

OBSERVAÇÕES CLÍNICAS COM UM NÓVO ANTIHELMÍNTICO — TRICLOROFENOL PIPERAZINA (CI — 416) NO TRATAMENTO DA ANCILOSTOMÍASE. *

Donald Huggins **

O autor tratou 40 pacientes portadores de diversas helmintíases intestinais com um nóvo sal de piperazina — Bis (2, 4, 5 — Triclorofenol) piperazina na dose única de 50 mg/kg de pêso corporal em jejum ou duas horas após a refeição matinal. Obteve com uma série de tratamento cura parasitológica em 25 pacientes (62,5%) infectados por Ancilostomídeos e mais 6 (15%) com um segundo curso da medicação, totalizando 31 pacientes curados parasitológicamente (77,5% dos casos). A tolerância ao produto foi boa, com exceção de dois casos (5%) que referiram vômitos logo após a ingestão da substância. Três enfermos relataram expulsão de exemplares adultos mortos de Ascaris lumbricoides pelas fezes. Com o esquema terapêutico empregado, o autor observou pequena atividade da droga com respeito à infecção por Ascaris lumbricoides e nula sobre o Trichuris trichiura.

Conclui que o nóvo antihelmíntico é bastante ativo contra a infestação determinada pelos Ancilostomídeos.

INTRODUÇÃO

A ancilostomíase é uma helmintíase assás freqüente em nosso meio (4, 5, 9, 10, 15), bem como em outras regiões (3, 6, 7, 13), variando a sua incidência entre 31,5 por cento a 91 por cento. Por outro lado, a infecção causada por esta parasitose intestinal determina nos doentes graus variáveis de anemia — conforme a intensidade da parasitose, conduzindo os pacientes a uma acentuada prostração e indisposição para o trabalho, acarretando grandes prejuízos à nossa economia. Assim, compreende-se a busca incessante da indústria farmacêutica na obtenção de uma substância que promova a erradicação da parasitose em foco.

Short & Elslager (14) sintetizaram nos Laboratórios Parke-Davis (USA) um nóvo sal de piperazina, o Bis (2,4,5-Triclorofenol) Piperazina (CI-416), contendo 17,9 por cento de piperazina e 88,1 por cento de triclorofenol (fig. 1).

Este nóvo composto está constituído por dois anti-helmínticos com atividade sinérgica que ao dissociarem-se no trato digestivo, permitem atuar conjuntamente a sua porção fenólica e piperazínica. É uma substância cristalina, branca e ligeiramente solúvel em água. Suas propriedades são semelhantes às do hexilresorcinol (irrita as mucosas da bôca e do trato gastrintestinal sem provocar ulcerações e atua diretamente sobre os vermes, necrotizando

(*) Do Instituto de Medicina Tropical da F.M.U. Pernambuco, Brasil.

(**) Prof. Assistente e Chefe da Seção de Gastrenterologia. Trabalho apresentado no XXI Congresso Brasileiro de Gastroenterologia, Recife, 20 a 26 de julho de 1969.

Recebido para publicação em 16-10-69.

