

## NEUROTOXICIDADE DO OXAMNIQUINE NO TRATAMENTO DA INFECÇÃO HUMANA PELO SCHISTOSOMA MANSONI

Silvino Alves de CARVALHO (1), Maria Aparecida SHIKANAI-YASUDA (2), Vicente AMATO NETO (3),  
Mario SHIROMA (4) e Francisco José Carchedi LUCCAS (5)

### R E S U M O

Foram tratados com oxamniquine (dose oral única de 12,5 a 15 mg e 15 a 20 mg/kg de peso, para maiores e menores de 15 anos respectivamente) 180 indivíduos com esquistossomose mansoni, matriculados na Clínica de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. As idades variaram de 5 a 65 anos e as formas clínico-evolutivas prevalentes foram a intestinal e hepatointestinal. Os principais efeitos colaterais neuropsiquiátricos foram: sonolência (50,6%), tontura (41,1%), cefaléia (16,1%), amnésia transitória (2,2%), alterações de comportamento (1,7%), tremores (1,1%) e convulsão (1,1%). Em 20 indivíduos foi avaliada a neurotoxicidade da droga através de eletroencefalografia, antes e após o tratamento. Em 3 (15%), foram detectados alterações no traçado, sem contudo apresentarem manifestações clínicas neuropsiquiátricas. Os resultados demonstram ser o oxamniquine determinante de efeitos tóxico-colaterais na esfera neuropsiquiátrica.

### I N T R O D U Ç Ã O

RICHARDS & FOSTER<sup>7</sup> descreveram em 1969 uma série de derivados aminometiltetrahidroquinoleínicos com ação esquistossomicida. Desses compostos o que apresentou maior atividade foi o UK-3883 (2-isopropilaminometil-6-metil-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroquinoleína). Este composto, quando metabolizado organicamente sofre uma hidroxilação no grupamento 6-metil, originando o 6-hidroxometil-2-isopropilaminometil-7-nitro, 1,2,3,4-tetrahidroquinoleína. Foi denominado inicialmente de UK-4271 e posteriormente, com o nome genérico de oxamniquine.

Este composto apresenta elevada ação esquistossomicida e sua obtenção em escala in-

dustrial se processa através da hidroxilação do UK-3883, pela atividade biológica do *Aspergillus selerotiorum*.

KAYE & WOOLHOUSE<sup>11</sup>, estudando o metabolismo do oxamniquine em animais de laboratório e voluntários humanos, concluíram que o medicamento é bem absorvido por via oral e parenteral e que a via de excreção é a urinária através de dois metabólitos (6-carboxi e 2-ácido do carboxílico). A meia vida, medida através de liberação radioativa no sangue após administração oral é de 2 a 6 horas.

O oxamniquine foi utilizado inicialmente por via parenteral na dose única de 7,5 mg/kg.

- (1) Professor-assistente da Clínica de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
- (2) Professora-assistente doutora da Clínica de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
- (3) Professor-titular da Clínica de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
- (4) Professor-adjunto da Clínica de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
- (5) Médico-assistente do Serviço de Eletroencefalografia da Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Por causar forte dor e necrose no local da aplicação, passou a ser administrado por via oral (12,5 a 15 mg/kg para adultos e 20 mg/kg para crianças).

De modo geral, os trabalhos existentes em literatura, quase que invariavelmente, caracterizam a droga como altamente eficaz e desprovida de toxicidade, esta última objeto de discussão do presente trabalho.

### MATERIAL E MÉTODOS

O material em estudo constituiu-se de 180 pacientes com esquistossomose mansoni, de ambos os sexos, com idade variável de 5 a 65 anos, matriculados na Clínica de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. O diagnóstico da esquistossomose, na totalidade dos casos, foi realizado pela coprocopia qualitativa e quantitativa. A grande maioria dos pacientes era assintomática (Tabela I) e a associação mórbida prevalente foi a hipertensão arterial, seguida de outras com menor frequência (Tabela II).

As formas clínico-evolutivas predominantes foram a intestinal (I) e hepatointestinal (HI). As formas hepatoesplênica compensada (HEC) e descompensada (HED), ocorreram com um número muito menor de indivíduos (Tabela III). A coprocopia quantitativa mostrou serem leves a maioria das infecções pelo *S. mansoni* (Tabela IV).

O oxamniquine foi administrado na dose de 12,5 a 15 mg/kg para maiores de 15 anos e 16 a 20 mg/kg de peso para menores de 15 anos. Após a administração do medicamento, os pacientes eram colocados em repouso relativo por 4 horas, sempre sob supervisão da equipe de enfermagem, orientada no sentido de anotar qualquer efeito colateral que, eventualmente, pudesse surgir no período de observação. Quando do primeiro retorno (1 semana), os pacientes eram submetidos a rigorosa anamnese, no sentido de se detectar possíveis efeitos colaterais de aparecimento mais tardio.

Para se detectar possíveis agravos ao sistema nervoso central, foram realizados em 20 pacientes (com forma clínico-evolutiva intestinal e hepatointestinal) estudo eletroencefalográfico, antes e mais ou menos 2 horas após o tratamento.

T A B E L A I

Distribuição do n.º e % dos pacientes segundo os sintomas referidos antes do tratamento com oxamniquine

| Sintomas (*)        | N.º | (%)  |
|---------------------|-----|------|
| Sem queixas         | 103 | 57,2 |
| Cólicas abdominais  | 34  | 18,9 |
| Obstipação          | 15  | 8,3  |
| Diarréia            | 14  | 7,8  |
| Anorexia            | 13  | 7,2  |
| Fraqueza            | 13  | 7,2  |
| Disenteria          | 7   | 3,9  |
| Tonturas            | 6   | 3,3  |
| Empachamento        | 6   | 3,3  |
| Cefaléia            | 6   | 3,3  |
| Aumento do abdome   | 5   | 2,8  |
| Hematemese          | 4   | 2,2  |
| Náuseas             | 3   | 1,7  |
| Disfagia            | 3   | 1,7  |
| Hipodesenvolvimento | 2   | 1,1  |
| Dispnéia            | 2   | 1,1  |
| Melena              | 2   | 1,1  |
| Epistaxis           | 1   | 0,6  |
| Sonambulismo        | 1   | 0,6  |
| Enurese noturna     | 1   | 0,6  |

