

ALTERAÇÕES ELETROCARDIOGRÁFICAS EM PACIENTES COM ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA TRATADOS COM HICANTONE

Lauro TAKAOKA (1), José Luís da Silveira BALDY (2), Joselina do Nascimento PASSOS (3), Elza Cotrim SOARES (4), José Murilo Robilotta ZEITUNE (4) e José Eduardo SIQUEIRA (5)

RESUMO

Os Autores realizaram estudo eletrocardiográfico em 97 pacientes com esquistossomose mansônica (fase crônica), submetidos a tratamento com hicantone (dose única de 2,5 mg/kg, por via intramuscular). Em todos os casos, previamente ao tratamento, o eletrocardiograma e o exame clínico cardiológico eram normais. Nos 80 pacientes do Grupo A efetuaram-se três eletrocardiogramas, 30 minutos, seis horas e 24 horas depois da administração do hicantone, verificando-se alterações freqüentes e precoces, presentes em 70% dos casos no exame realizado 30 minutos após a injeção do medicamento. No grupo controle (Grupo B), constituído de 17 pacientes, não se observaram alterações nos eletrocardiogramas realizados 30 minutos, seis horas e 24 horas depois da injeção de placebo, exceto em um caso. Com base nos resultados de suas observações e nas de outros trabalhos, concluíram os Autores que: 1) O hicantone determina, ele mesmo, alterações eletrocardiográficas freqüentes, de pequena intensidade, de aparecimento precoce e de curta duração; 2) Os efeitos miocardiotoxicos do hicantone, evidenciados pelos estudos eletrocardiográficos, têm pequeno significado clínico, não tornando necessária a realização rotineira de eletrocardiograma antes do tratamento de pacientes com esquistossomose mansônica; 3) O hicantone pode ser administrado a pacientes cardiopatas ou potencialmente cardiopatas, devendo evitar-se o seu emprego em doentes com hipertensão pulmonar e insuficiência cardíaca congestiva descompensada. É, portanto, indiscutível, do ponto de vista cardiológico, a necessidade de realizar-se pelo menos um exame clínico sumário antes da prescrição do hicantone.

INTRODUÇÃO

Constitui fato bem conhecido que medicamentos utilizados na terapêutica específica da esquistossomose mansônica — os antimoniais trivalentes, o niridazol e o hicantone — possam determinar alterações eletrocardiográficas. A importância dessa verificação refere-se à necessidade de dimensionar com

precisão o espectro cardiotóxico das modernas drogas esquistossomicidas, particularmente com vista à segurança de seu eventual emprego nos tratamentos em massa^{8, 21}.

Foram avaliadas com precisão, por outros Autores, as alterações eletrocardiográficas

Trabalho realizado pelas Disciplinas de Doenças Transmissíveis (Departamento de Medicina Geral e Saúde Comunitária), Doenças do Aparelho Digestivo e Cardiologia (Departamento de Gastropneumocardiologia) do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina (PR), Brasil

- (1) Auxiliar de ensino da Disciplina de Doenças Transmissíveis
- (2) Professor-titular da Disciplina de Doenças Transmissíveis
- (3) Professora assistente da Disciplina de Doenças Transmissíveis
- (4) Professor assistente da Disciplina de Doenças do Aparelho Digestivo
- (5) Professor assistente da Disciplina de Cardiologia

causadas pelo niridazol^{1, 4, 10, 14} e pelos anti-moniais trivalentes^{3, 11, 18, 22, 27}.

Quanto ao hicanzone, considerado um dos medicamentos mais eficazes para o tratamento específico da esquistossomose mansônica^{5, 7-9, 12, 13, 15-17, 19, 20}, vários estudos foram efetuados analisando as alterações eletrocardiográficas que pode determinar.

Na investigação pioneira de KATZ & col.^{15, 16}, verificaram-se anormalidades no traçado eletrocardiográfico (alterações da onda T e do segmento ST) em 13 (56,4%) dos 23 casos de esquistossomose mansônica (fase crônica) tratados com hicanzone (2,0 a 3,0 mg/kg/dia, durante cinco dias consecutivos, por via oral), com o exame retornando aos padrões de normalidade entre uma e quatro semanas depois de terminado o tratamento.

SALGADO & col.²⁴, numa primeira observação, estudaram 12 pacientes com a forma intestinal da esquistossomose mansônica submetidos a tratamento com hicanzone (3,0 a 5,0 mg/kg/dia, por via oral, durante três ou quatro dias e 2,0 a 3,0 mg/kg/dia, por via intramuscular, durante quatro dias seguidos); observaram em sete casos (58,3%) aparecimento de alterações da onda T (sobretudo diminuição de amplitude), raras extrassístoles em um caso (8,3%) e em outro intensas alterações de T e do segmento ST.

