

AVALIAÇÃO TERAPÊUTICA DO OLTIPRAZ NA INFECÇÃO HUMANA PELO S. MANSONI

Silvino Alves de CARVALHO (1), Vicente AMATO NETO (2), José Murilo Robliotta ZEITUNE (3),
Maria Aparecida SHIKANAI-YASUDA (4) & Clovis Kiomitsu TAKIGUTI (5)

RESUMO

Foram tratados com oltipraz, dose oral única de 30 mg/kg de peso, 72 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 dos pacientes variaram de 7 a 58 anos, sendo que 8 (11,1%) eram menores de 15 anos. Os principais efeitos colaterais consistiram em tonturas 22,2%, sonolência 22,2%, náuseas 22,2%, cefaléia, 9,7%, astenia 9,7%, parestesia 8,3%, vômitos 8,3%, cólicas 7,0%, diarreia 4,2%, escotomas 2,8%, sialosquese 2,8%, nódulos dolorosos em extremidades 2,8% e outras manifestações clínicas em menor frequência. A toxicidade do medicamento foi avaliada mediante a realização pré e pós-tratamento, de exames hematemétricos, de função renal (uréia e creatinina), hepática (enzimas de liberação hepato-canalicular e bilirrubinas), cardíaca (ECG) e neuropsiquiátrica (EEG). Não foram encontrados nos controles laboratoriais alterações relevantes ou que determinasse alguma repercussão clínica. O controle de cura verificou-se em 49 indivíduos, através de 8 coprocopias (no período de 6 meses subsequente ao tratamento) utilizando-se duas técnicas (Hoffman e Kato/Katz) para cada amostra de fezes. Dos 29 indivíduos que tiveram as 8 coprocopias negativas, 20 realizaram biópsia retal, mostrando-se positiva em uma oportunidade, indicando 5% de "falsos negativos" com relação às coprocopias. O índice de cura para todas as faixas etárias foi de 59,2%. Os resultados obtidos demonstraram ser o oltipraz de relativa eficácia e determinante de efeitos tóxicos-colaterais sistêmicos no tratamento da esquistossomose mansoni.

UNITERMOS: Esquistossomose mansonica humana — Terapia pelo oltipraz

INTRODUÇÃO

Oltipraz (4-metil-5-(2-pirazinil)-3H-1,2 ditione) se constitui em um composto químico de ação esquistossomicida, sintetizado em 1975 pela "Rhône-Poulenc Research Center". Sua

- (1) Professor-assistente da Clínica de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
- (2) Professor-titular da Clínica de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
- (3) Médico-assistente da Disciplina de Gastroenterologia do Departamento de Clínica Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
- (4) Professora-assistente doutora da Clínica de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
- (5) Professor-docente livre do Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Endereço: Clínica de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da USP, Rua Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 255, CEP 05403 — São Paulo, SP — Brasil

absorção é gastrointestinal e sua eliminação se dá pela urina e fezes através de conjugados metabólitos⁸.

Ensaios clínico-terapêuticos demonstraram ter o oltipraz ação farmacodinâmica ativa às várias espécies de esquistossomose do homem, bem como desprovido de efeitos tóxico-colaterais de maior relevância^{1,4,5,6,7,8}.

Nosso objetivo no presente estudo consistiu em avaliar a eficácia e toxicidade do oltipraz em indivíduos infectados com o *S. mansoni*.

MATERIAL E MÉTODOS

Constituiu-se de 72 indivíduos infectados com o *S. mansoni*, de ambos os sexos, com idade variável de 7 a 58 anos, matriculados na Clínica de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. O diagnóstico de parasitose, na totalidade dos casos, deu-se através da coproscopia (qualitativa e quantitativa).

A maioria dos pacientes procediam do Nordeste (BA, PE, AL, SE) e Leste (MG) do país. Dos 72 pacientes tratados, (11,1%) eram menores de 15 anos (Tabela I). A grande maioria

TABELA I

Distribuição do n.º e % dos pacientes tratados com oltipraz segundo as faixas etárias

Faixa etária	(N.º)	(%)
5 — 15	8	11,1
16 — 25	24	33,3
26 — 35	30	41,7
36 — 45	7	9,7
46 e mais	3	4,2
Total	72	100,0

era assintomáticos ou oligossintomáticos (Tabela II) e a associação mórbida mais frequente foi a hipertensão arterial (9,7%), seguida de outras em menor frequência (Tabela III).