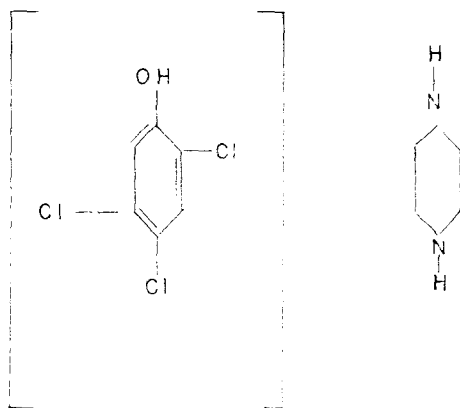


Fig. 1 — (2,4,5,-Triclorofenol) Piperazina

e paralisando-os), embora com um espectro de ação muito mais amplo. Os estudos sobre sua toxicidade aguda em animais revelaram que em camundongos a dose de 500 a 750 mg/kg de peso produziu depressão durante 30 minutos, com recuperação em uma hora e a dose de 1.000 mg/kg de peso determinou incoordenação e/ou depressão em cinco minutos, com duração de até 18 horas; em ratos a dose de 1.000 mg/kg de peso provocou depressão entre 15 a 60 minutos após a ingestão da droga, com normalização em duas horas, enquanto doses de 3.000 mg/kg de peso foram letais. Em relação à toxicidade crônica, os estudos mostraram que ratos albinos submetidos a dose diária de 300 a 700 mg/kg de peso durante seis semanas, apresentaram discreta perda de peso que se acentuou com a ingestão diária de 1.620 mg/kg de peso/dia. Não houve alterações no número de eritrócitos nem dos leucócitos, porém observou-se neutrofilia e linfopenia devido a complicações pulmonares nestes animais. Cães tratados com dose diária de 200 mg/kg de peso durante sete semanas, apresentaram na necropsia inflamação da mucosa entero-cólica (em um cão que apresentou diarreia) e vacuolização hidrópica dos hepatócitos na periferia dos lóbulos hepáticos, porém reversível. As experiências realizadas em 34 voluntários humanos do sexo masculino e adultos que tomaram a dose diária de 3,0 g pelo prazo de quatro dias demonstrou freqüentemente alterações na consistên-

cia das fezes e dor abdominal (11). Os trabalhos experimentais conduzidos por Thompson & col. (16) em animais mostraram a eficácia do novo composto antihelmíntico sobretudo nas infecções provocadas por *Nematospiroides dubis*, *Syphacia obvelata* e *Aspicularis tetraptera* em camundongos, sendo que contra o *Nematospiroides dubius* a droga foi duas a quatro vezes mais potente que o hexilresorcinol; em ratos, o *S. muris* foi mais susceptível que o *Nippostrongylus muris* e em cães a droga foi ativa contra *Ascaris* e *Ancylostomidae*, na dose única de 100 e 200 mg/kg de peso respectivamente e mais eficaz que o hexilresorcinol na infecção determinada pelo *Enterobius*.

MATERIAL E MÉTODOS

O nosso material consta de 44 pacientes tratados com o Triclorofenol piperazina(*) no Instituto de Medicina Tropical da F.M.U.F.Pe. Trinta e seis estavam matriculados nos ambulatórios e os oito restantes internados no referido Instituto. 21 pertenciam ao sexo masculino e 23 ao feminino; a idade variou entre 5 e 52 anos e o peso entre 14 e 63 kg. A posologia administrada foi de 50 mg/kg de peso corporal em dose única em jejum ou duas horas após a refeição matinal. A substância era fornecida em cápsulas gelatinosas contendo 100 e 250 mg da substância base e recomendava-se aos enfermos para não mastigarem, quebrarem ou abrirem as mesmas para evitarem irritação da mucosa

(*) RANESTOL. — Gentilmente cedido pelos Laboratórios Parke-Davis Ltda., Brasil.

oral. A ingestão de bebidas alcólicas durante o tratamento estava contra-indicada e a administração do medicamento em pacientes nefropatas está revestida de certa precaução. Com este esquema terapêutico a dose mínima usada foi de 900 mg (0,9 g) em um caso e a máxima de 3,0 g em sete pacientes (ver quadros).

O diagnóstico e o controle de cura foram efetuados pela pesquisa de ovos de helmintos nas fezes, através da técnica de Hoffmann. Pons e Janer com sedimentação espontânea em água durante 24 horas. Sete enfermos realizaram apenas um controle de cura (efetuado no 17.º, 21.º, 30.º, 31.º, 33.º, 50.º e 52.º dias após o tratamento); dez doentes efetuaram dois exames de controle (entre o 10.º e 45.º dia; 8.º e 44.º dia; 16.º e 62.º dia; 51.º e 66.º dia; 16.º e 5.º dia após a segunda série de tratamento; 30.º e 37.º dia; 19.º e 34.º dia; 15.º e 50.º dia; 15.º e 31.º dia; 12.º e 89.º dia após o tratamento); 14 pacientes praticaram três exames de controle (último exame no 5.º dia após a segunda dose; 17.º dia após a segunda dose; 21.º dia; 22.º dia; 25.º dia; 30.º dia; 35.º dia; 53.º dia; 57.º dia; e 63.º dia após o tratamento); sete casos realizaram um quarto exame de controle (15.º dia após a segunda dose; 16.º dia após a segunda dose; 24.º dia; 40.º dia após a segunda dose; 54.º dia; 64.º dia e 77.º dia após o tratamento) e dois doentes praticaram ainda um quinto exame (39.º dia após um segundo curso de tratamento e o outro no 47.º dia após a segunda série do tratamento (ver quadros).