Levando a efeito estudo eletrocardiográfico seriado em 11 pacientes na fase crônica da esquistossomose mansônica, OLIVEIRA & col.²⁰ não observaram alterações em nenhum dos seis pacientes que receberam uma dose de 2,0 ou 2,5 mg/kg/dia, durante quatro dias consecutivos, de hicanzone administrado por via intramuscular. Nos cinco pacientes tratados com quatro doses de 3,0 mg/kg, ocorreram, entretanto, alterações do traçado, representadas em quatro por discreta diminuição da onda T e, em um, por alterações intensas da repolarização ventricular. Em todos os casos encontrava-se normal o eletrocardiograma efetuado três dias depois do tratamento.

RAPOSO DE ALMEIDA & col.²³ avaliaram as alterações do eletrocardiograma em 45 pacientes com esquistossomose mansônica (fase crônica) tratados com hicanzone na dose de 3,3 mg/kg, em dose única, por via intramuscular, fazendo registro dos traçados

antes, 24 horas depois e sete dias após o tratamento, repetindo o exame no trigésimo dia quando se tinha observado alguma anormalidade nos eletrocardiogramas anteriores. Verificaram o aparecimento de alterações em apenas dois casos (4,4%), representadas por anomalias da onda T, que se fizeram presentes no exame realizado no sétimo dia depois da injeção de hicanzone; no trigésimo dia o traçado tinha retornado ao normal em ambos os casos.

Estudando 20 pacientes com esquistossomose mansônica (fase crônica), CUNHA & col.⁶, em eletrocardiograma efetuado logo após o término do tratamento com hicanzone (dose única de 2,0 a 3,0 mg/kg, por via intramuscular), observaram alteração (bradiarritmia sinusal) num só caso.

Em novo estudo de 62 pacientes com esquistossomose mansônica (fase crônica) tratados com hicanzone (2,5 mg/kg, por via intramuscular, em dose única), fazendo registros eletrocardiográficos antes, 30 minutos depois, na quinta hora e 24, 48, 72 e 96 horas depois do tratamento, SALGADO & col.²⁶ encontraram alterações do traçado em 42 casos (67,7%), sendo mais comuns as anormalidades de T e de ST, observando-se achatamento da onda T em 23 casos (37,0%), discreto supradesnivelamento do segmento ST em cinco casos (8,0%), discreto aumento da amplitude da onda T em um (1,6%) e suave infradesnivelamento do segmento ST em outro caso (1,6%); ocorreram também desaparecimento do padrão de vagotonia em dois casos (3,2%), diminuição relativa da frequência cardíaca em 11 (17,7%), aumento relativo da frequência cardíaca em cinco (8,0%), extrassístoles supraventriculares e ventriculares em três (4,8%) e ritmo nodal juncional em um (1,6%). Entre os 23 casos nos quais se verificou discreto achatamento da onda T, em dez (43,4%) as alterações surgiram no eletrocardiograma registrado 30 minutos depois da injeção de hicanzone.

Considerando-se que: a) a esquistossomose mansônica é uma das mais difundidas — e em franca expansão — endemias parasitárias brasileiras, estimando-se haver de seis a oito milhões de infectados em nosso país²; b) nas áreas endêmicas da esquistos-

somose mansônica deve ser estudada a possibilidade da aplicação da quimioterapia, em escala relativamente ampla, usando-se agentes eficazes e inócuos, com o objetivo não só de diminuir a gravidade da esquistossomose, mas também as taxas de transmissão²¹, constituindo-se a quimioterapia de massa em medida potencial de grande valor, em combinação com outros métodos para controle da esquistossomose mansônica⁸; c) o hican-tone representa na atualidade uma das drogas mais eficazes para o tratamento da esquistossomose mansônica^{5, 7-9, 12, 13, 15-17, 19, 20}; impõe-se como necessidade a realização de estudos pormenorizados sobre os efeitos adversos desse medicamento e de outros modernos esquistossomicidas.

Por esse motivo, pretendendo contribuir para o conhecimento mais completo e preciso dos efeitos do hican-tone sobre o coração, realizamos este estudo, com análise seriada de eletrocardiogramas e inclusão de grupo controle.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 97 pacientes, assintomáticos ou oligossintomáticos, com esquistossomose mansônica (forma hepatintestinal ou hepatoesplênica não descompensada da fase crônica), com idade variando entre 10 e 54 anos, sendo 68 do sexo masculino e 29 do sexo feminino, todos com exame clínico cardiológico e eletrocardiograma normais, distribuídos ao acaso em dois grupos:

Grupo A, constituído de 80 pacientes com idade entre dez e 54 anos, sendo 60 do sexo masculino e 20 do sexo feminino.