As formas clínico-evolutivas predominantes foram a intestinal e hepato intestinal (Tabela IV). A coproscopia quantitativa mostrou serem leves a grande maioria das infecções (Tabela V).

TABELA II

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

Sintomas (*)	(N.º)	(%)
Sem queixas	26	36,0
Cólicas abdominais	24	33,3
Obstipação intestinal	11	15,3
Náuseas	7	9,7
Diarréia	6	8,3
Cefaléia	5	7,0
Tonturas	5	7,0
Dispnéia	5	7,0
Emagrecimento	5	7,0
Anorexia	5	7,0
Palpitações	3	4,2
Empachamento	3	4,2
Disenteria	2	2,8
Pirose	2	2,8
Dores articulares	2	2,8
Dor torácica	1	1,4
Convulsão/Desmaio	1	1,4
Epistaxe	1	1,4
Distúrbio de comportamento	1	1,4
Edema dos membros inferiores	1	1,4

(*) Alguns pacientes apresentaram mais de um sintoma

TABELA III

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

Doenças intercorrentes (*)	(N.º)	(%)
Sem doenças diagnosticadas	34	47,0
Hipertensão arterial	7	9,7
Infecção e/ou Doença de Chagas	5	6,9
Disritmia cerebral	3	4,2
Hipodesenvolvimento pondero/estatural	3	4,2
Bronquite asmática	2	2,8
Hérnia inguinal	2	2,8
Hérnia epigástrica	1	1,4
Gastrite	1	1,4
Bócio multinodular	1	1,4
Hipotireoidismo	1	1,4
Neurite do ciático	1	1,4
Neurite óptica	1	1,4
Carcinoma do colo uterino	1	1,4
Mioma uterino	1	1,4
Artrite reumatóide	1	1,4
Espondilite anquilosante	1	1,4
Uretrite não gonocócica	1	1,4
Psicose pós-parto	1	1,4
Rinite alérgica	1	1,4
Cisto do tireoglossos	1	1,4
Esquizofrenia	1	1,4
Esclerose múltipla	1	1,4
Total	72	100,0

(*) Doenças intercorrentes diagnosticadas que motivaram ou não a consulta.

Os pacientes antes da terapêutica com o oltipraz eram submetidos a exames clínico e laboratoriais, visando avaliar as funções cardíaca, renal, hepática, hematológica e neuropsiquiá-

TABELA IV

Distribuição do n.º e % dos pacientes tratados com oltipraz, segundo as formas clínicas

Formas clínicas	(N.º)	(%)
Intestinal	41	57,0
Hépatointestinal	25	34,7
Hépatoesplênica	6	8,3
Total	72	100,0

TABELA V

Distribuição do n.º e % dos pacientes tratados com oltipraz, segundo a "carga parasitária" (n.º de ovos/g de fezes)

N.º de ovos/g de fezes	(N.º)	(%)
96 — 500	53	73,6
501 — 1000	11	15,3
1001 — 1500	5	6,9
1501 ou mais	3	4,2
Total	72	100,0

trica e que serviriam como parâmetros de avaliação de toxicidade do medicamento após o tratamento.

O oltipraz foi empregado na dosagem de 30 mg/kg de peso para todas as faixas etárias. Após a administração do medicamento os pacientes eram colocados em repouso relativo por 4 horas, sempre sob supervisão do serviço de enfermagem, orientado no sentido de anotar qualquer efeito colateral que eventualmente pudesse surgir no período de observação. Quando do primeiro retorno subsequente ao tratamento, o paciente era submetido a anamnese e exame físico, no sentido de se detectar possíveis manifestações colaterais de aparecimento mais tardio.

Os controles bioquímicos (enzimas hepáticas, bilirrubinas, coagulograma, eletroforese de proteínas, uréia, creatinina e glicemia), hematimétricos e eletrocardiográficos foram realizados antes e no 7.º e 14.º dia após o tratamento. A eletroencefalografia foi realizada em 20 indivíduos antes e mais ou menos 2 horas após a administração do medicamento.

O controle de cura baseou-se em 8 coprocopias utilizando-se duas técnicas (Hoffman e Kato/Katz) para cada amostra de fezes. Quatro coprocopias foram realizadas com intervalos mensais e quatro com intervalos quinzenais. Se negativas as coprocopias o paciente era submetido a biopsia retal.

