

## MANIFESTAÇÕES DE INTOLERÂNCIA AO HYCANTHONE NO TRATAMENTO DA ESQUISTOSSOMOSE MANSONI

Aloísio Sales da CUNHA<sup>(1)</sup>, Dulmar G. de CARVALHO<sup>(2)</sup>, J. Nominato dos Santos CAMBRAIA<sup>(3)</sup> e J. Romeu CANÇADO<sup>(4)</sup>

### RESUMO

Em trabalho anterior, os Autores avaliaram a ação curativa do Hycanthono na esquistossomose mansoni; neste artigo relatam as manifestações de intolerância ao medicamento, sob os pontos de vista clínico, laboratorial e eletrocardiográfico. Os 120 esquistossomóticos foram divididos em dois grupos, de acordo com a via de administração do medicamento: *Grupo I*, com 84 pacientes, que receberam o Hycanthono por via intramuscular em dose única e *Grupo II*, com 36 pacientes, tratados por via oral, por cinco dias, em comprimidos de desintegração entérica. Nos dois grupos usaram-se doses crescentes do medicamento: 0,5 mg, 1,0 mg, 1,5 mg, 2,0 mg e 3,0 mg por kg de peso corporal. A tolerância ao Hycanthono foi considerada boa em especial nos pacientes do Grupo I, que receberam o medicamento pela via intramuscular em dose única. Cerca de 53% dos pacientes deste grupo não acusaram de anormal, enquanto apenas 16% dos pacientes do Grupo II (via oral) terminaram o tratamento sem queixas. Os sintomas de intolerância mais importantes se ligam ao sistema digestório, em especial náuseas, vômitos, pirose e inapetência; tais sintomas são mais acentuados com o uso da medicação por via oral. Houve também nítida relação entre dose empregada e os efeitos tóxicos; a intensidade das manifestações colaterais cresce à medida que se eleva a dose diária. Nas provas de laboratório, a única alteração importante foi ligeiro aumento do teor das transaminases séricas após o tratamento, principalmente em doses acima de 2,0 mg/kg. Houve um caso de hepatite tóxica, com icterícia e aumento acentuado das transaminases. Quanto ao exame físico, nada digno de nota se observou, incluindo-se os exames eletrocardiográficos pós-terapia.

Os Autores chamam a atenção para os efeitos tóxicos do medicamento, que é capaz de lesar a célula hepática, e pensam que pacientes com hepatopatias difusas e crônicas, como ocorre na hipertensão portal, não devem ser tratados pelo Hycanthono. Por outro lado defendem a conveniência de se reestudar a posologia, tomando-se por base a dose mínima eficaz.

### INTRODUÇÃO

Depois de demonstrada a atividade do "Hycanthono" em animais infetados experimentalmente pelo *S. mansoni*<sup>6</sup>, estudou-se sua atividade farmacológica, bioquímica e toxicológica (Relatório do Sterling Winthrop Research Institute, 1966).

Trabalho da Cadeira de Terapêutica Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil

- (1) Professor Adjunto e Docente-livre
- (2) Professor Assistente e Docente-livre
- (3) Médico Voluntário
- (4) Professor Titular

Administrado, por via venosa, a cães, é completamente desprovido de efeito sobre os sistemas cardiovascular, respiratório e nervoso central. As doses letais para camundongos e ratos, tanto por via oral como pela via intramuscular, são muito elevadas. O medicamento injetado é rapidamente absorvido, seguindo-se rápida acumulação de grande quantidade da substância na bile, bem como concentração bem elevadas, mas transitória, nas supra-renais, rins, baço, pedúnculo cerebral e nervo ciático. Como era de se esperar, pela concentração elevada na bile, a eliminação do medicamento é muito maior pelas fezes que pelas urinas. Após uma dose de 100 mg, somente 1 mg se elimina pela urina no período compreendido entre 0 e 24 horas.