(\*) Alguns pacientes apresentaram um ou mais sintomas

T A B E L A II

Distribuição do n.º e % dos pacientes tratados com oxamniquine segundo doenças intercorrentes

| Doenças intercorrentes (*)     | N.º | (%)  |
|--------------------------------|-----|------|
| Hipertensão arterial           | 21  | 11,7 |
| Cardiopatía chagásica          | 6   | 3,3  |
| Outras cardiopatias            | 6   | 3,3  |
| Disritmia cerebral             | 6   | 3,3  |
| Megaesófago                    | 4   | 2,2  |
| Bócio tóxico                   | 3   | 1,7  |
| Bócio atóxico                  | 2   | 1,1  |
| Anemia falciforme              | 2   | 1,1  |
| Obesidade                      | 2   | 1,1  |
| Enurese noturna                | 2   | 1,1  |
| Hipodesenvolvimento            | 2   | 1,1  |
| Doença reumatóide              | 1   | 0,6  |
| Lupus eritematoso discóide     | 1   | 0,6  |
| Púrpura idiopática             | 1   | 0,6  |
| Neuropatia heredo-degenerativa | 1   | 0,6  |
| Hérnia de hiato                | 1   | 0,6  |
| Trombose de art. retiniana     | 1   | 0,6  |
| Oligofrenia                    | 1   | 0,6  |
| Doença de Hodgkin              | 1   | 0,6  |
| Insuficiência vértebro-basilar | 1   | 0,6  |
| Prurido auto-tóxico            | 1   | 0,6  |
| Fístula do tireoglossos        | 1   | 0,6  |
| Psoríase                       | 1   | 0,6  |
| Síndrome do túnel do carpo     | 1   | 0,6  |
| Osteoartrose                   | 1   | 0,6  |
| Hematúria inespecífica         | 1   | 0,6  |
| Sem patologia intercorrente    | 109 | 60,5 |
| Total                          | 180 | 100  |

(\*) Patologias intercorrentes diagnosticadas que motivaram ou não a consulta

TABELA III

Distribuição do n.º e % de pacientes tratados com oxamniquine segundo a faixa etária e formas clínicas

| Faixa etária | Formas clínicas |         | HI  |         | HEC |         | HED |         | Total |         |
|--------------|-----------------|---------|-----|---------|-----|---------|-----|---------|-------|---------|
|              | N.º             | (%)     | N.º | (%)     | N.º | (%)     | N.º | (%)     | N.º   | (%)     |
| 5 — 15       | 11              | (14,7)  | 14  | (19,4)  | 12  | (52,2)  | —   | —       | 37    | (20,6)  |
| 16 — 25      | 29              | (38,7)  | 26  | (36,1)  | 6   | (26,1)  | 4   | (40,0)  | 65    | (36,1)  |
| 26 — 35      | 19              | (25,3)  | 17  | (23,7)  | 3   | (13,0)  | 4   | (40,0)  | 43    | (23,9)  |
| 36 — 45      | 9               | (12,0)  | 6   | (8,3)   | 2   | (8,7)   | 2   | (20,0)  | 19    | (10,5)  |
| 46 — 55      | 5               | (6,7)   | 4   | (5,5)   | —   | —       | —   | —       | 9     | (5,0)   |
| 56 e mais    | 2               | (2,6)   | 5   | (6,7)   | —   | —       | —   | —       | 7     | (3,9)   |
| Total        | 75              | (100,0) | 72  | (100,0) | 23  | (100,0) | 10  | (100,0) | 180   | (100,0) |

TABELA IV

Distribuição do n.º e % de pacientes tratados com oxamniquine segundo as formas clínicas e contagem quantitativa dos ovos de *S. mansoni* (n.º de ovos/g de fezes) (\*)

| N.º de ovos por g de fezes | Formas clínicas |         | HI  |         | HEC |         | HED |         | Total |         |
|----------------------------|-----------------|---------|-----|---------|-----|---------|-----|---------|-------|---------|
|                            | N.º             | (%)     | N.º | (%)     | N.º | (%)     | N.º | (%)     | N.º   | (%)     |
| 0 — 100                    | 23              | (47,0)  | 27  | (54,0)  | 6   | (43,0)  | 4   | (57,0)  | 60    | (50,0)  |
| 101 — 200                  | 13              | (26,5)  | 8   | (16,0)  | 5   | (35,7)  | 1   | (14,3)  | 27    | (22,5)  |
| 201 — 300                  | 3               | (6,1)   | 4   | (8,0)   | 1   | (7,1)   | —   | —       | 8     | (6,7)   |
| 301 — 400                  | 1               | (2,0)   | 6   | (12,0)  | —   | —       | —   | —       | 7     | (5,8)   |
| 401 — 500                  | 4               | (8,2)   | 1   | (2,0)   | —   | —       | 1   | (14,3)  | 6     | (5,0)   |
| 501 e mais                 | 5               | (10,2)  | 4   | (8,0)   | 2   | (14,2)  | 1   | (14,3)  | 12    | (10,0)  |
| Total                      | 49              | (100,0) | 50  | (100,0) | 14  | (100,0) | 7   | (100,0) | 120   | (100,0) |

(\*) 60 indivíduos não realizaram a coproscopia quantitativa

TABELA V

Distribuição do n.º e % dos pacientes que apresentaram, efeitos tóxico-colaterais neuropsiquiátricos após tratamento com oxamniquine

| Efeitos colaterais neuropsiquiátricos (*) | N.º | (%)  |
|---|-----|------|
| Sonolência                                | 91  | 50,6 |
| Tonturas                                  | 74  | 41,1 |
| Cefaléia                                  | 29  | 16,1 |
| Amnésia transitória                       | 4   | 2,2  |
| Alteração de comportamento                | 3   | 1,7  |
| Tremores                                  | 2   | 1,1  |
| Convulsão                                 | 2   | 1,1  |

(\*) Alguns pacientes apresentaram um ou mais sintomas dos relacionados

## RESULTADOS

O oxamniquine de modo geral, foi bem tolerado e as reações colaterais surgiram mais freqüentemente entre 1 a 3 horas após a tomada do medicamento. Em nosso estudo somente 5 pacientes apresentaram manifestações im-

portantes atribuíveis ao medicamento, com duração superior a 12 horas, e se caracterizaram, principalmente, por distúrbios neuropsiquiátricos e digestivos. Na maioria dos pacientes as manifestações foram leves ou de moderada intensidade, traduzidas por: sonolência (50,1%), tonturas (40,1%), cefaléia (16,1%) e tremores (1,1%), (Tabela V). Entretanto sete pacientes desenvolveram reações neuropsiquiátricas severas, que a seguir serão analisadas cada caso em particular.