Nos controles bioquímicos e hematimétricos os testes da igualdade de média foram efetuados utilizando-se a estatística "t", supondo-se igualdade de variância. Adotou-se um nível de significância igual a 0,05.

RESULTADOS

O oltipraz de um modo geral não foi bem tolerado, haja vista que 63,9% dos indivíduos tratados apresentaram um ou mais efeitos colaterais (Tabela VI). As reações gastrointestri-

TABELA VI

Distribuição do n.º e % dos pacientes tratados com oltipraz, que apresentaram ou não manifestações colaterais

Manifestações colaterais (*)	(N.º)	(%)
Sem queixas	26	36,1
Tonturas	16	22,2
Sonolência	16	22,2
Náuseas	16	22,2
Cefaléia	7	9,7
Astenia	7	9,7
Vômitos	6	8,3
Parestesias (dolorosas ou não)	6	8,3
a) membros superiores e inferiores (4)		
b) lábio e língua (1)		
c) generalizada (1)		
Dor abdominal	5	7,0
Diarréia	3	4,2
Erupção cutânea	3	4,2
a) exantema (2)		
b) urticária generalizada (1)		
Escotomas	2	2,8
Síalose	2	2,8
Nódulos dolorosos nas extremidades	2	2,8
Eritema nodoso	1	1,4
Lacrimejamento	1	1,4
Soluços	1	1,4
Côhria	1	1,4

(*) Alguns pacientes apresentaram um ou mais de um efeito colateral

nais surgiram na grande maioria dos casos nas três primeiras horas após a medicação, ao contrário de outros efeitos tóxico-colaterais de caráter sistêmico (astenia, parestesias, erupções cutâneas, nódulos dolorosos de extremidades, eritema nodoso e escotomas) que surgiram durante os sete primeiros dias que se seguiram ao tratamento.

Dos 72 indivíduos tratados, 40 tinham o eletrocardiograma sem alterações antes do tratamento e 8 apresentaram uma ou mais alterações no traçado nos controles pós-tratamento: arritmias sinusal (3), alteração de repolarização

ventricular (3), extrasístolia (2), bloqueio A-V do 1.º grau (1) e sobrecarga ventricular esquerda (1).

A eletroencefalografia realizada em 20 pacientes não evidenciou em nenhum indivíduo qualquer alteração no traçado.

Nos controles hematimétricos houve uma diminuição dos monócitos (2.ª semana) e elevação dos linfócitos (1.ª semana) estatisticamente significantes. Na bioquímica do sangue de significância estatística ocorreu diminuição da bilirrubina indreta na 2.ª semana (Tabela VII e VIII)

TABELA VII

Médias, desvios padrão e estatística "t" das variáveis estudadas nas fases pré-tratamento e 7 dias pós-tratamento em pacientes esquistossomóticos tratados com oltipraz