Os primeiros ensaios de farmacologia clínica com o Hycanthono foram feitos na África e relatados por DENNIS<sup>2</sup>. Ficou demonstrado que o Hycanthono apresentava atividade esquistossomicida em doses de 2,0 mg/kg e que os efeitos colaterais observados foram náuseas, vômitos, inversão transitória da onda T nos traçados eletrocardiográficos e aumento passageiro das transaminases séricas.

KATZ & PELLEGRINO<sup>4</sup>, em 52 pacientes tratados com doses de 2 a 3 mg/kg/dia, durante cinco dias, pela via oral, observam náuseas, vômitos, tonturas e cefaléia, como os efeitos colaterais mais comuns. Das provas de laboratório, constataram aumento das transaminases séricas em dois casos e da turvação do timol em um caso, na primeira semana após o tratamento, em 20 pacientes examinados.

OLIVEIRA & col.<sup>5</sup> encontraram praticamente os mesmos sintomas em 56 pacientes tratados pela via intramuscular, em esquemas variados. Em apenas um caso observaram aumento das transaminases séricas.

Também nós<sup>1</sup> tivemos oportunidade de comprovar a excelente ação terapêutica do Hycanthono e também como tivemos a oportunidade de comprovar<sup>1</sup>, nos deparamos com manifestações colaterais tóxicas bem caracterizadas, que procuramos analisar mais detidamente neste artigo, completando a publicação anterior.

#### CASUÍSTICA E MÉTODOS

Tratamos pelo Hycanthono 120 pacientes de esquistossomose mansoni, distribuídos em dois grupos.

*Grupo I* — 84 pacientes, recebendo o medicamento por via intramuscular, em uma única injeção, divididos em seis subgrupos de acordo com as doses de 0,5 mg, 1,0 mg, 1,5 mg, 2,0 mg, 2,5 mg e 3,0 mg/kg de peso corporal.

Quanto ao sexo, 56 (66,6%) eram do sexo masculino e 28 (33,3%) do feminino. O grupo etário principal era de crianças de 10 a 15 anos e adultos jovens, como se segue:

Idade	N.º
Menores de 10 anos .....	2
10 a 15 anos .....	20
15 a 20 anos .....	23
20 a 30 anos .....	27
30 a 40 anos .....	9
40 a 50 anos .....	1
50 a 60 anos .....	2

Quanto à forma anátomo-clínica da doença, podemos verificar pela Tabela I, que 51 pertenciam à chamada forma intestinal, 29 à forma hepatintestinal e, finalmente, apenas quatro da forma hepatoesplênica.

*Grupo II* — 36 pacientes, recebendo o medicamento pela via oral, durante 5 dias sucessivos, divididos em seis subgrupos de acordo com as doses de 0,5 mg, 1,0 mg, 1,5 mg, 2,0 mg, 2,5 mg e 3,0 mg/kg de peso corporal, por dia.

Dos 36, 26 pacientes (72,3%) eram do sexo masculino e 10 (27,7%) do feminino, com maior predominância nas idades entre 10 a 30 anos, ou sejam, crianças e adultos jovens, como podemos verificar:

Idade	N.º
10 a 15 anos .....	10
15 a 20 anos .....	11
20 a 30 anos .....	11
30 a 40 anos .....	3
40 a 50 anos .....	0
50 a 60 anos .....	1

Da mesma maneira, o exame da Tabela I mostra que 20 pacientes sofriam da forma intestinal, 15 da hepatintestinal e somente um da hepatesplênica.

*Medicamento* — Usamos o metassulfonato de Hycanhone, em frascos com 200 mg da substância liofilizada, para serem dissolvidos em 2 ml de água bidestilada no momento da injeção, e em comprimidos de desintegração entérica, contendo 25 mg da substância ativa.