Grupo B (grupo controle), formado por 17 pacientes com idade entre 16 e 40 anos, sendo oito do sexo masculino e nove do sexo feminino.

No *Grupo A* realizaram-se em todos os pacientes traçados eletrocardiográficos completos, 30 minutos, seis horas e 24 horas depois da administração de hican-tone (*Etrethol Winthrop*), por via intramuscular profunda, na região glútea, em dose única de 2,5 mg/kg de peso corporal.

Nos pacientes do *Grupo B* realizaram-se eletrocardiogramas 30 minutos, duas horas e 24 horas depois da aplicação de 2,0 ml de

água destilada (placebo) por via intramuscular profunda, na região glútea. Todos os participantes desse grupo receberam, logo após o último registro eletrocardiográfico, injeção de hican-tone, segundo o mesmo esquema utilizado para os pacientes do *Grupo A*; os resultados do eletrocardiograma efetuado 30 minutos depois do tratamento foram computados, posteriormente, na análise feita em conjunto com os casos do *Grupo A*.

RESULTADOS

A análise de todos os eletrocardiogramas efetuados nos pacientes do *Grupo A* permitiu observar traçados anormais em 56 (70,0%) dos 80 casos estudados. As alterações registradas apareceram no exame realizado 30 minutos após a injeção de hican-tone em 55 casos (68,7%), em 43 (53,7%) dos quais persistiam, embora menos intensas, no eletrocardiograma feito 24 horas depois do tratamento. Em 13 casos (16,2%) somente ocorreu o aparecimento de alterações eletrocardiográficas no exame efetuado 24 horas após a injeção de hican-tone. Em apenas um caso (1,2%) deu-se o aparecimento de alterações, persistentes no exame seguinte, no eletrocardiograma realizado seis horas depois do tratamento.

No *Grupo B* (grupo controle), não se verificaram alterações eletrocardiográficas depois da administração do placebo, exceto num dos pacientes, no traçado obtido 24 horas depois, em que apareceu uma extrasístole ventricular. Aliás, essa alteração foi observada em somente dois casos (2,5%) do *Grupo A*.

As alterações eletrocardiográficas registradas em 10 (58,8%) dos 17 casos do *Grupo A*, 30 minutos após a injeção de hican-tone que receberam posteriormente, foram representadas por alterações também encontradas no *Grupo A*.

Na Tabela I especificam-se as alterações eletrocardiográficas observadas no conjunto dos 97 pacientes, no exame efetuado 30 minutos após o tratamento.

Nas Figs. 1, 2, 3 e 4 ilustram-se as alterações eletrocardiográficas registradas em pacientes de ambos os grupos.

TABELA I

Alterações eletrocardiográficas em 97 pacientes com esquistossomose mansônica, 30 minutos após a injeção de hicanitone

Alterações eletrocardiográficas	n.º de casos	(%)
Alterações morfológicas da onda T	38	39,2
Alterações morfológicas de T e aumento de QTc	18	18,5
Aumento do QTc	5	5,1
Extrassístoles ventriculares	1	1,0
Extrassístoles supraventriculares	1	1,0
Dissociação átrio-ventricular	1	1,0
Marcapasso mutável	1	1,0
Bloqueio AV do primeiro grau	1	1,0
Ausentes	31	31,9
Total	97	100