Variável	Média ± desvio padrão		Número de pacientes	Estatística "t"
	Pré-tratamento	7 dias		
Hemácias x 10 ⁶	4,9 ± 0,6	4,9 ± 0,6	15	0,00
Hematócrito	43,9 ± 4,2	44,2 ± 4,0	13	0,79
Hemoglobina	13,5 ± 1,6	13,6 ± 1,7	31	1,26
Leucócitos x 1000	7,1 ± 1,9	7,5 ± 2,5	32	0,86
Neutrófilo segmentado	54,1 ± 8,8	49,2 ± 12,9	18	1,75
Neutrófilo bastonetes	3,9 ± 2,7	3,3 ± 2,3	18	1,05
Linfócitos	29,3 ± 9,0	34,0 ± 9,4	18	2,27(*)
Monócitos	4,5 ± 3,6	4,0 ± 2,3	18	0,55
Eosinófilos	6,5 ± 5,2	9,3 ± 8,3	18	1,89
Fosfatase alcalina	158,7 ± 48,8	162,3 ± 59,1	31	0,58
Aspartato amino transferase (TGO)	13,0 ± 4,5	12,4 ± 3,4	27	0,98
Alanina amino transferase (TGP)	14,5 ± 6,4	13,7 ± 6,1	32	0,76
Gama glutamil transferase (GT)	20,8 ± 15,2	20,0 ± 15,7	31	0,57
Dehidrogenase láctica (DEHL)	174,2 ± 35,6	181,1 ± 41,4	32	0,93
Leucina amino asilamidase (LAP)	16,2 ± 4,7	16,2 ± 3,7	32	0,05
Bilirrubina direta	0,3 ± 0,1	0,2 ± 0,1	31	0,86
Bilirrubina indireta	0,3 ± 0,2	0,3 ± 0,1	31	0,97
Proteínas totais	7,6 ± 0,6	7,5 ± 0,6	30	0,57
Albumina	4,3 ± 0,5	4,2 ± 0,6	30	0,67
Globulina	3,3 ± 0,6	3,2 ± 0,6	30	0,62
Alfa-1-globulina	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,1	29	0,05
Alfa-2-globulina	0,6 ± 0,2	0,6 ± 0,1	29	0,18
Beta-globulina	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,2	30	0,98
Gama-globulina	1,5 ± 0,4	1,5 ± 0,5	30	0,44
Uréia	24,6 ± 8,0	25,0 ± 8,2	31	0,32
Creatinina	0,9 ± 0,3	0,9 ± 0,5	31	0,75
Glicemia	85,4 ± 11,7	89,7 ± 13,7	18	1,81
Tempo de protrombina (TP)	11,9 ± 1,2	12,3 ± 0,8	11	0,81
Tempo de trombina (TT)	14,3 ± 1,6	14,5 ± 2,0	11	0,31
Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA)	48,0 ± 6,4	47,1 ± 1,9	11	0,49

(*) Significante ao nível de 5%

Dos 72 indivíduos tratados 49 completaram o controle de cura previamente estabelecido. Destes, 20 apresentaram falhas no tratamento, traduzidas pela evidencição de ovos viáveis nas fezes (19) e na biópsia retal (1). Dos 29 pacientes tratados e que apresentaram as 8 coproscopias negativas, 20 realizaram biópsia da mucosa retal, sendo 1 positivo para ovos viáveis

de *S. mansoni*, determinando um índice de 5% de "falsos negativos" com relação às coproscopias. A eficácia do oltipraz para todas as faixas etárias foi de 59,2%. Nos casos em que não se obteve a cura parasitológica, a redução do número de ovos/g. de fezes foi da ordem de 83,6% (Tabela IX).

T A B E L A VIII

Médias, desvios padrão e estatística "t" das variáveis estudadas nas fases pré-tratamento e 14 dias pós-tratamento em pacientes esquistossomóticos tratados com oltipraz

Variável	Média ± desvio padrão		Número de pacientes	Estatística "t"
	Pré-tratamento	14 dias		
Hemácias x 10 ⁶	4,8 ± 0,4	4,8 ± 0,4	9	0,20
Hematócrito	39,9 ± 4,9	39,6 ± 2,9	9	0,17
Hemoglobina	13,0 ± 1,9	13,1 ± 1,3	14	0,11
Leucócitos x 1000	7,2 ± 2,1	7,0 ± 2,4	14	0,48
Neutrófilo segmentados	55,2 ± 9,8	50,8 ± 9,0	11	2,00
Neutrófilo bastonetes	3,9 ± 3,0	3,6 ± 2,6	11	0,31
Linfócitos	26,9 ± 6,6	30,7 ± 9,1	11	1,12
Monócitos	4,9 ± 3,3	2,7 ± 1,8	11	3,01(*)
Eosinófilos	6,4 ± 5,4	6,9 ± 8,1	11	1,43
Fosfatase alcalina	199,8 ± 143,2	211,6 ± 145,5	13	0,93
Aspartato amino transferase (TGO)	11,6 ± 3,3	11,5 ± 2,3	12	0,09
Alanina amino transferase (TGP)	12,1 ± 5,8	12,0 ± 5,3	14	0,08
Gama glutamil transferase (GT)	17,6 ± 19,3	16,7 ± 13,1	12	0,21
Dehidrogenase láctica (DHL)	187,5 ± 40,4	188,9 ± 43,5	8	0,08
Leucina amino arilamidase (LAP)	16,5 ± 5,0	17,2 ± 5,6	13	0,48
Bilirrubina direta	0,2 ± 0,1	0,3 ± 0,1	12	1,16
Bilirrubina indireta	0,3 ± 0,1	0,2 ± 0,1	12	2,59(*)
Proteínas totais	7,5 ± 0,8	7,2 ± 0,7	14	1,18
Albumina	4,3 ± 0,6	4,0 ± 0,5	14	1,20
Globulina	3,2 ± 0,5	2,9 ± 0,6	14	1,31
Alfa-1-globulina	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,1	14	0,56
Alfa-2-globulina	0,7 ± 0,1	0,6 ± 0,2	14	1,79
Beta-globulina	1,0 ± 0,2	0,9 ± 0,2	14	0,86
Gama-globulina	1,4 ± 0,2	1,3 ± 0,4	14	0,74
Uréia	23,1 ± 4,4	21,3 ± 5,3	12	1,05
Creatinina	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,2	12	0,19
Glicemia	85,8 ± 9,1	76,9 ± 5,4	8	1,92
Tempo de protrombina (TP)	12,7 ± 1,2	12,2 ± 0,4	6	1,16
Tempo de trombina (TT)	13,7 ± 0,8	14,0 ± 2,3	6	0,50
Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA)	48,7 ± 3,4	52,7 ± 12,2	6	0,92

