaléia, dores abdominais, diarreia, prurido e febre.

Concluem alertando os estudiosos no assunto para a hepato e miocardiotoxicidade do Hycanthon, especialmente na forma HE da helmintíase quando tratada com dose de 3,0 mg/Kg de peso.

Evidentemente que o Hycanthon veio enriquecer o arsenal terapêutico das helmintíases, especialmente a esquistossomose mansônica. Com sua aplicação um gran-

de avanço foi conseguido no sentido de se encontrar a substância ideal para o tratamento da bilharziose. Muito embora tenha surgido relato de casos graves ou mesmo fatais, devemos levar em consideração que na maioria das vezes o seu emprego foi extemporâneo, pois ou havia associações mórbidas mais graves do que a helmintíase em si, ou administração de substâncias concomitantes ao Hycanthon e que são reconhecidamente pontenciadoras de seu efeito colateral, tais como os derivados fenotiazínicos, cloroquina, glicocorticóides, etc.

Em nossas mãos, a droga em tela não provocou sintomatologia colateral digna de nota, com exceção de um paciente que desenvolveu subicterícia de curta duração, sem apresentar outras modificações nas outras provas de função hepática e não necessitou de cuidados clínicos especiais.

Em suma, o Hycanthon representa na atualidade a substância de escolha para o tratamento da esquistossomose mansônica.

#### SUMMARY

*Clinical trials with Hycanthon were performed on forty-six patients with active Schistosomiasis mansoni (40 with hepatointestinal form and 6 with benign hepatosplenic involvement) hospitalized in Clinica of Tropical and Infectious Diseases of University of Pernambuco, Brazil. The drug was administered in a single intramuscular dose of 2,5 mg per Kg of body weight, and the tolerance was considered good despite of one patient who developed mild jaundice.*

*The parasitological cure rate obtained was 95,65% (44 patients), and the AA. concluded that the drug is highly effective against Schistosoma mansoni infection.*

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALMEIDA, F. M. R. et alii — O emprego do Hycanthon no tratamento da forma hepatintestinal da esquistossomose mansônica. Estudo clínico-laboratorial e eletrocardiográfico. Rev. Assoc. Méd. Bras. 16: 315-320, 1974.
2. ARGENTO, C. A. et alii — Novos esquistossomicidas. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 1: 37-48, 1967.
3. BERBERIAN, D. A. et alii — A comparison of oral and parenteral activity of Hycanthon and Lucanthon in experimental infections with Schistosoma mansoni. Amer. J. Trop. Med. Hyg. 16: 487-491, 1967.
4. BINA, J. C. & PRATA, A. — Hycanthon no tratamento da esquistossomose em uma área rural com baixo índice de transmissão da doença. Gaz. Med. Bahia, 70: 127-130, 1970.
5. COUTINHO, A. D. & BARRETO, V. S. — Nossa experiência com Hycanthon (Etrenol) na esquistossomose mansônica. Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo, 13: 57-70, 1971.

6. CUNHA, A. S. et alii. — Avaliação terapêutica do Hycanthono (derivado hidrometilico do Miracil D) na esquistossomose mansônica. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 13: 131-136, 1971.
7. — — Manifestações de intolerância ao Hycanthono no tratamento da esquistossomose mansônica. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 13: 213-222, 1971.
8. FIGUEIRÊDO, J. F. M. et alii — Tolerabilidade do Hycanthono e resultados preliminares quanto à sua eficácia no tratamento da esquistossomose mansoni. *Gaz. Med. Bahia*, 68: 124-131, 1968.
9. — & PRATA, A. — Eficácia do Hycanthono no tratamento da esquistossomose mansoni. *Gaz. Med. Bahia*, 69: 16-19, 1969.
10. HUGGINS, D. — Tratamento das parasitoses intestinais. *Hospital (Rio)*, 75: 1.789-1.806, 1969.
11. KATZ, N. et alii — Ensaio laboratorial e clínico com Hycanthono novo agente esquistossomicida. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 1: 219-230, 1967.
12. —, PELLEGRINO, J. & OLIVEIRA C. A. — Further clinical trials with Hycanthono, a new antischistosomal agent. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 18: 924-929, 1969.
13. — — Avaliação terapêutica do Hycanthono em pacientes com período de infecção esquistossomótica conhecido. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 5: 55-60, 1971.
14. LAURENTYS MEDEIROS, J. & NUNES, A. — Estudo de três casos de icterícia após tratamento da esquistossomose mansoni pelo Hycanthono. II Congresso Brasileiro de Hepatologia, Guarujá, 13 a 17 de outubro, 1971, São Paulo.
15. MARQUES, R. J. et alii — O Hycanthono no tratamento da forma intestinal da esquistossomose mansônica. XXI Congresso Brasileiro de Gastrenterologia, Recife, 20 a 26 de julho, 1969.
16. — — O Hycanthono na forma hepato-esplênica da esquistossomose mansônica. XXI Congresso Brasileiro de Gastrenterologia, Recife, 20 a 26 de julho, 1969.
17. MENDONÇA, J. S. et alii — Observação sobre o tratamento da esquistossomose mansônica por meio do Hycanthono, usado em dose única, por via intramuscular. *Rev. Med. IAMSPE*, 1: 131-133, 1970.
18. OLIVEIRA, C. A. et alii — Ensaios terapêuticos com Hycanthono, administrado por via intramuscular, na esquistossomose mansoni humana. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 11: 130-139, 1969.
19. — — et alii — Tratamento de casos agudos de esquistossomose mansoni com Hycanthono. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 13: 202-212, 1971.
20. RON PEDRIQUE, M. & SANZ, M. — Tratamento de la bilharziona con una sola dosis de Hycanthono. *G.E.N. (Caracas)*, 24: 379-386, 1970.
21. ROSSI, D. et alii — A new, active metabolite of 'Miracil D'. *Nature (London)*, 208: 1.005-1.006, 1965.
22. — — Hycanthono, a new active metabolite of Lucanthono. *J. Med. Chem.* 10: 867-876, 1967.
23. SALGADO, J. A. et alii — Alterações eletrocardiográficas observadas em pacientes com esquistossomose mansoni tratados com um derivado hidroximetilico do Miracil D (Hycanthono). *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 10: 312-315, 1968.
24. SANDIA, O. G. & AGUIRRE, G. H. — 109 casos de esquistossomose mansoni tratados com Hycanthono, 1, 2, e 3 doses por via intramuscular e sua avaliação coprológica durante 6 meses. *Rev. Bras. Malariol. D. Trop.*, 21: 571-582, 1969.
25. SHIROMA, M. et alii — Efeitos colaterais e toxicidade do Hycanthono no tratamento da esquistossomose mansoni. II Congresso Brasileiro de Hepatologia, Guarujá, 13 a 17 de outubro, São Paulo, 1971.