**CASO 1** — A.R.A., 17 anos, branca, feminina, portadora de forma intestinal e sem nenhuma patologia intercorrente. Na anamnese apresentava "crises de esquecimento" que, se valorizadas, poderiam sugerir manifestações disrítmicas tipo pequeno mal. Nunca apresentou desmaios, com ou sem perda de consciência, ou crise convulsiva. Foi medicada em jejum com 750 mg de oxamniquine. Noventa minutos após a ingestão do medicamento, apresentou crise

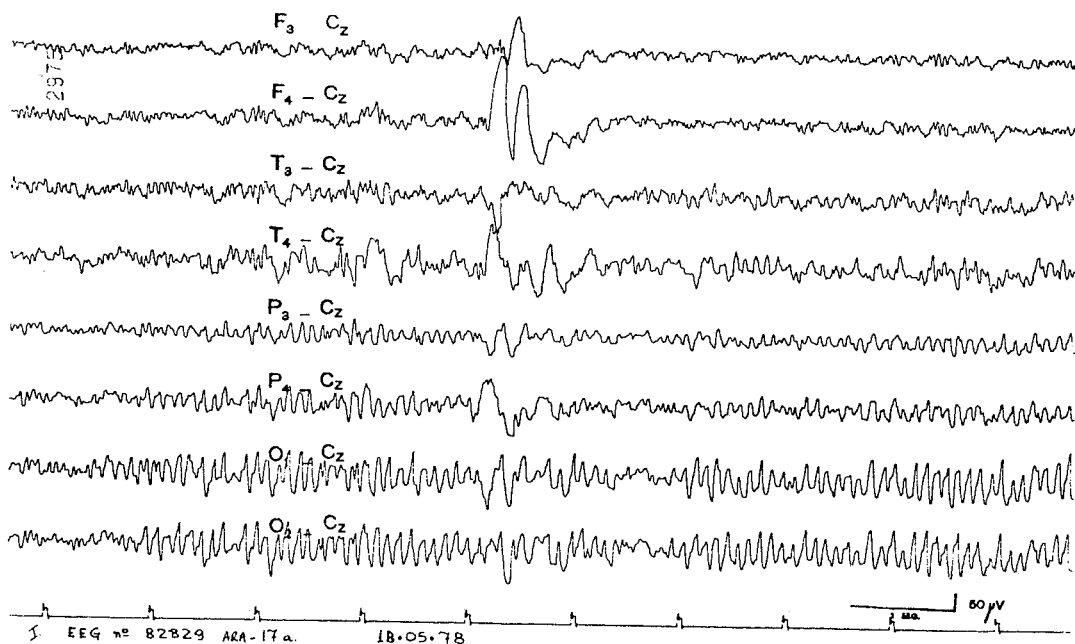


Fig. 1(a) — EEG realizado mais ou menos 90 minutos após a crise convulsiva: anormalidades paroxísticas de caráter irritativo anteriores (frontais) mais à direita, por vezes com difusão. Ritmo de base normal para a idade

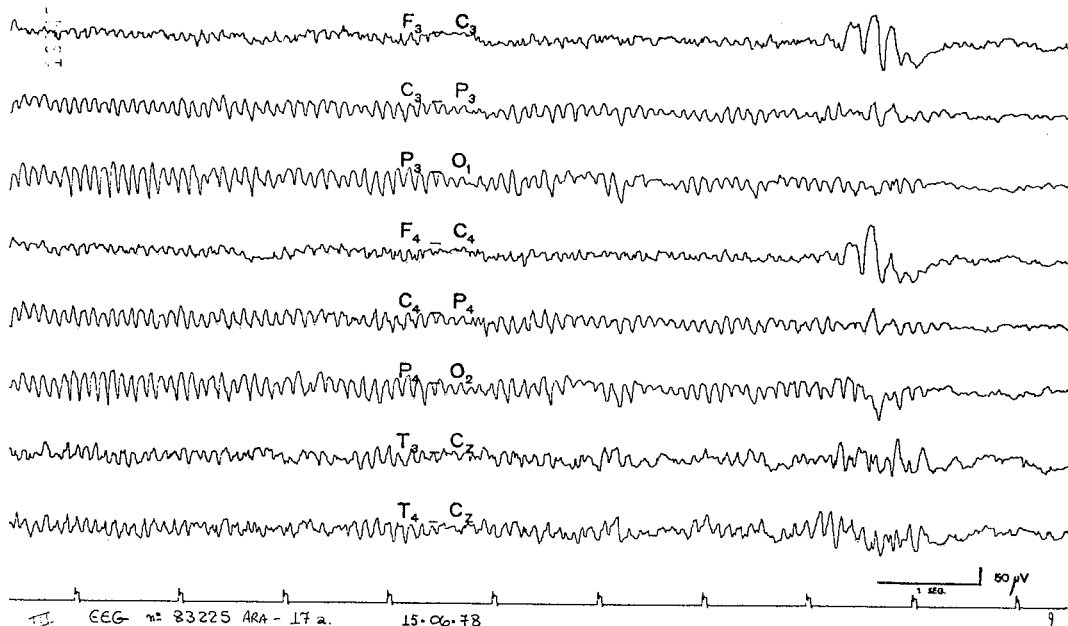


Fig. 1(b) — EEG realizados 14 e 28 dias após a crise convulsiva: o caráter anormal do EEG anterior praticamente inalterado

convulsiva, com abalos tônico-clônicos generalizados e perda da consciência, que duraram 15 minutos. No decorrer da crise convulsiva foi

medicada com diazepínico. O eletroencefalograma realizado mais ou menos 90 minutos após a crise, revelou anormalidade paroxística de ca-