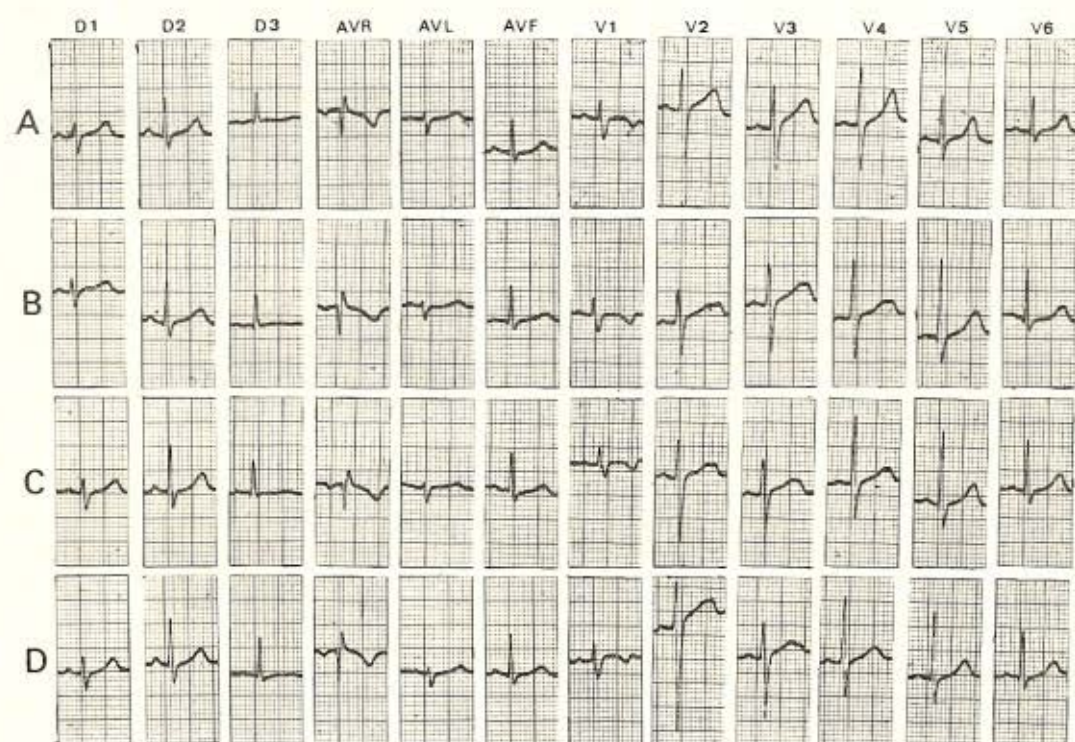


Fig. 1 — Evolução eletrocardiográfica de paciente (C.M., 16 anos, masculino) do Grupo A: A — Eletrocardiograma normal, prévio ao tratamento. B — Eletrocardiograma efetuado 30 minutos após a administração do hicanitone; achatamento da onda T, evidente em V₂, V₃ e V₄, e menos acentuado em outras derivações. C e D — Persistência das alterações nos eletrocardiogramas realizados seis horas (C) e 24 horas (D) depois do tratamento.

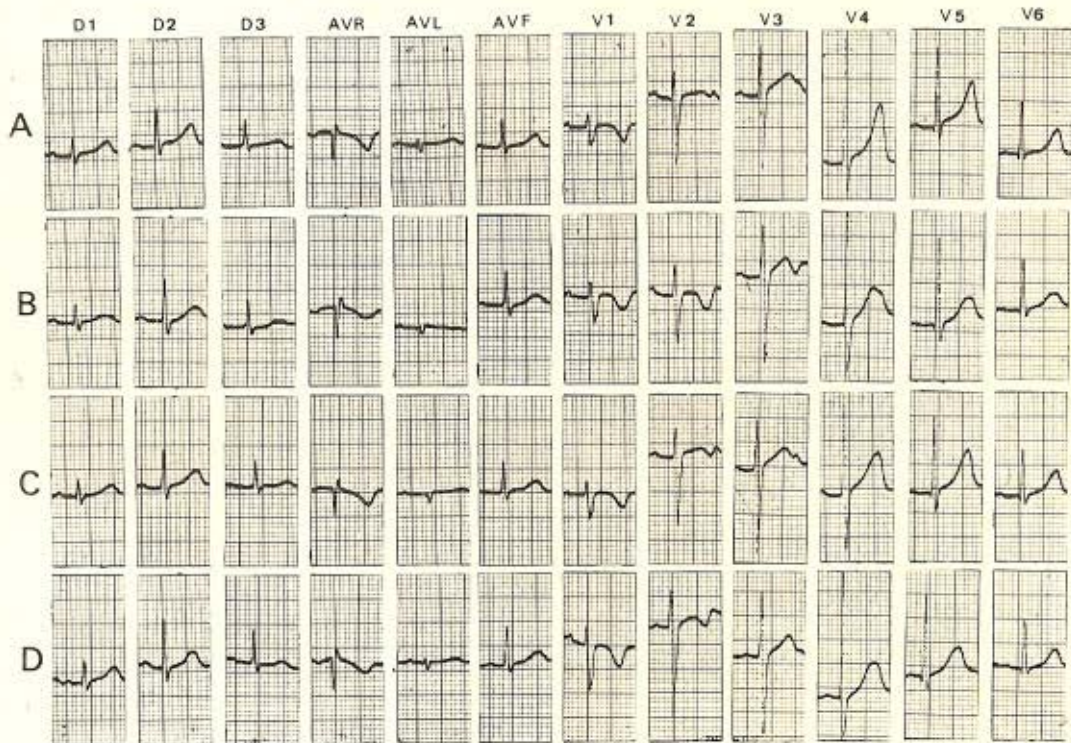


Fig. 2 — Evolução eletrocardiográfica de paciente (A.A., 8 anos, masculino) do Grupo A: A — Eletrocardiograma normal, prévio ao tratamento. B — Eletrocardiograma efetuado 30 minutos após a administração do hicanitone; achatamento da onda T em D₁, D₂, AVL, AVF, V₄, V₅ e V₆, com inversão em V₂ e V₃. C e D — Persistência das alterações (em menor intensidade que em B) nos eletrocardiogramas realizados seis horas (C) e 24 horas (D) depois do tratamento.