*Contrôle do tratamento*

a) *Clínico* — Todos os pacientes, previamente examinados e selecionados, foram tratados ambulatoriamente. Foram também submetidos a exame clínico durante e após o término do tratamento, anotando-se em fôlha apropriada os sintomas de intolerância,

bem como eventuais modificações encontradas no exame físico.

b) *Laboratorial* — Utilizamos os seguintes exames de laboratório, executados antes do tratamento e em média, dois dias após o seu término: *urina*, elementos anormais e microscopia do sedimento; *hemograma completo*; *dosagem das proteínas séricas*, total e fracionada (método do Biureto); *dosagem das bilirrubinas* (método de Powell); *dosagem da fosfatase alcalina* (método de Bodansky); *dosagem das transaminases*, exalacética e glutâmico-pirúvica (método de Frankel-Reitman).

c) *Eletrocardiograma* — Um grupo de 20 pacientes que recebeu o medicamento por via intramuscular, nas doses de 2,0 a 3,0 mg/kg, pela via intramuscular, submeteu-se a exame eletrocardiográfico antes e

TABELA I

Distribuição das formas anátomo-clínicas da esquistossomose mansoni nos 120 pacientes tratados com o Hycanhone, por via intramuscular (Grupo I) e por via oral (Grupo II)

Doses	Grupos	Intestinal	Hepatintestinal	Hepatesplênica	Total
0,5 mg/kg	I	2	1	0	3
	II	1	0	0	2
1,0 mg/kg	I	4	8	1	13
	II	7	3	1	11
1,5 mg/kg	I	11	7	0	18
	II	3	4	0	7
2,0 mg/kg	I	12	5	2	19
	II	6	3	0	9
2,5 mg/kg	I	10	3	1	14
	II	3	4	0	7
3,0 mg/kg	I	12	5	0	17
	II	0	1	0	1
Total .....	I	51	29	4	84
	II	20	15	1	36

logo após o término do tratamento, sendo em alguns casos, o ECG repetido dias depois.

### RESULTADOS

As Tabelas II, III, IV e V nos mostram os sintomas de intolerância, bem como as principais alterações nos exames de laboratório nos dois grupos de pacientes tratados. Na Tabela VI, relacionamos os resultados dos eletrocardiogramas efetuados em 20 pacientes do Grupo I.

### COMENTÁRIOS

De conformidade com os resultados obtidos, o exame das tabelas permite-nos asseverar que o Hycanhone, ao lado de sua excelente atividade esquistossomicida apresenta alguma toxicidade, que em nossas mãos se manifestou conforme passamos a relatar.

#### *Manifestações gerais*

Com a preparação injetável em dose única, pudemos apurar que, de 84 pacientes,

TABELA II

Principais sintomas de intolerância observados em 84 pacientes tratados com o "Hycanhone" injetável, em dose única, nos diferentes esquemas terapêuticos

Sintomas (N.º de vezes)	0,5 mg/kg (3)	1,0 mg/kg (13)	1,5 mg/kg (18)	2,0 mg/kg (19)	2,5 mg/kg (14)	3,0 mg/kg (17)
Sem queixas .....	2	11	12	13	3	4
Mal estar .....	—	—	1	3	8	10
Sudorese .....	—	—	—	—	—	1
Ponturas .....	—	—	4	2	6	4
Cefaléia .....	—	—	2	1	3	2
Inapetência .....	—	—	1	1	4	7
Náuseas .....	—	—	1	1	7	11
Vômitos .....	—	—	—	2	5	10
Azia .....	—	—	1	—	3	4
Dôr epigástrica ...	1	—	2	—	2	2
Soluços .....	—	—	—	—	1	—
Sialorréia .....	—	—	—	—	1	—
Cólicas intestinais .	1	—	—	1	2	—
Diarréia .....	—	—	—	—	—	—
Dôres musculares .	—	—	—	1	—	—
Febre .....	—	—	1	—	—	1
Sonolência .....	1	—	—	—	—	—
Perda de peso (média em 3 dias) .	—	0,1 kg	0,05 kg	0,15 kg	0,4 kg	0,5 kg
Dôr local + edema	—	—	4	2	—	4

(3), (13), (18), (19), (14), (17), número de casos tratados.