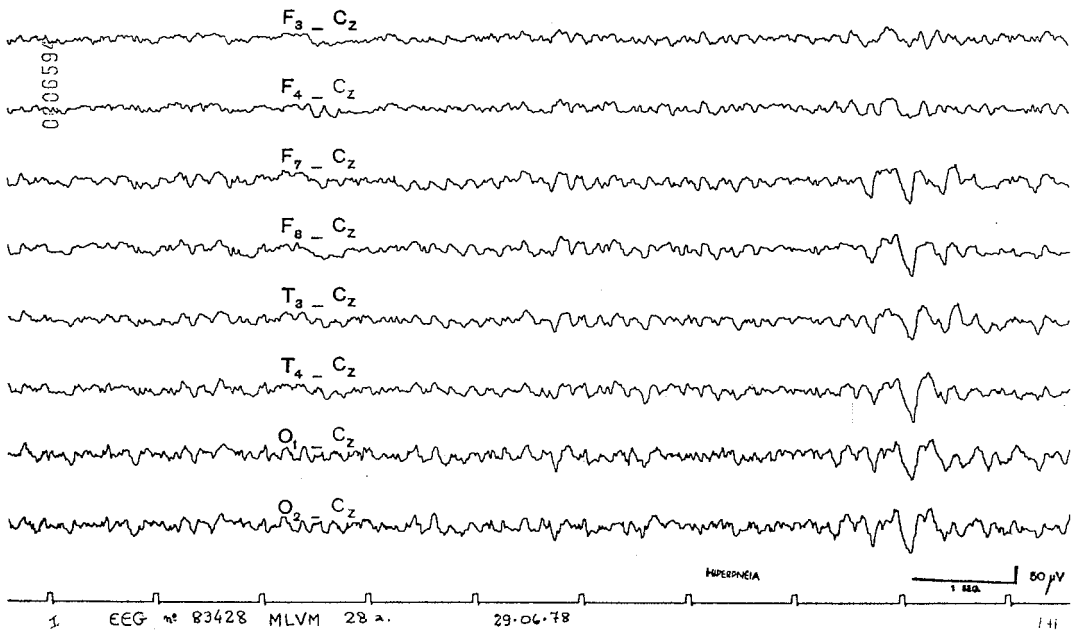


Fig. 2(a) — EEG realizado 90 minutos após a crise convulsiva: Sinais raros de anormalidades paroxísticas difusas frustras, melhor evidenciadas à ativação pela hiperpnéia

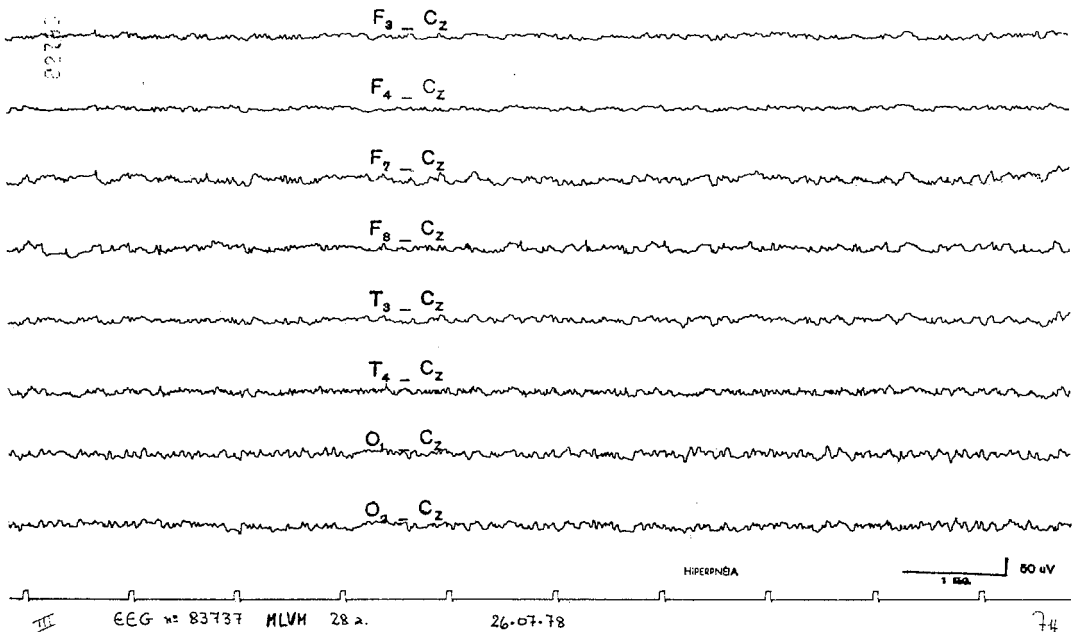


Fig. 2(b) — EEG realizado 7 e 28 dias após a crise convulsiva: EEG pequena amplitude, dentro dos limites de normalidade

ráter irritativo difuso (Fig. 1(a)). Dois eletroencefalogramas realizados 14 e 28 dias após a convulsão não apresentaram nenhuma alteração no traçado em relação ao anterior (Fig.

1(b)). Pelo padrão dos traçados e a sua persistência, sugeriu ser a paciente portadora de disritmia cerebral de base.