DISCUSSÃO

À semelhança de outras verificações^{24, 26}, observamos em nosso estudo que o hicanitone determina, ele mesmo, alterações eletrocardiográficas muito frequentes e precoces (em 68,7% de nossos casos, 30 minutos após sua administração), embora de pequena intensidade, persistindo comumente (em 53,7% dos nossos casos) durante as primeiras 24 horas depois de efetuado o tratamento.

Nossos achados e de outros Autores^{20, 26} estão em desacordo com as observações de RAPOSO DE ALMEIDA & col.²³ e as de CUNHA & col.⁶; embora a análise desses Autores não se refira ao eletrocardiograma efetuado 30 minutos após a injeção de hicanitone, as alterações descritas para os exames realizados 24 horas e sete dias depois do trata-

mento por RAPOSO DE ALMEIDA & col.²³, e logo depois do tratamento por CUNHA & col.⁶ são de prevalência muito baixa, em contraposição com o alto índice de alterações eletrocardiográficas da nossa casuística.

Os tipos de alterações eletrocardiográficas por nós observados corresponderam, de modo geral, às descritas em trabalhos anteriores^{15, 16, 20, 24, 26}, predominando os distúrbios de repolarização ventricular.

Como não analisamos a evolução eletrocardiográfica senão até somente 24 horas depois do tratamento, fundamentamos nas verificações de SALGADO & col.²⁴ e de OLIVEIRA & col.²⁰ a afirmação de que os distúrbios eletrocardiográficos relacionados com o emprego do hicanitone têm curta duração. A duração das alterações não ultrapassou três

dias na casuística de SALGADO & col.²⁴; também nos cinco casos estudados por OLIVEIRA & col.²⁵ já haviam desaparecido por completo 72 horas depois de terminado o tratamento.

Sugerem SALGADO & col.^{24, 26} que as alterações eletrocardiográficas — descritas como frequentes, de aparecimento precoce, de pequena intensidade e de rápida regressão —, encontradas nos pacientes submetidos a tratamento com hicanone, poderiam não ter sido determinadas pela ação do medicamento administrado. Essa possibilidade foi completamente rejeitada pelos resultados do nosso estudo, cuja discrepância, no Grupo A e no Grupo B (controle), permite concluir que as alterações eletrocardiográficas regis-

tradas se devem à atuação do hicanone sobre o miocárdio. Concordamos com RAPOSO DE ALMEIDA & col.²³ em que, apesar da irrelevância das alterações observadas, a droga é indiscutivelmente cardiotóxica, se bem que as repercussões desse efeito adverso sejam, via de regra, de pequeno significado clínico.

Nenhum de nossos pacientes apresentava *cor pulmonale* crônico esquistossomótico, miocardiopatia ou insuficiência cardíaca de qualquer natureza. Nossas conclusões de que o hicanone pode acarretar alterações eletrocardiográficas pouco intensas e de pequeno significado clínico refere-se, portanto, a doentes em que à esquistossomose mansônica não se associem os distúrbios referidos.