(*) Significante ao nível de 5%

DISCUSSÃO

No presente estudo o oltipraz demonstrou ser de eficácia relativa e determinante de efeitos tóxico-colaterais de caráter sistêmico na terapêutica da infecção humana pelo *S. mansoni*.

Os efeitos colaterais gastrointestinais (cólicas, náuseas, vômitos e diarreia) e neuropsiquiátricos (cefaléia, tonturas e sonolência) foram leves ou moderados, estando em concordância com os dados de literatura 1,4,6,7,8. Contudo, em nossa casuística foram detectados efeitos tóxico-colaterais de caráter sistêmico (astenia, parestesias, nódulos dolorosos de extremidades, erupções cutâneas, escotomas, eritema nodoso) que requer estudos complementares para esclarecimentos de sua fisiopatogenia. GENTILINI & col.⁴, REY & col.⁷ e KATZ & col.⁶ descreveram efeitos tóxico-colaterais com o uso do oltipraz caracterizado por: parestesias,

dores e contratura das extremidades, compatíveis com alguns dos nossos achados. Entretanto o aparecimento de nódulos dolorosos inflamatórios das extremidades, eritema nodoso e escotomas não tinham ainda registro na literatura sobre o oltipraz.

Em nossa avaliação bioquímica, hematemétrica e eletroencefalográfica não detectamos nenhuma alteração de maior importância e que repercutisse clinicamente, estando em concordância com os trabalhos de literatura correlata que revimos 1,4,5,6,7,8.

Embora tenhamos detectado alterações no traçado eletrocardiográfico após o tratamento, estas foram de caráter transitório e sem repercussão clínica.

Quanto à eficácia os dados da literatura nos oferecem índices de cura muito superiores aos

T A B E L A IX

Distribuição dos pacientes tratados com oltipraz, que apresentaram falha no tratamento, segundo a idade, forma clínica e "carga parasitária" antes e pós o tratamento

N.º	Idade	Forma clínica (*)	Ovos/g de fezes	
			Pré	Pós-tratamento
1	30	HE	168	144
2	25	HI	240	48
3	42	HI	384	72
4	35	I	1248	24
5	29	HI	744	48
6	37	I	1080	48
7	32	I	552	120
8	35	I	408	48
9	30	I	192	24
10	26	HI	360	48
11	33	I	120	96
12	31	I	264	72
13	12	I	240	24
14	55	I	144	48
15	29	I	96	0-Biópsia retal
16	27	I	144	24
17	24	HI	840	360
18	33	I	288	72
19	20	HI	648	48
20	27	I	480	48

(*) I = Intestinal, HI = Hépatointestinal e HE = Hépatoesplênica

nossos ou seja de 59,2%. BELLA & col.¹ empregando dosagem de 25 e 35 mg/Kg de peso, obteve índice médio de cerca de 94%. GENTILINI & col.⁴, utilizando dose total de 3 a 5 g durante 2 a 5 dias obteve 100% de cura. KATZ & col.^{5,6} empregando a mesma dosagem por nós utilizada (ou seja 30 mg/kg de peso dose única) encontrou em duas oportunidades índices de 100,0 e 81,2% de cura parasitológica.