RESULTADOS

Dos 44 pacientes submetidos ao tratamento com o Triclorofenol piperazina (CI-416) quatro não retornaram para o controle de cura, 40 enfermos foram controlados com um ou mais exames parasitológicos das fezes, obtendo-se cura laboratorial com uma série de tratamento em cerca de 25 casos — 62,5 por cento e com um segundo curso do tratamento em mais 6 doentes — 15%, totalizando cura parasitológica em 31 pacientes — 77,5 por cento (ver quadros). Insucesso terapêutico foi assinalado em 9 casos — 22,5 por cento; cinco casos após a primeira dose; três casos após uma segunda dose e em após um terceiro curso da medicação (ver quadros).

Manifestações colaterais foram verificadas em apenas dois pacientes (5 por cento) dos casos tratados e constou de vômitos abundantes logo após a administração da droga, eliminando-a completamente e um dos pacientes não quis ingerir novamente a substância. A eliminação de exemplares de *Ascaris lumbricoides* com as fezes foi referida por três enfermos (7,5 por cento), sendo que um caso eliminou numerosos exemplares adultos mortos.

COMENTÁRIOS E CONCLUSÕES

Wagner (17), tratando 52 pacientes portadores de helmintiasas na Etiópia com o Triclorofenol piperazina, obteve cura em 7 de 8 pacientes infectados por *Ancilostomídeos* usando uma dose média de 7,6 g e 20 entre 23 casos parasitados por *Ascaris lumbricoides* empregando uma dose média de 5,6 g. Verificou também bons resultados no tratamento da *estrongiloidiase* e *enterobiase*. Em relação ao *Trichuris trichiura* e *Hymenolepis nana* os resultados foram mínimos. Burnet & Wagner (1), tratando 73 enfermos africanos parasitados por diversos nematelmintos com cinco diferentes esquemas terapêuticos, verificaram maior eficácia da substância sobre a *ascariase* que em relação à *ancilostomíase*. Ensaio terapêuticos conduzidos por Wagner & Anderson, Jr. (18) na Nigéria com respeito a 158 doentes portadores de *ascariase*, *ancilostomíase* e *tricuríase*, empregando o triclorofenol piperazina em quatro esquemas posológicos, verificaram elevada redução dos ovos nas fezes com o esquema de 52 mg por kg de peso corporal em dose única durante dois dias consecutivos, respectivamente 89,7 por cento para *Ascaris lumbricoides*, 100 por cento para *Ancilostomídeos* e 84,6 por cento para *Trichuris trichiura*. Peña-Chavarría e col. (12), realizando uma investigação terapêutica com o triclorofenol piperazina em 40 pacientes hospitalizados e portadores de *Necator americanus*, *Ascaris lumbricoides* e *Trichuris trichiura*, usando doses de 50, 60 e 70 mg/kg de peso corporal em dose única e 50 mg/kg de peso corporal durante dois dias consecutivos, registraram boa ação anti-helmíntica da droga, mesmo na dose única de 50 mg/kg de peso corporal. A substância foi bem tolerada, apesar de provocar vômitos naqueles pacientes que tomaram doses de 70 mg/kg de peso e 50

mg/kg de pêso durante dois dias. Aconselharam a dose de 50 ou 60 mg/kg de pêso (dose única) para o tratamento de ascariase e ancilostomíase.

Waks (19) medicou 30 pacientes portadores de ancilostomíase com dois esquemas terapêuticos: a) dose única que variou de 40 a 60 mg/kg de pêso (14 casos) e b) dose total devida em dois dias seguidos variando de 60 a 80 mg/kg de pêso (16 casos). No grupo (a) onze pacientes (78,5 por cento) obtiveram cura parasitológica com uma série de tratamento; dois casos (14,28 por cento) necessitaram de uma segunda dose e o último de uma terceira dose para obter cura laboratorial; no grupo (b) sete doentes (43,7 por cento) ficaram curados com um único tratamento; cinco casos (31,25 por cento) realizaram um segundo tratamento com dose única 15 dias após a primeira e os quatro restantes (25 por cento), necessitaram de um terceiro tratamento 40 dias depois do primeiro. Os efeitos colaterais foram escassos, surgindo vômitos em um paciente e náuseas em dois. Entretanto, as pesquisas efetuadas por Grant & col. (8) na Jamaica, utilizando diversos anti-helmínticos em várias parasitoses intestinais, não confirmaram os resultados obtidos pelos demais autores com, respeito à eficácia do Triclorofenol piperazina. Observaram que a substância foi menos potente na ancilostomíase do que o hidroxinaftoato de befênio e do que o citrato de piperazina em relação à ascariase.