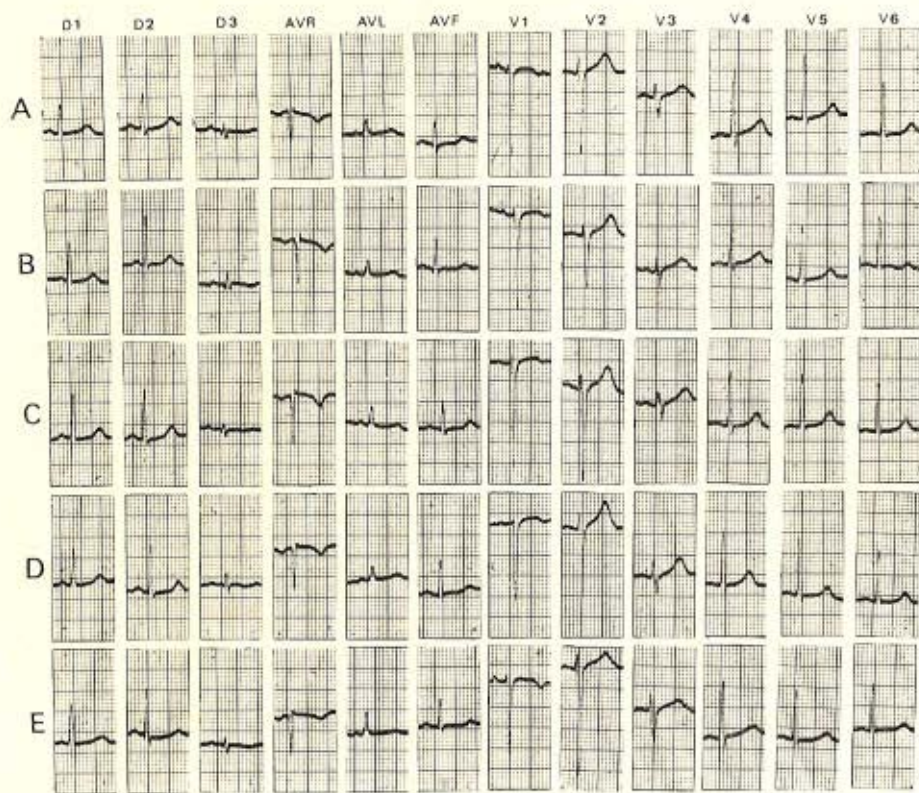


Fig. 3 — Evolução eletrocardiográfica de paciente (M.V.A., 20 anos, feminino) do Grupo B: A — Eletrocardiograma normal, prévio à injeção do placebo. B, C e D — Eletrocardiogramas efetuados 30 minutos (B), seis horas (C) e 24 horas (D) depois da administração do placebo: sem alterações. E — Eletrocardiograma realizado 30 minutos depois da injeção do hicanone: achatamento da onda T, evidente em V₂, V₃ e V₄, e menos acentuado em D₁, D₂, AVL, V₅ e V₆.

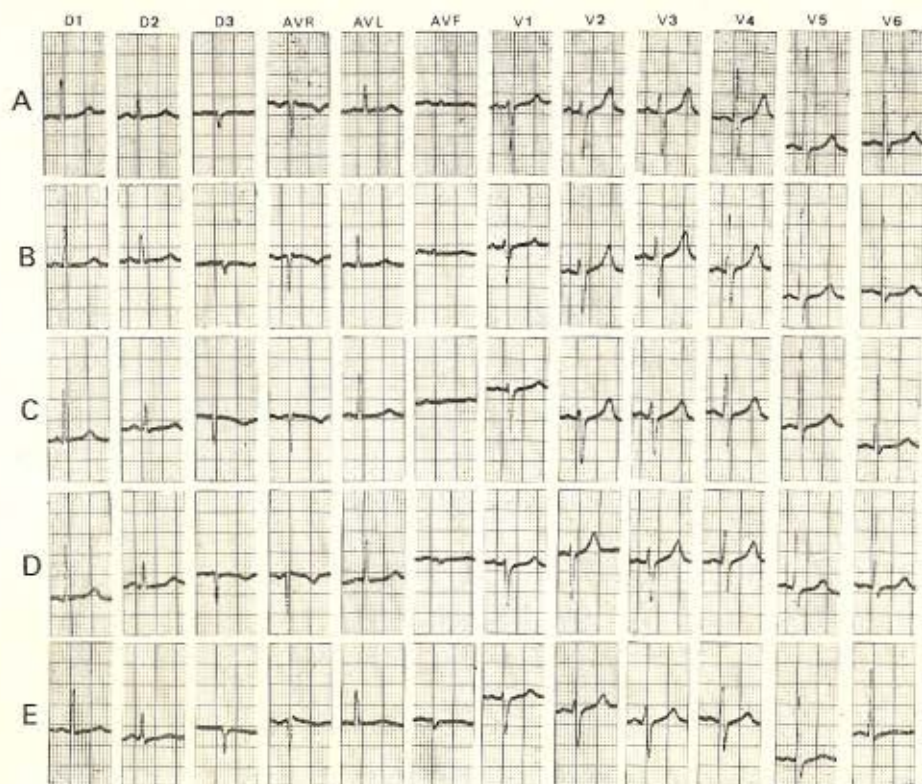


Fig. 4 — Evolução eletrocardiográfica de paciente (J.S.C., 32 anos, masculino) do Grupo B: A — Eletrocardiograma normal, prévio à injeção do placebo. B, C e D — Eletrocardiogramas efetuados 30 minutos (B), seis horas (C) e 24 horas (D) depois da administração do placebo: sem alterações. E — Eletrocardiograma realizado 30 minutos depois da injeção do hicanthone: achatamento difuso da onda T, muito evidente em D₁, D₂, AVL, V₃, V₄, V₅ e V₆.