45 (53%) não apresentaram qualquer sintoma de intolerância, exceto, em alguns casos, dôr e edema no local da injeção, com remissão nas 24 horas seguintes: Os demais 39 (47%) referiram-se a mal-estar, tonturas, cefaléia, inapetência até a anorexia, náuseas, vômitos, pirose, dôr epigástrica e, mais raramente, dôres musculares, cólicas abdominais e febre (temperatura de 38°C) (Tabela II).

Via de regra tais sintomas se iniciavam no mesmo dia da injeção, com desaparecimento nos três ou quatro dias subseqüentes.

No entanto, a análise mais detida das manifestações de intolerância e dos esquemas terapêuticos, põe de manifesto a nítida rela-

ção entre dose e efeito. Assim é que, dos 45 pacientes que nada acusaram de anormal, 25 foram tratados com doses de 0,5 mg a 1,5 mg/kg e 13 com a dose de 2,0 mg/kg. O maior percentual de efeitos colaterais, em sua quase totalidade, foi observado com doses de 2,5 mg a 3,0 mg/kg.

No que respeita à preparação por via oral, das 36 pessoas tratadas, somente seis (16%) terminaram o tratamento sem acusar nenhuma reação. As demais 30 (84%) apresentaram os sintomas seguintes: mal-estar, tonturas, inapetência e anorexia (freqüentes), náuseas e vômitos (freqüentes), pirose, dôr epigástrica e cólicas abdominais (Tabela III).

TABELA III

Principais sintomas de intolerância observados em 36 pacientes tratados com o "Hycanthono" por via oral, durante cinco dias em diferentes esquemas terapêuticos

Sintomas (N.º de vezes)	0,5 mg/kg (1)	1,0 mg/kg (11)	1,5 mg/kg (7)	2,0 mg/kg (9)	2,5 mg/kg (7)	3,0 mg/kg (1)
Sem queixas .....	1	3	1	1	—	—
Mal estar .....	—	6	5	8	4	1
Sudorese .....	—	1	—	1	1	—
Tonturas .....	—	2	3	7	4	—
Dôres musculares .	—	—	1	1	—	—
Febre .....	—	—	—	—	—	—
Sonolência .....	—	1	—	1	—	—
Cefaléia .....	—	2	3	5	4	—
Inapetência .....	—	5	5	7	6	1
Náuseas .....	—	5	5	7	7	1
Vômitos .....	—	3	4	7	7	1
Azia .....	1	4	4	8	5	1
Dôr epigástrica ...	1	3	3	4	3	1
Sialorréia .....	—	—	1	1	—	—
Soluços .....	—	—	—	1	—	—
Cólicas intestinais .	—	2	1	—	2	1
Perda de pêso (mé- dia em 6 dias) .	—	0,6 kg	1,0 kg	1,2 kg	1,6 kg	2,0 kg

(1), (11), (7), (9), (7), (1), número de casos tratados.

CUNHA, A. S. da; CARVALHO, D. G. de; CAMBRAIA, J. N. dos S. & CANÇADO, J. R. — Manifestações de intolerância ao Hycanthono no tratamento da esquistossomose mansoni. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 13:213-222, 1971.

TABELA IV

Provas de laboratório efetuadas em 84 pacientes tratados

Doses (mg/kg)	N.º de pacientes	Proteínas séricas (g%)				Bilirrubinemia (mg%)	
		Albumina		Globulinas		Antes	Depois
		Antes	Depois	Antes	Depois		
0,5	3	4,06 (3,35-4,75)	4,21 (4,00-4,50)	2,55 (2,25-2,80)	2,80 (1,95-3,35)	0,16 (0,12-0,20)	0,16 (0,08-0,28)
1,0	13	3,80 (3,35-4,75)	3,88 (3,10-4,90)	3,18 (2,00-4,30)	3,06 (1,75-4,35)	0,18 (0,08-0,36)	0,16 (0,08-0,54)
1,5	18	4,43 (3,75-5,30)	4,44 (3,85-5,00)	2,45 (1,75-3,35)	2,38 (1,75-3,00)	0,25 (0,08-0,76)	0,18 (0,08-0,40)
2,0	19	4,21 (3,70-5,00)	4,18 (3,65-4,90)	2,64 (2,00-3,75)	2,61 (2,00-3,50)	0,24 (0,16-0,72)	0,25 (0,12-0,48)
2,5	14	4,19 (3,60-4,90)	4,25 (3,80-4,70)	2,38 (1,95-3,35)	2,40 (1,95-3,00)	0,28 (0,12-0,92)	0,34 (0,16-0,76)
3,0	17	4,15 (3,60-4,90)	4,11 (3,20-6,25)	2,60 (1,60-3,75)	2,76 (2,15-3,60)	0,24 (0,16-0,48)	0,27 (0,12-0,48)