No Brasil, Camillo-Coura & col. (2), empregando o Triclorofenol piperazina em

pacientes portadores de ascariase, ancilostomíase e tricocefaliase, com diversos esquemas terapêuticos, concluíram que a substância é um eficaz anti-helmíntico sobretudo no que concerne ao tratamento da ascariase e ancilostomíase quando utilizada em doses de 2 a 3 g/dia durante quatro dias consecutivos e 50 a 80 mg/kg de pêso durante 3 a 4 dias. A tolerância ao produto foi considerada boa, não sendo necessária a interrupção do mesmo.

Os resultados obtidos na presente investigação mostraram ser o Triclorofenol piperazina bastante eficaz no tratamento da ancilostomíase, principalmente se usado na dose de 50 mg/kg de pêso durante dois dias consecutivos ou com intervalos de quatro a sete dias, pois com a repetição da dose, elevamos o percentual de cura de 62,5 por cento para 77,5 por cento. Acreditamos que prolongando-se a dose para três dias, a eficácia terapêutica será mais nítida, conforme experiência de outros autores. Em relação ao parasitismo determinado pelo *Ascaris lumbricoides*, a substância foi menos eficiente que outros sais de piperazina, tais como o hexahidrato de piperazina a 20 por cento, com o qual conseguimos 76 por cento de cura parasitológica com dose única de 0,5 ml/kg de pêso e o hexahidrato de piperazina associado ao tiloxipol, com o qual obtivemos cura parasitológica em 100 por cento dos casos empregando a dose de 1,0 ml/kg de pêso. Não observamos nenhum efeito terapêutico contra a infecção determinada pelo *Trichuris trichiura* e *Strongyloides stercoralis* nos

QUADRO 1

RESULTADO DO TRATAMENTO COM TRICLOROFENOL — PIPERAZINA (CI-416) NA DOSE ÚNICA DE 50 MG/KG DE PÊSO

N.º de casos tratados	Dose	Casos curados	Intolerância
40	50 mg/kg pêso (dose única)	1. ^a série — 25 casos (62,5%) 2. ^a série — 6 casos (15%) Total — 31 casos (77,5%)	Vômitos — 2 casos (5%)

QUADRO 2

RESULTADOS DO TRATAMENTO COM TRICLOROFEENOL — PIPERAZINA (CI-416) NA DOSE ÚNICA DE 50 MG/KG DE PESO

Casos	Dose total	Exame antes do tratamento	Exames de controle				
			1.º	2.º	3.º	4.º	5.º
1 — A.A.B.	3 g	ANC + Tt	Tt (9.º dia)	Tt + En (16.º dia)	Eh + Ec (23.º dia)	Tt (64.º dia)	X
2 — A.M.E.	15 g	ANC + Sm + Eh	0 (5.º dia)	Sm + Gl (12.º dia)	Sm + Eh (19.º dia)	0 (54.º dia)	X
3 — JMN	2,8 g	ANC + Al + Tt	ANC + Tt (8.º dia)	0* (7.º dia)	0* (43.º dia)	X	X
4 — MCD	3 g	ANC + Tt	Tt + En (6.º dia)	Tt (20.º dia)	Ib + En (43.º dia)		X
5 — MFS.	2,5 g	ANC	Tt (7.º dia)	Sm + ANC (14.º dia)	St st* (8.º dia)	St st* (15.º dia)	X
6 — MAV.	2 g	ANC	ANC (10.º dia)	ANC + En (17.º dia)	ANC. (25.º dia)	X	X
7 — AMF.	1,250 g	ANC.	ANC + Tt (8.º dia)	Tt* (6.º dia)	Sm + Gl* (18.º dia)	0* (40.º dia)	X
8 — LJPF.º	1 g	ANC + Sm + Ec	Al + Tt (10.º dia)	Sm + Tt (45.º dia)	X	X	X
9 — OGB.	3 g	ANC + Sm + Ec	ANC (5.º dia)	ANC* (4.º dia)	ANC** (11.º dia)	X	X
10 — JBS.	1,8 g	ANC + Al	Tt (8.º dia)	Tt (44.º dia)	X	X	X
11 — FMR.	2 g	ANC + Sm + Tt	Tt + Gl (16.º dia)	Tt (62.º dia)	X	X	X

LEGENDAS ANC: anelostomídeos; Tt: Trichuris; Al: Ascaris; 0: exame negativo; X: exame não realizado; Eh: Entamoeba histolytica; Ec: Entamoeba coli; Gl: Giardia lamblia; En: Endolimax nana; St st: Strongyloides stercoralis; Sm: Schistosoma mansoni; Ib: Iodamoeba buisachlii; (*) exame após segunda dose; (**) exame após terceira dose.