Para SALGADO & col.^{25, 26}, entretanto, não há motivo que justifique a contra-indicação do hicanthone a pacientes cardiopatas ou potencialmente cardiopatas; recomendam esses Autores²⁵, porém, que se evite o seu emprego em doentes com hipertensão pulmonar e/ou insuficiência cardíaca descompensada.

Concluindo, podemos afirmar que: 1) O hicanthone determina, ele mesmo, alterações eletrocardiográficas freqüentes, de pequena intensidade, de aparecimento precoce e de curta duração; 2) O efeito miocardiotoxicidade do hicanthone tem pequeno significado clínico, não tornando necessária a realização rotineira de eletrocardiograma antes do tratamento dos pacientes com esquistossomose mansônica; 3) O hicanthone pode ser utilizado em pacientes cardiopatas ou potencial-

mente cardiopatas, devendo evitar-se sua administração a pacientes com hipertensão pulmonar e/ou insuficiência cardíaca descompensada. É, portanto, indiscutível, do ponto de vista cardiológico, a necessidade de pelo menos um exame clínico sumário antes da aplicação do hicanthone.

SUMMARY

Electrocardiographic alterations in patients with Schistosomiasis mansoni treated with Hycanthon

The Authors performed electrocardiographic study in 97 patients with schistosomiasis mansoni (chronic phase), treated with Hycanthon, a unic dose of 2.5 mg/kg appl-

ied intramuscularly. All the patients had normal electrocardiogram and clinical examination before treatment.

In 80 patients from Group A, three electrocardiograms were made 30 minutes, six hours and 24 hours after Hycanthonone administration; then, electrocardiographic alterations occurred early and frequently, in 70% of the electrocardiograms made 30 minutes after treatment.

In Group B — 17 patients — no alterations were noted in electrocardiograms made 30 minutes, six hours and 24 hours after the intramuscular application of placebo; one case was exception.

With these results and other works, Authors have concluded that: 1) Hycanthonone produces, early and frequently, discrete and transient electrocardiographic changes; 2) The miocardiotoxic effects of Hycanthonone, demonstrated by the electrocardiographic studies, have little clinical meaning; then, it is not necessary the rote realization of electrocardiogram before the use of Hycanthonone in the treatment of schistosomiasis mansoni; 3) Hycanthonone may be utilized in patients with heart problems and potencial cases, but administration should be avoided in patients with pulmonary hypertension and cardiac failure. Therefore, from cardiologic view, it is necessary at least a clinical examination.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à SUCAM, através do Diretor da Regional de Londrina, Dr. Sérgio Roubaud Reis, pelo fornecimento do hicanthone e pelo encaminhamento de grande número dos pacientes incluídos neste estudo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALMEIDA JÚNIOR, N. — Tratamento da esquistossomose mansônica com um novo derivado nitrotiazólico. *Rev. Brasil. Med.* 24:447-452, 1967.
2. BARUZZI, R.G. — Geografia médica das helmintíases. In LACAZ, C.S.; BARUZZI, R.G. & SIQUEIRA JÚNIOR, W. — *Introdu-*

ção à Geografia Médica do Brasil. São Paulo, Edgard Blücher & Universidade de São Paulo, 1972.