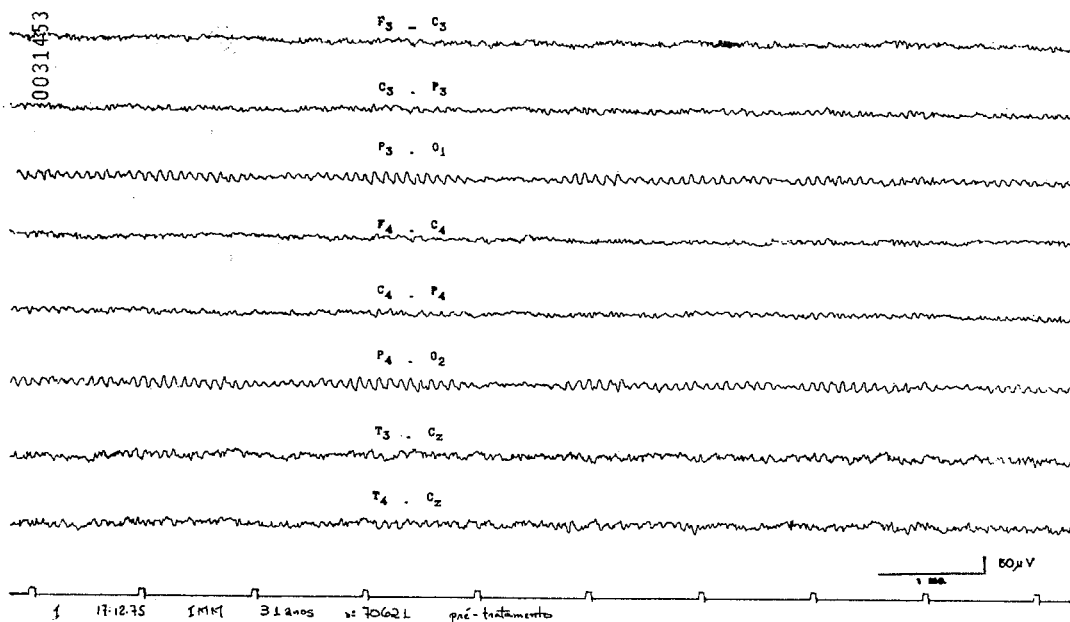


Fig. 3(a) — EEG sem anormalidades antes do tratamento

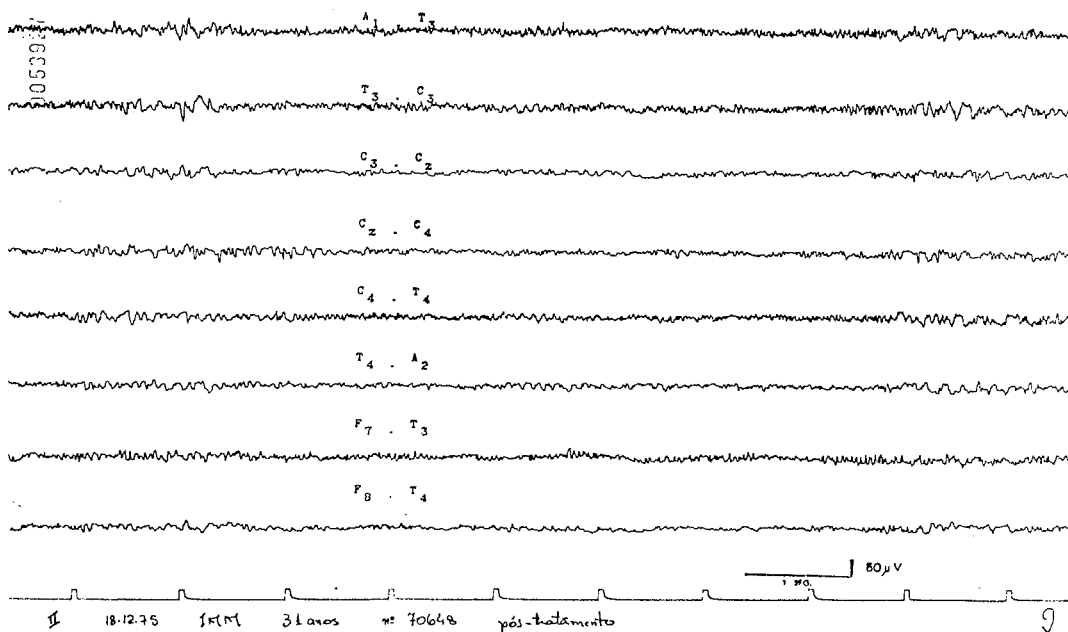


Fig. 3(b) — EEG apresentando atividade irritativa difusa, frustra, mais à esquerda à hiperpnéia, mais ou menos 2 horas após a medicação

**CASO 2** — M.L.V.M., 28 anos, branca, feminina, portadora de forma intestinal e sem nenhuma patologia intercorrente ou sintomas sugestivos de disritmia cerebral. A paciente re-

cebeu 1000 mg de oxamniquine, em jejum. Setenta minutos após, apresentou crise convulsiva com abalos tônico-clônicos generalizados, com perda da consciência que duraram 5 mi-