TABELA V

Provas de laboratório efetuadas em 36 pacientes tratados

Doses (mg/kg)	N.º de pacientes	Proteínas séricas (g%)				Bilirrubinemia (mg%)	
		Albumina		Globulinas		Antes	Depois
		Antes	Depois	Antes	Depois		
0,5	1	4,35	3,97	1,87	1,85	0,26	0,12
1,0	11	4,17 (3,35-4,85)	3,77 (3,25-4,55)	2,35 (1,70-3,40)	2,73 (1,40-0,34)	0,18 (0,10-0,34)	0,19 (0,12-0,36)
1,5	7	4,60 (3,30-8,05)	4,06 (3,40-4,75)	2,96 (2,50-3,45)	2,70 (2,30-3,00)	0,25 (0,12-0,44)	0,30 (0,16-0,76)
2,0	9	3,85 (3,15-4,40)	3,81 (3,00-4,95)	2,78 (2,00-3,85)	2,77 (2,05-4,20)	0,19 (0,12-0,34)	0,35 (0,16-1,60)
2,5	7	4,22 (4,00-4,60)	4,88 (3,80-8,4)	2,33 (2,15-2,50)	2,16 (1,80-2,45)	0,23 (0,12-0,33)	0,24 (0,20-0,32)
3,0	1	4,30	—	2,35	—	0,20	0,20

com o "Hycanhone", por via intramuscular (dose única)

Transaminases (unid.)				Fosfatase alcalina (unid.)	
SGOT		SGPT			
Antes	Depois	Antes	Depois	Antes	Depois
38,6 (9,0-72,0)	30,0 (10,0-55,0)	24,6 (5,5-37,5)	21,6 (5,5-33,5)	4,72 (3,4-6,0)	4,75 (3,6-5,9)
40,6 (11-105)	39,1 (6-84)	33,9 (10,5-97,0)	30,3 (3,5-60,5)	7,08 (4,0-13,8)	6,77 (3,4-12,0)
24,0 (6,0-43,0)	32,0 (9,0-74)	21,4 (2,5-44)	22,8 (2,0-55,5)	5,31 (0,6-12,0)	5,04 (2,2-12,0)
13,8 (1,0-32)	19,0 (8,0-54)	10,8 (1,5-30,5)	14,6 (2,0-48)	7,5 (2,2-13,0)	7,0 (3,1-16,5)
12,7 (6,5-24)	17,4 (5,0-76)	7,8 (0,5-16,5)	9,8 (1,0-35,5)	9,8 (3,1-26,0)	9,8 (3,3-25,3)
25,1 (4,0-91)	35,1 (9,5-93)	19,7 (1,5-97)	28,4 (2,0-100)	6,93 (3,4-10,5)	6,50 (3,2-9,3)

com o "Hycanhone", por via oral, durante cinco dias

Transaminases (unid.)				Fosfatase alcalina (unid.)	
SGOT		SGPT			
Antes	Depois	Antes	Depois	Antes	Depois
4,0	17,0	11,0	15,5	4,00	3,65
27 (8,0-70)	33 (16-83)	23,1 (4,0-51,5)	35 (8,0-91,5)	5,48 (2,8-11,5)	6,10 (3,5-16,2)
18 (11-41)	24 (13-67)	16 (3,5-35,5)	28,7 (5,5-75)	6,95 (2,7-11,2)	6,20 (3,5-9,8)
15 (7,5-20)	144 (16-940)	15,6 (2,0-24,5)	112,4 (11-660)	5,27 (3,8-9,0)	4,73 (3,2-7,3)
7,33 (1,5-11)	27,0 (10,5-75)	5,16 (2,0-10)	15,1 (5,0-36,5)	—	—
14	32	8	18,5	—	—