RESULTADO DO TRATAMENTO COM TRICLOROPENOL

Casos	Dose total	Exame antes do tratamento
12 — JJS	2,750 g	ANC + Al + Sm
13 — FLP	1,5 g	ANC + Tt + Sm
14 — ELP	2,0 g	ANC + Al + Sm
15 — CGS	2,5 g	ANC + Tt + Sm
16 — MJN	2,0 g	ANC + Al + Eh
17 — LBS	2,5 g	ANC + Al + Tt
18 — IMF	2,0 g	ANC + Sm
19 — MEB	3,0 g	ANC + Al + Tt
20 — MJC	2,5 g	ANC + Al + Tt
21 — SAO	2,0 g	ANC + Sm
22 — JIS	2,5 g	ANC + Al + Sm
23 — LJF	1,0 g	ANC + Al + Tt
24 — JSC	2,0 g	ANC + Eh + Ec
25 — EFC	2,0 g	ANC + Tt
26 — MAC	1,5 g	ANC + Al + Sm

Exames de controle

1.º	2.º	3.º	4.º	5.º
X	X	X	X	X
St st (7.º dia)	ANC + Tt (14.º dia)	Sm + Tt* (5.º dia)	X	X
Al + Sm (7.º dia)	Al + Sm (14.º dia)	Al + Sm (22.º dia)	X	X
0 (1.º dia)	0 (8.º dia)	Tt (16.º dia)	0 (24.º dia)	X
Al + Tt (11.º dia)	Al + Tt (18.º dia)	Al + Tt (25.º dia)	X	X
Tt + En (7.º dia)	Tt + En (14.º dia)	Tt (21.º dia)	X	X
En (14.º dia)	Sm + Gl (21.º dia)	ANC + Sm (28.º dia)	Sm* (6.º dia)	Sm + Tt* (47.º dia)
Tt (19.º dia)	Tt (26.º dia)	Tt (39.º dia)	Tt (77.º dia)	X
Sm (17.º dia)	Sm + En (24.º dia)	Sm + En (30.º dia)	X	X
ANC + Sm (10.º dia)	Sm* (2.º dia)	0* (10.º dia)	0* (16.º dia)	X
ANC + Tt (18.º dia)	Tt + En (25.º dia)	ANC + Tt (35.º dia)	X	X
Tt + Ec (50.º dia)	X	X	X	X
ANC + Ib (51.º dia)	ANC + Eb (66.º dia)	X	X	X
Tt (16.º dia)	Tt (23.º dia)	Tt (63.º dia)	X	X
Al + Sm	Sm	Sm + Gl	X	X

QUADRO 5

RESULTADO DO TRATAMENTO COM TRICLOROFENOL — PIPERAZINA (CI-416) NA DOSE ÚNICA DE 50 MG/K DE PÊSO

Casos	Dose total	Exame antes do tratamento	Exames de controle				
			1.º	2.º	3.º	4.º	5.º
42 — JML	1,0 g	ANC : Tt	Tt + Gl (12.º dia)	0 (89.º dia)	X	X	X
43 — JML	2,5 g	AN + Tt + Ec	X	X	X	X	X
44 — DMS	0,9 g	ANC + Al + Tt	Al (31.º dia)	X	X	X	X

pacientes por nós tratados. O produto foi bem tolerado, surgindo em apenas dois casos (5 por cento) vômitos logo após a ingestão do medicamento, sendo que um deles não quis tomar novamente a droga. Houve referência à eliminação de *Ascaris lumbricoides* pelas fezes em três casos, um referiu expulsão de numerosos exemplares adultos mortos, outro eliminou dez

e o último três exemplares adultos também mortos.

AGRADECIMENTO

Consignamos aos Laboratórios Parke-Davis Ltda. os nossos agradecimentos pelo fornecimento do CI-416 empregado na presente pesquisa e em especial atenção ao Sr. Harvey C. McIntyre.

SUMMARY

The author treated 40 patients infected with intestinal nematodes with a new salt of piperazine — Bis (2,4,5-Trichlorophenol) piperazine in a single dose of 50mgm/kg of body weight given at fasting or two hours after the first meal. Twenty-five patients (62,5%) infected by hookworm were cured after a serie of treatment, and six patients (15%) were cured with a second course of the drug. A global cure rate of thirty-one cases (77,5%) was observed. The drug was well tolerated, and only two patients refered vomiting immediatly after ingestion of the drug.