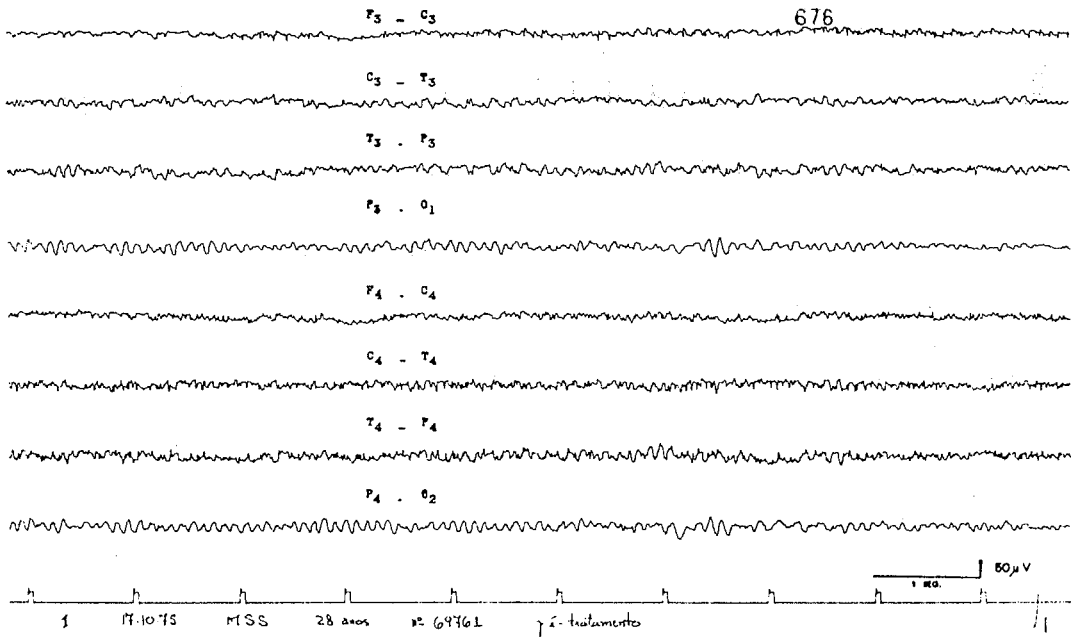


Fig. 4(a) — EEG sem anormalidades antes do tratamento

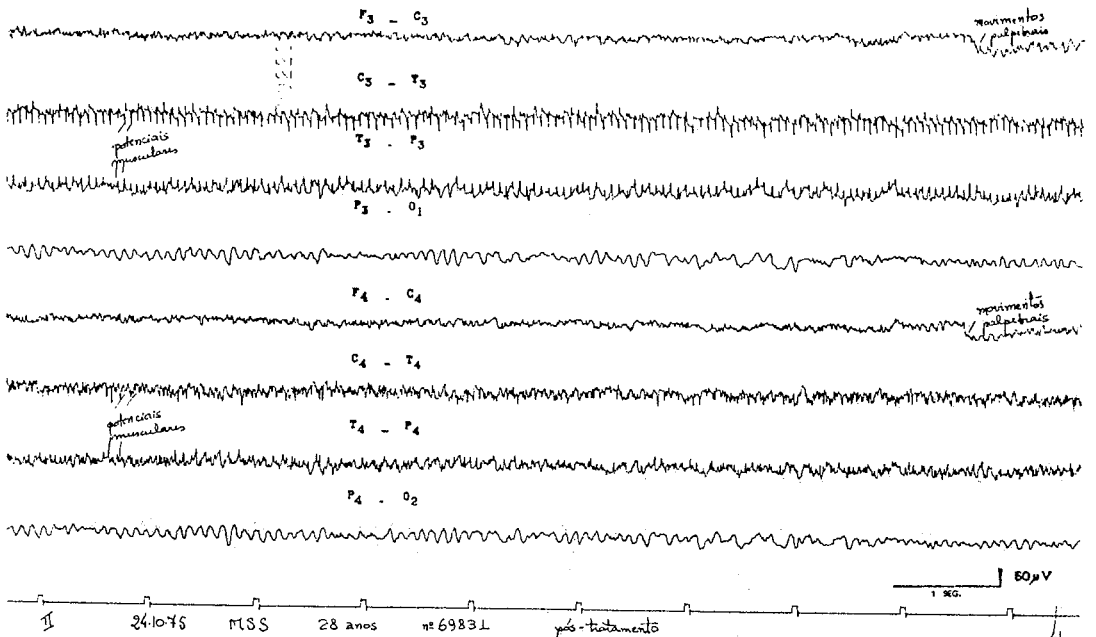


Fig. 4(b) — EEG realizado 2 horas após o tratamento, mostrando sinais sugestivos de anormalidade paroxística frustra occipital

nutos. Durante a convulsão foi medicada com diazepínico. O eletroencefalograma realizado 90 minutos após a crise, revelou sinais de anormalidades paroxísticas difusas frustradas, melhor

evidenciando à hiperpnéia (Fig. 2(a)). Dois eletroencefalogramas realizados 7 e 28 dias após a crise convulsiva não apresentaram qualquer alteração no traçado (Fig. 2(b)).