É interessante assinalar também, que a intolerância ao medicamento era observada em doses mais elevadas, sendo mesmo crítico o tratamento com esquemas de 2,5 mg e 3,0 mg/kg. Da mesma forma que os pacientes do Grupo I, a intensidade dos efeitos colaterais crescia à medida que aumentava a dose diária.

Por outro lado, não observamos alterações nos sistemas cardiovascular, respiratório, músculo-esquelético, nervoso, etc.

Em decorrência dos vômitos e inapetência, em especial com as doses mais elevadas por via oral, ao cabo de cinco dias alguns pacientes haviam emagrecido, atingindo até 3 kg.

#### *Modificações nos exames de laboratório*

Nenhuma alteração foi percebida, ao exame de urina; ao hemograma, notou-se apenas ligeira leucocitose com eosinofilia acentuada, que surge de sete a dez dias após o

TABELA VI

Electrocardiogramas de vinte pacientes tratados com o "Hycanthono" (intramuscular), dose única, de 2,0 a 3,0 mg/kg

N.º	Nome	Idade	Sexo	Resultado	
				Antes	Depois
1	A.M.R.	38	F	Bradycardia sinusal. Dist. condução intraventricular do estímulo. BCRD	Sem alteração
2	W.H.O.	20	M	Bradycardia sinusal	Sem alteração
3	R.G.G.C.	24	M	Ritmo sinusal regular ECG normal	Sem alteração
4	J.A.S.	21	M	Ritmo sinusal regular ECG normal	Bradiarritmia sinusal
5	G.M.F.	10	M	Ritmo sinusal regular ECG normal	Sem alteração
6	J.C.S.	14	M	Bradiarritmia sinusal	Sem alteração
7	G.E.B.	20	F	Ritmo sinusal regular ECG normal	Sem alteração
8	M.L.B.	18	F	Ritmo sinusal regular ECG normal	Sem alteração
9	M.A.O.	19	M	Ritmo sinusal regular ECG normal	Sem alteração
10	I.G.S.	30	F	Ritmo sinusal regular ECG normal	Sem alteração
11	J.L.F.	12	M	Ritmo sinusal regular ECG normal	Sem alteração
12	J.M.	14	M	Ritmo sinusal regular ECG normal	Sem alteração
13	M.L.F.S.	18	F	Ritmo sinusal regular ECG normal	Sem alteração
14	M.M.T.	17	F	Ritmo sinusal regular ECG normal	Sem alteração
15	M.M.A.G.	15	F	Ritmo sinusal regular ECG normal	Sem alteração
16	E.R.	13	M	Ritmo sinusal regular ECG normal	Sem alteração
17	S.E.M.	19	F	Ritmo sinusal regular ECG normal	Sem alteração
18	Z.B.P.	21	F	Ritmo sinusal regular ECG normal	Sem alteração
19	C.M.A.	14	M	Ritmo sinusal. Morfologia BICRD	Sem alteração
20	S.M.F.	13	M	Ritmo sinusal regular ECG normal	Sem alteração

Sexo: Masculino — 11. Feminino — 9.



tratamento, reduzindo depois do 20.<sup>o</sup> dia, fato comum a toda medicação ativa na esquistossomose, provavelmente por liberação de proteínas estranhas, oriunda dos vermes, sob a ação do medicamento (reação de tipo imuno-alérgico).

A dosagem das proteínas séricas e suas frações, bem como a da fosfatase alcalina, nada revelaram de anormal. No entanto, o estudo de algumas provas de função hepatocítica, para alterações de índole aguda, evidenciaram modificações que merecem consideração. Assim, as transaminases se elevaram ligeiramente após o término do tratamento, em especial a fração oxalacética e, principalmente, com doses acima de 2,0 mg/kg, tanto injetável como por via oral (Tabelas IV e V).