The author considers this new compound very effective against hookworm infection.

BIBLIOGRAFIA

- BURNETT, H.S. & WAGNER, E.D. — Trichlorophenol-piperazine salt in the treatment os *Ascaris*, Hookworm, Thichuris, and Strongyloides. *Antibiotics & Chemotherapy*, II:698-704, 1961.
- CAMILLO-COURA, L., CARVALHO, H.T., FLORENCIO, C., BRASIL, H.A. & RODRIGUES DA SILVA, J. — Experiência com um nôvo antihelmintico — Triclorofenol Piperazina (CI-416) — no tratamento da ancilostomíase, ascariase e tricuriase. *J. Bras. Med. Trop.*, 1:57-64, 1967.
- COSTA, O.R., AZEVEDO, M.G. & MAROJA, R.C. — Inquérito entre crianças, realizado em seis municípios da zona Bragantina, Estado do Pará, em 1950. *Rev. SESP.*, 8:231-256, 1955.
- DOBBIN, Jr., J.E. — Parasitoses intestinais em Santo Amaro (Recife). *An. Fac. Farm. Univ. Recife*, 5:79-85, 1958.
- DOBBIN, Jr., J. E. — Parasitoses intestinais em Encruzilhada (Recife). *An. Fac. Farm. Recife*, 5:141-145, 1959.
- FONSECA, J.L., TOLEDO, L.A.M., TOPOROVSKI, J. & SHIGEHARA, M. — Estudo sôbre a incidência das verminoses nas crianças internadas na Clínica Pediátrica da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. *Arq. Hosp. Santa Casa São Paulo*, 8:49-56, 1962.
- FRANCO, S.R.N.S. — Incidência de parasitos intestinais em escolares de Lábrea, Amazonas, Brasil. *Rev. SESP.*, 12:99-104, 1966.
- GRANT, L.S. BECK, J.W., CHEN, W. N. & BELLE, E.A. — A survey of parasitic infection in two communities in Jamaica and a drug trial on positive cases. *West Indian Med. J.*, 12:185-189, 1963.
- HUGGINS, D. & CORREIA, U. — Incidência de parasitos intestinais em escolares do Recife. I — Colégio Padre Venâncio. *Rev. Bras. Med.*, 25:157-159, 1968 a.
- HUGGINS, D. & CORREIA, U. — Incidência de parasitos em escolares do Recife. II — Colégio São Vicente de Paulo. *Rev. Bras. Med.*, 25:446-467, 1968 b.
- PARKE-DAVIS LABORATORY — Basic research summary of Trichlorophenol piperazine salt.
- PEÑA-CHAVARRIA, A., LIZANO, C., COURTNEY, K.O. & THOMPSON, P. E. — The effects of Trichlorophenol piperazine in patients parasited by hookworm, ascarids, or Trichurids. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 12:378-382, 1963.
- SACRAMENTO, A.A. & SILVA, W.B. P. — Incidência de parasito intestinal no Pôsto de Puericultura de Aracatuba. *Hospital (Rio)*, 65:1.335-1.340, 1964.

14. SHORT, F.W. & ELSLAGER, E.F. — Intestinal antihelmintic. I — The preparation of Bis (2,4,5-Trichlorophenol) piperazine salt and other Phenol piperazine salts. *J. Med. Pharm. Chem.*, 5:642-646, 1962.
15. SIQUEIRA, M.W. — Contribuição ao estudo das parasitoses intestinais. (Considerações sobre 753 exames parasitológicos das fezes com resultados positivos). *An. Fac. Med. Univ. Recife*, 22:127-139, 1962.
16. THOMPSON, P.E., WORLEY, D.E. & McCLAY, P. — Effects of Bis (2,4,5-Trichlorophenol) piperazine salt against intestinal nematodes in laboratory animals. *J. Parasit.*, 48:572-577, 1962.
17. WAGNER, E.D. — Trichlorophenol piperazine salt in the treatment of intestinal helminthic infection in Ethiopia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 10:521-522, 1962.
18. WAGNER, E.D. & ANDERSON, Jr., M.G. — Treatment of intestinal helminths in Nigeria with Trichlorophenol piperazine. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 57:293-296, 1963.
19. WAKS, J. — Experiencia clinica-epidemiologica-terapeutica en el gran Buenos Aires. Utilización del CI-416 S-C para el tratamiento de la necatoriasis. *Sem. Med.*, 70:649-666, 1963.