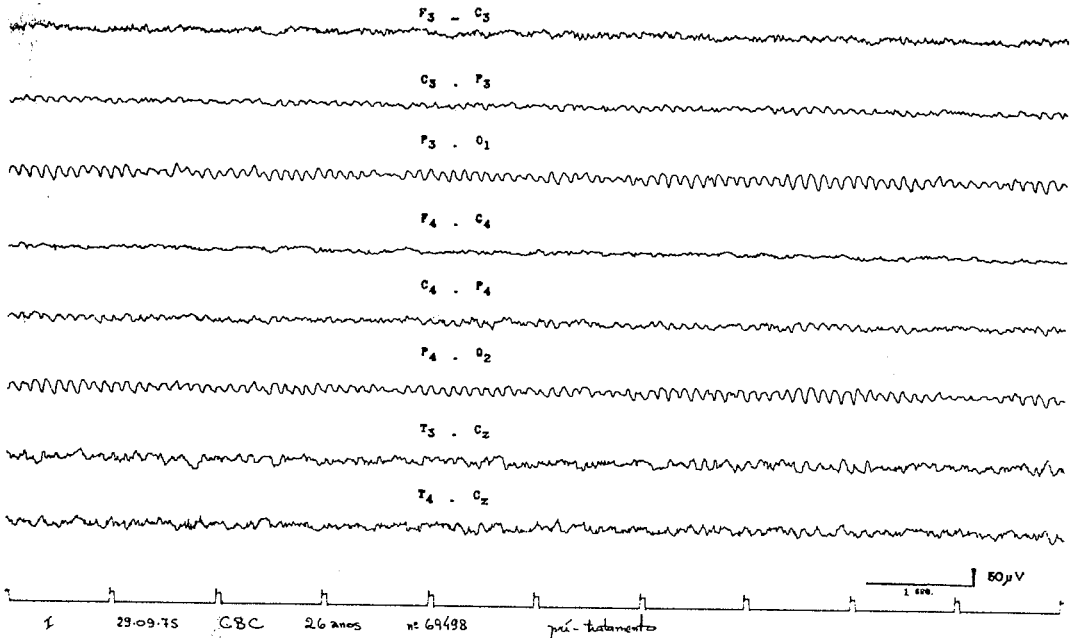


Fig. 5(a) — EEG sem anormalidades antes do tratamento

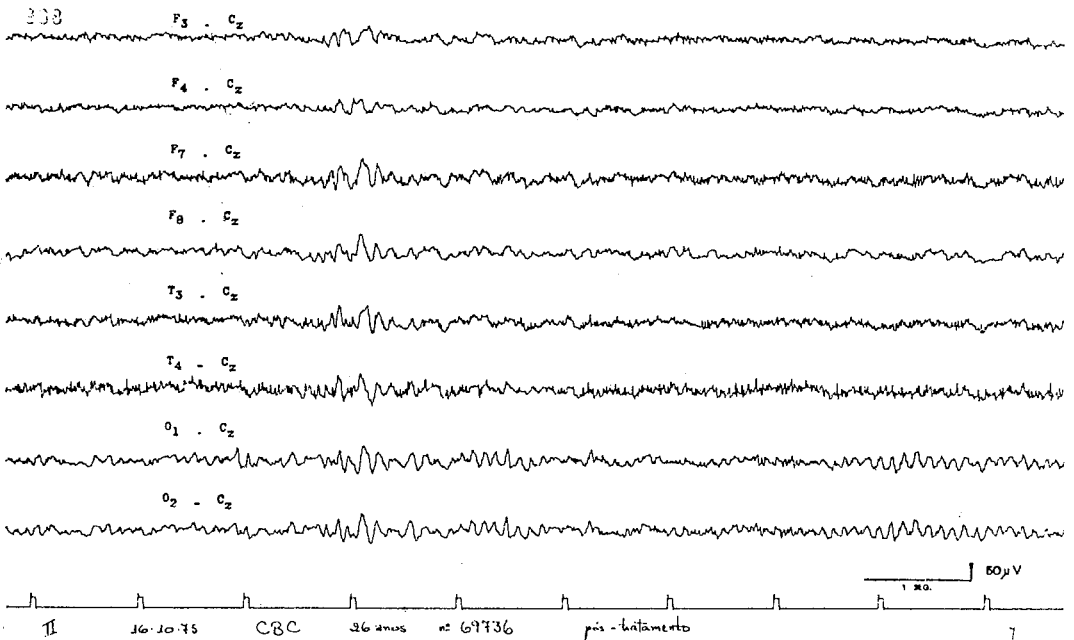


Fig. 5(b) — EEG mostrando sinais raros de anormalidades paroxística difusa frustra, mais ou menos 2 horas após a medicação

CASO 3 — M.A.N.P., 38 anos, preta, feminina, portadora de forma intestinal. Não apresentava patologia intercorrente. Foi medicada, em jejum, com 750 mg de oxamniquine. Três ho-

ras após a medicação passou a apresentar vários episódios de vômitos. Medicada com antiemético parenteral, continuou apresentando vômitos que cessaram 4 horas após a tomada do



oxamniquine. A paciente recebeu alimentação 5 horas após o tratamento, tendo recebido alta em bom estado geral. Ao deixar o Hospital a paciente apresentou tonturas e, imediatamente, seguida de desmaio com perda de consciência, sem abalos musculares. Foi reencaminhada à nossa clínica onde foi internada para observação. Não se precisou a duração da perda de consciência. Já na enfermaria a paciente apresentou novos episódios de vômitos e diarreia, tendo sido medicada sintomaticamente, tendo alta 24 horas depois, em bom estado geral e não apresentando nenhuma queixa. Por condições operacionais, não foi feito o estudo eletroencefalográfico.

**CASO 4** — P.S., 29 anos, masculino, funcionário do Hospital das Clínicas, no setor de caldeiras. Portador de forma intestinal sem patologia intercorrente, ou queixas psiquiátricas pregressas. Medicado com 750 mg de oxamniquine, apresentou queixas de sonolência e tonturas durante a observação hospitalar. Após este período de 4 horas teve alta, não apresentando qualquer queixa ou sintoma. Duas horas depois da alta, ou seja, 6 horas após a medicação, passou a apresentar quadro de confusão mental, amnésia, desorientação no tempo e espaço e verbalização desconexa. Embora o quadro decaísse progressivamente em intensidade, as manifestações persistiram por mais ou menos 24 horas.

**CASO 5** — M.A.N., 29 anos, branca, feminina, portadora de forma hepatointestinal, sem patologia intercorrente. Medicada com 750 mg de oxamniquine, apresentou tonturas e sonolência no período de observação hospitalar, tendo alta aparentemente bem. Logo após (a paciente não precisou o tempo) passou a apresentar quadro de confusão mental, amnésia, tonturas e incoordenação motora à deambulação com depreciação progressiva e duração de mais ou menos 12 horas.

**CASO 6** — R. S., 38 anos, preta, feminina, portadora de forma intestinal, sem patologia intercorrente ou queixas neuropsiquiátricas. Medicada com 875 mg de oxamniquine, apresentou sonolência, tonturas, amnésia transitória e desorientação no tempo e espaço. A duração das manifestações foi de 6 a 8 horas.

**CASO 7** — M.M.N., 30 anos, branca, feminina, portadora de forma hepatoesplênica compensa-

da, sem patologia intercorrente. Medicada com 500 mg de oxamniquine, não apresentou efeitos colaterais durante a observação hospitalar. Por sugestão de terceiros, a paciente continuou a terapêutica por mais 5 dias (500 mg/dia). Na sexta dose a paciente retornou ao ambulatório em mau estado geral, referindo que após a quarta dose (2000 mg) passou a apresentar confusão mental, amnésia, tonturas, sensação de flutuação, incoordenação motora, náuseas, cólicas abdominais e diurese excessiva. Ao exame clínico, no dia seguinte à última dose (3000 mg) a paciente apresentou-se trêmula, com bradipsiquismo, amnésia e incoordenação motora à deambulação.

Dos 20 pacientes submetidos ao estudo eletroencefalográfico, 3 (15%) apresentaram alterações no traçado (Fig. 3(a,b),4(a,b),5(a,b)), sem contudo apresentarem manifestações de comprometimento neuropsiquiátricos.

## DISCUSSÃO

A frequência de indivíduos que apresentaram reações colaterais neuropsiquiátricas foi elevada. Essas reações foram, na maioria, leves e se caracterizaram principalmente por sonolência, tontura e cefaléia. Entretanto alguns indivíduos desenvolveram reações mais intensas, traduzidas principalmente por amnésia transitória, psicose tóxica e convulsão (Tabela V). Os dados de literatura são concordantes com os nossos, no que diz respeito aos efeitos colaterais de pequena intensidade, porém, poucos são os relatos de neurotoxicidade grave com o emprego do oxamniquine, e, quando existentes, são imprecisos ou mal documentados. Alguns procuram até eximir o medicamento de tal toxicidade.

COUTINHO & col.<sup>5</sup>, DOMINGUES & COUTINHO<sup>6</sup>, MOURA & col.<sup>13</sup> detectaram distúrbios neuropsiquiátricos (excitação psicomotora, alucinação, alterações do comportamento) e alterações eletroencefalográficas, em indivíduos tratados com oxamniquine. Os Autores justificaram que tais manifestações seriam decorrentes de "estímulos inespecíficos" da droga em indivíduos com patologias neuropsiquiátricas preexistentes.

Outros Autores, realizando estudo eletroencefalográfico pré e pós-tratamento ao oxam-

niquine, não encontraram alterações que sugerissem uma possível neurotoxicidade do medicamento (FOSTER<sup>7</sup>, SILVA & col.<sup>16</sup>, DOMINGUES & COUTINHO<sup>6</sup>, KATZ & col.<sup>8,10</sup>, PRATA & col.<sup>14</sup>). Entretanto, os primeiros indícios de uma possível neurotoxicidade mais grave com o uso do oxamniquine começaram a surgir a partir de 1976.