Concluimos que o oltipraz apresenta eficácia relativa contra o *S. mansoni* em infecção humana (59,2% de cura parasitológica) inferior aos índices por nós detectados no emprego do oxamniquine (82,8%) e o praziquantel (71,3%)^{2,3}. Por outro lado o oltipraz determinou efeitos tóxicos colaterais de caráter sistêmico, que requerem estudos ulteriores para efetivos esclarecimentos.

SUMMARY

Therapeutical investigation of oltipraz in human infection due to *S. mansoni*

Seventy two patients with schistosomiasis mansoni, registered in the Infectious and Pa-

rasitic Disease Ward, Hospital das Clínicas, Faculty of Medicine, University of São Paulo, were treated with a single oral dose of oltipraz, 30 mg/kg body weight. Their ages ranged from seven to 58 years and eight patients (11.1%) were under fifteen. The main side effects found in this trial were: dizziness 22.2%; drowsiness 21%; nausea 22.2%; headache 9.7%; asthenia 9.7%; paresthesia 8.3%; vomiting 3.3%; abdominal cramps 7.0%; diarrhea 4.2%; dry mouth 2.8%; tender nodules in extremities 2.8%; exanthema 2.8%. Other complaints were seen less often. The drug toxicity was evaluated by workout — blood counts, kidney function tests (BUN and creatinine), hepatic function test (serum enzymes and bilirubin), EKG and EEG — performed before as well as after treatment. No relevant abnormality was found. Success of therapy was assessed in 49 patients through eight consecutive stool examinations, performed during the six-month period following the drug administration. Both Hoffman's and Kato-Katz's techniques were used. Rectal biopsies were carried out in 20 patients out of 29 whose stool examinations were negative and just one yielded positive, indicating a 5% rate of false negative examinations. The overall cure rate was 59.2%. The present results point out that oltipraz at the used dose levels is relatively efficacious in the treatment of schistosomiasis mansoni. Its toxic reactions and side effects on the other hand require further investigation.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Aluisio Augusto Cotrim Segurado pela ajuda na realização do presente trabalho.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BELLA, H.; RAHIM, A. G. A.; MUSTAFA, M. D.; AHMED, M. A. M.; WASFI, S. & BENNETT, J. L. — Oltipraz — Antischistosomal efficacy in Sudanese infected with *Schistosoma mansoni*. Amer. J. trop. Med. Hyg., 31: 775-778, 1982.
- CARVALHO, S. A. — Aspectos epidemiológicos e quimioterápicos na esquistossomose mansoni. Contribuição ao estudo da quimioterapia pelo oxamniquine. São Paulo, 1978. (Dissertação de mestrado — Faculdade de Medicina da USP).
- CARVALHO, S. A.; AMATO NETO, V.; ZEITUNE, J. M. R.; GOLDBAUM, M.; CASTILHO, E. A. & GROSSMAN,

- R. M. — Avaliação terapêutica do praziquantel (Embay 8440) na infecção humana pelo *S. mansoni*. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 26: 51-59, 1984.
4. GENTILINI, M.; DUFLO, B.; RICHARD-LENOBLE, D.; BRUCKER, G.; DANIS, M.; NIEL, G. & MEUNIER, Y. — Assessment of 35.972 RP (Oltipraz). A new anti-schistosomal drug against *Schistosoma haematobium*, *Schistosoma mansoni* and *Schistosoma intercalatum*. *Acta trop. (Basel)*, 37: 271-274, 1980.
5. KATZ, N.; ROCHA, R. S. & CHAVES, A. — Doseranging clinical trial with oltipraz in schistosomiasis. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 24: 40-48, 1982.
6. KATZ, N.; ROCHA, R. S. & CHAVES, A. — Assessment of oltipraz in schistosomiasis mansoni. Clinical trial. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 26: 147-151, 1984.
7. REY, J. L.; SELLIN, B.; MOUCHET, F.; SELLIN, E.; SIMONKOVICH, E. & CHARMOT, G. — Schistosomose urinaire. Premier essai de traitement de masse sur le terrain (Niger). *Sem. Hôp. Paris*, 59: 707-710, 1983.
8. RHÔNE-POLENC (LABORATORIES) — Internal report, May, 1981.

Recebido para publicação em 10/7/1985.