A dosagem das bilirrubinas não se modificou, exceto em um caso. Tratava-se de um paciente adulto jovem, com a forma hepatoesplênica da doença, sem hipertensão portal clinicamente definida, que recebeu a dose de 2,0 mg/kg/dia, durante cinco dias, por via oral. Logo após o término do tratamento, apresentou intensas manifestações gerais, como mal-estar, vômitos, anorexia e prostração. A transaminase oxalacética se elevou para 940 unidades e a pirúvica para 660 unidades, com bilirrubinemia de 1,60 mg%, caracterizando o quadro de hepatite tóxica.

Neste sentido, FIGUEIREDO & col.<sup>3</sup> mencionam um caso de icterícia entre 99 indivíduos tratados por via oral e parenteral, em doses diferentes. Apesar de considerarem boa a tolerância ao Hycanhone, referem-se a vários pacientes que apresentaram aumento das transaminases séricas logo após o término do tratamento, deixando claro a evidente ação hepatotóxica do medicamento.

Cumpre mencionar, pela sua gravidade, a *hepatite tóxica*, de que já foram registrados cinco casos fatais até o momento. Dêstes, quatro foram mencionados numa circular do Sterling Winthrop Research Institute, sendo dois sul-africanos e dois brasileiros, seguindo-se a morte por coma hepático. Em um

dêstes casos, a autópsia não foi efetuada. Nos outros três pacientes, foram observadas alterações necróticas agudas no parênquima hepático, sendo que em um dêles, havia, provavelmente, associação com hepatite virótica.

Recentemente, ocorreu em Belo Horizonte outro caso de hepatite tóxica, que evoluiu para coma hepático e morte (\*).

Era uma paciente de 17 anos, que já havia se submetido um ano antes, a tratamento de lupus eritematoso disseminado, com corticosteróides e cloroquina. No dia 9-5-70, recebeu a dose única de 2,5 mg/kg de Hycanhone intramuscular. A seguir, apresentou vômitos intensos, diarreia de sangue, epistaxes e tornou-se icterícia. Aos 12-5-70, pela manhã, apresentava-se em coma, falecendo neste mesmo dia à tarde, apesar da medicação recebida. A necropsia evidenciou necrose maciça do fígado, intensa esteatose e presença de ovos do parasita. O fígado era característico da forma de Symmers.

Dêste modo, torna-se evidente que o medicamento é, pelo menos, lesivo para a célula hepática. Em pacientes com hepatopatia difusas, como a forma hepatoesplênica da doença, em especial na hipertensão portal, forma avançada do parasitismo, acreditamos que o uso do Hycanhone deveria ser contra-indicado.

Por outro lado, em face das reações colaterais, afigura-se-nos de suma importância a pesquisa de um esquema terapêutico baseado na dose mínima eficaz do medicamento.

Como procuramos demonstrar em trabalho anterior<sup>1</sup>, a dose mínima eficaz corresponde a 1,5 mg/kg de peso. À medida que aumentamos a dose, não se eleva o percentual de curas nem se evitam as recidivas. Mas cresce a intolerância ao medicamento, como ficou também claramente demonstrada. Assim, com base na relação entre dose e efeito, acreditamos poder recomendar, em vista da toxicidade do Hycanhone, que a dose terapêutica mais indicada é de 1,5 mg a 2,0 mg/kg de peso corporal em dose única, por via intramuscular.

(\*) Informação pessoal prestada pelo Dr. José de Laurentys Medeiros e apresentado no dia 10-6-1970, em reunião ordinária da Sociedade de Gastroenterologia e Nutrição de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil

É preciso esclarecer que a preparação oral não foi lançada no comércio.

#### *Interpretação dos eletrocardiogramas*

Como podemos ver, à simples inspeção da Tabela VI, os eletrocardiogramas de controle feitos em 20 pacientes que receberam Hycanthono na dose de 2,0 mg a 3,0 mg/kg, em uma única injeção, nada revelaram de anormal. Em apenas um caso foi constatada a bradiarritmia sinusal, sem maior importância.