CAMPOS & col.<sup>2</sup>, SHIKANAI & col.<sup>15</sup>, BINA & SPINOLA<sup>1</sup>, KATZ & col.<sup>4</sup>, CARVALHO<sup>3</sup>, KEYSTONE<sup>12</sup> e CARVALHO & col.<sup>4</sup>, descreveram reações severas com o uso do oxamniquine no tratamento da esquistossomose, caracterizadas por: amnésia transitória, distúrbios de comportamento, excitação psicomotora, alteração da percepção visual, psicose tóxica e convulsão. Estes achados estão em concordância com os resultados obtidos neste trabalho confirmando a ação neurotóxica do oxamniquine. Por outro lado, torna-se necessário chamar a atenção para o emprego indiscriminado do medicamento, sem uma observação médica, pelo menos, nas quatro primeiras horas que se seguem à administração do medicamento, face à elevada incidência de efeitos neurotóxicos do oxamniquine.

### SUMMARY

#### Neurotoxicity of oxamniquine in the treatment of human infection due to *S. mansoni*

One hundred and eighty patients from the "Clínica de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo" with mansonic schistosomiasis have been treated with oxamniquine (single oral dose 12.5 — 15 mg or 16-20 mg/kg body weight, respectively to patients younger or older than 15 years old). The patients were 5 to 65 years old and the predominant clinical forms were intestinal and hepato-intestinal disease. The main neuropsychiatric side effects were: drowsiness (50.6%), dizziness (41.1%), headache (16.1%), temporary amnesia (2.2%), behaviour disturbances (1.7%), chills (1.1%), seizures (1.1%). In 20 patients the neurotoxicity associated with the drug has been evaluated comparing the electroencephalogram before and after the treatment. Alterations have been detected in 3 (15%) but were not associated with neuropsychiatric manifes-

tations. The results show that oxamniquine determines toxic side effects in the neuropsychiatric area.

### AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Aluísio Augusto Cotrim Segurado, Dr. Celso Francisco Hernandez Granato e Rodney Checco pela ajuda na realização do presente trabalho.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BINA, J. C. & SPINOLA, A. — Convulsão associada ao uso do oxamniquine — relato de um caso. *Rev. Soc. bras. Med. trop.* 10: 221-223, 1976.
2. CAMPOS, R.; CIMERMAN, B.; SILVA, N. P.; SALOMON, N. L. & SAPIENZA, P. — Tratamento da esquistossomose mansônica pelo oxamniquine em região não endêmica. XXI Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical e I Congresso da Sociedade Brasileira de Parasitologia. (Resumos), Belém, PA, 1976.
3. CARVALHO, S. A. — Aspectos epidemiológicos e quimioterápicos na esquistossomose mansônica. Contribuição ao estudo da quimioterapia pelo oxamniquine. São Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo [Dissertação de Mestrado], 1978.
4. CARVALHO, S. A.; LUCCAS, F. J. C.; DELATORRE, M. C.; BATISTA, M. C. P.; MEIRA, J. A. & AMATO NETO, V. — Estudo sobre a neurotoxicidade do oxamniquine. XV Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical (Resumos), Campinas, SP, 1979.
5. COUTINHO, A.; DOMINGUES, A. L. C. & BONFIM, J. R. A. — Tratamento da esquistossomose mansônica com oxamniquine. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 15 (Supl. 1): 104-119, 1973.
6. DOMINGUES, A. L. C. & COUTINHO, A. — Tratamento da esquistossomose mansônica com oxamniquine oral. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 17: 164-180, 1975.
7. FOSTER, R. — The preclinical development of oxamniquine. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 15 (Supl. 1): 1-9, 1973.
8. KATZ, N.; GRIMBAUM, E.; CHAVES, A.; ZICHER, F. & PELLEGRINO, J. — Clinical trials with oxamniquine by oral route in schistosomiasis. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 18: 317-377, 1976.
9. KATZ, N.; ROCHA, R. S.; OLIVEIRA, V. B. & PEREIRA, J. P. — Ensaios clínicos com oxamniquine em áreas endêmicas de esquistossomose mansoni. XIII Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical e II Congresso da Sociedade Brasileira de Parasitologia (Resumos). Brasília, DF, 1977.
10. KATZ, N.; ZICHER, F. & PEREIRA, J. P. — Field trials with oxamniquine in a schistosomiasis mansoni endemic area. *Am. J. trop. Med. Hyg.* 26: 234-237, 1977.

11. KAYE, B. & WOOLHOUSE, N. M. — The metabolism of oxamniquine a new schistosomicide. *Am. trop. Med. Parasit.* 70: 323-328, 1976.
12. KEYSTONE, J. S. — Seizures and electroencephalograph changes associated with oxamniquine therapy. *Amer. J. trop. Med. Hyg.* 27: 360-362, 1978.
13. MOURA, H.; VISQUIER, H.; BECHARA, S.; DOMINGUES, A. L. C. & COUTINHO, A. — Tratamento da esquistossomose mansônica em crianças com oxamniquine sob a forma de xarope. *Rev. Soc. bras. Med. trop.* 10: 249-259, 1976.
14. PRATA, A.; LAURIA, L.; FIGUEIREDO, J. F. M. & SENNA, P. G. — Tratamento da esquistossomose mansoni pelo oxamniquine em dose única, pela via oral. *Rev. Soc. bras. Med. trop.* 10: 127-136, 1976.
15. SHIKANAI-YASUDA, M. A.; CARVALHO, S. A.; LUCCAS, F. J. C.; SHIROMA, M. & FERREIRA, J. M. — Ingestão excessiva de oxamniquine. XII Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical e I Congresso da Sociedade Brasileira de Parasitologia (Resumos). Belém, PA, 1976.
16. SILVA, L. C.; SETTE JR., H.; CHAMONE, D. A. F.; ALQUEZAR, A. S. & MONTEIRO, A. A. — Oxamniquine (UK-4271) no tratamento da esquistossomose mansônica em área não endêmica. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 15: 143-147, 1973.

---

Recebido para publicação em 7/8/1984.