No entanto, SALGADO & col.<sup>7</sup>, em 12 pacientes estudados, empregando o Hycanthono oral por doses de 3 mg, 4 mg e 5 mg/kg, durante quatro dias, em três pacientes e Hycanthono injetável nas doses de 2,0 mg a 3,0 mg/kg, durante quatro dias, observaram em seis pacientes modificações da onda T e segmento ST. Em um outro caso, verificaram raras extrasístoles.

Uma vez mais, achamos oportuno ressaltar aqui, a posologia empregada, como o fator importante no aparecimento de tais alterações.

#### SUMMARY

#### *Side effects of Hycanthono on patients with Schistosomiasis mansoni*

Eighty-four patients (Group I) were treated with a single intramuscular dose of Hycanthono and 36 patients (Group II) received the drug by mouth in five daily doses. The total dose in the Group I varied from 0.5 to 3.0 mg per kg of body weight and in Group II, the same dose repeated for five days.

The tolerance to the drug was good, specially in the patients of Group I.

Of the patients of the Group I, 53% did not have any side effects. Otherwise, only 16% of the patients of the Group II presented no complaints.

The toxic symptoms included anorexia, nausea, vomiting and burning. The only blood chemistry alteration was a mild elevation of the serum transaminases, mainly with doses higher than 2.0 mg/kg of body weight. There was a case of toxic hepatitis.

There was a correlation between the dose and the incidence of side effects.

The Authors stress the danger of hepatic cell injury with the drug and contraindicate its use in the cases of portal hypertension.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CUNHA, A. S.; CARVALHO, D. G.; CAMBRAIA, J. N. S. & CANÇADO, J. R. — Avaliação terapêutica do hycanthono (derivado hidroximetílico do Miracil D) na esquistossomose mansoni. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 13:131-136, 1971.
2. DENNIS, E. W. — *Chemotherapy of Schistosomiasis*. In II Simpósio sobre Esquistossomose, realizado em Salvador (Bahia), julho de 1969.
3. FIGUEIREDO, J. F. M.; CARVALHO, E. A.; CARVALHO, J. S.; MACEDO, V.; GONÇALVES, H. J. D. & MONTENEGRO, M. A. — Tolerabilidade do hycanthono e resultados preliminares quanto à sua eficácia no tratamento da esquistossomose mansoni. *Gaz. Méd. Bahia* 68:124-131, 1968.
4. KATZ, H. & PELLEGRINO, J. — Ensaio laboratorial e clínico com hycanthono não agente esquistossomicida. *Rev. Soc. Brasil. Med. Trop.* 1:219-230, 1967.
5. OLIVEIRA, C. A.; CHAMOME, D. A. F.; LEMOS, M. F.; MELO, J. R. C.; ZEITUNE, J. M. R.; COSTA, W. O. P. A. & CANGUSSÚ, W. A. — Ensaio terapêutico com hycanthono administrado por via intramuscular na esquistossomose mansoni humana. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 11:130-139, 1969.
6. ROSI, D.; PERUZZOTTI, G.; DENNIS, E. W.; BERBERIAN, D. A. & ARCHER, S. — A new active metabolite of Miracil D. *Nature* (London) 208:1005-1006, 1965.
7. SALGADO, J. A.; VELOSO, C.; OLIVEIRA, C. A.; CHAMONE, D. A. F.; LEMOS, M. S.; KATZ, N. & PELLEGRINO, J. — Alterações eletrocardiográficas observadas em pacientes com esquistossomose mansoni tratados com um derivado hidroximetílico do Miracil D (hycanthono). *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 10:312-315, 1968.
8. STERLING — Winthrop Research Institute — A Summary of laboratory data on hycanthono (Win 24.933.2), a Schistosomidal agent. New York, Rensselaer, 26 pp., 1964. Supplement. New York, Rensselaer, 1965.

Recebido para publicação em 28/9/1970.