3. BEASER, S.B. & RODRIGUEZ-MOLINA, R. — Electrocardiographic changes occurring during treatment with Fuadin solution. *Amer. Heart J.* 32:634-644, 1946.
4. CARVALHO, S.M.; LOYOLA, J.C.; COLEN, S.E. & NEVES, J. — Alterações eletrocardiográficas decorrentes da terapêutica anti-esquistossomótica pelo niridazol. *Folha Médica* 58:367-386, 1969.
5. COUTINHO, A.D. & BARRETO, V.S. — Nossa experiência com o Hycanthonone na esquistossomose mansônica. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 13:57-70, 1971.
6. CUNHA, A.S.; CARVALHO, D.G.; CAMBRAIA, J.N.S. & CANÇADO, J. R. — Manifestações de intolerância do Hycanthonone no tratamento da esquistossomose mansoni. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 13:213-222, 1971.
7. CUNHA, A.S.; CARVALHO, D.G.; CAMBRAIA, J.N.S. & CANÇADO, J.R. — Avaliação terapêutica do "Hycanthonone" (derivado hidroximetílico do Miracil D) na esquistossomose mansoni. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 13:131-136, 1971.
8. DAVIS, A. — Mass Chemotherapy: Problems and Prospects. In MILLER, M.J. (Ed.) — *Proceedings of a Symposium on the future of Schistosomiasis control.* Tulane, Tulane University, 1972.
9. FIGUEIREDO, J.F.M. & PRATA, A. — Eficácia do Hycanthonone no tratamento da esquistossomose mansoni. *Gaz. Méd. Bahia* 69:16-19, 1969.
10. GERMINIANI, H.; LACERDA JÚNIOR, F. S.; MOTA, C.C.S.; BARANSKI, M.C.; MEDINA, H.G.S. & BACILA, M. — Alterações eletrocardiográficas em pacientes com esquistossomose submetidos a tratamento com tioxantônico. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 6:123-125, 1964.
11. GERMINIANI, H.; MOTA, C.C.S.; LACERDA JÚNIOR, F.S. & BARANSKI, M.C. — Alterações eletrocardiográficas observadas em 30 pacientes submetidos a tratamento antimonial. *Arq. Brasil. Cardiol.* 16:299-310, 1963.
12. HUGGINS, D.; CORREIA, J.U. & SOUZA, E.M. — Ensaio clínico com o Hycanthonone no tratamento da esquistossomose mansônica. *Rev. Soc. Brasil. Med. Trop.* 7:305-311, 1973.

TAKAOKA, L.; BALDY, J. L. da S.; PASSOS, J. do N.; SOARES, E. C.; ZEITUNE, J. M. R. & SIQUEIRA, J. E. — Alterações eletrocardiográficas em pacientes com esquistossomose mansônica tratados com hincantone. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 18:378-386, 1976.

13. KATZ, N. — Avaliação terapêutica do Hycanthonone em pacientes com período de infecção esquistossomótica conhecido. *Rev. Soc. Brasil. Med. Trop.* 5:55-60, 1971.
14. KATZ, N.; BITTENCOURT, D.; OLIVEIRA, C.A.; DIAS, R.P.; FERREIRA, H.; GRINBAUM, E.; DIAS, C.B. & PELLEGRINO, J. — Clinical trials with CIBA 32,644-Ba (AMBILHAR r) in schistosomiasis mansoni. *Fóhla Méd.* 53:561-657, 1966.
15. KATZ, N.; OLIVEIRA, C.A. & PELLEGRINO, J. — Ensaio laboratorial e clínico com Hycanthonone, novo agente esquistossomicida. *Rev. Soc. Brasil. Med. Trop.* 1:219-230, 1967.
16. KATZ, N.; PELLEGRINO, J.; FERREIRA, M.T.; OLIVEIRA, C.A. & DIAS, C.B. — Preliminary clinical trials with Hycanthonone, a new antischistosomal agent. *Amer. J. Trop. Med. & Hyg.* 17:743-746, 1968.
17. KATZ, N.; PELLEGRINO, J. & OLIVEIRA, C.A. — Further clinical trials with Hycanthonone, a new antischistosomal agent. *Amer. J. Trop. Med. & Hyg.* 18:924-929, 1969.
18. MEIRELES, P.N. & MACHADO, G.R. — Alterações eletrocardiográficas determinadas pelo gluconato de sódio e antimonila, no tratamento da esquistossomose mansônica. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 2:177-182, 1960.
19. MENDONÇA, J.S.; AMATO NETO, V.; LEVY, A. & MARTINS FILHO, J. — Observações sobre o tratamento da esquistossomose mansônica por meio do hycanthonone, usado em dose única, por via intramuscular. *Rev. Méd. IAMSPE* 1:131-133, 1970.
20. OLIVEIRA, C.A.; CHAMONE, D.A.F.; LEMOS, M.S.; MELLO, J.R.C.; ZEITUNE, J. M.R.; COSTA, W.O.P. & CANGUSSÓ, W.A. — Ensaio terapêuticos com Hycanthonone, administrado por via intramuscular, na esquistossomose mansoni humana. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 11:130-139, 1969.
21. ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD — Informe de un Comité de Expertos de la OMS: Lucha contra la esquistossomiasis. Serie de Informes Tecnicos n.º 515. Ginebra, 1973.
22. PORTUGAL, O.P.; VILELA, M.P.; SOARES, M.A. & BOCANEGRA, J. — Estudos eletrocardiográficos de pacientes esquistossomóticos tratados com antimoniais e tioxantonas. *Arq. Brasil. Cardiol.* 2:190, 1958.
23. RAPOSO DE ALMEIDA, F.M.; MINCIS, M.; VILELA, M.P.; GUIMARÃES, R.X.; PFERFERMAN, A.; CABEÇA, M.; SOARES, M.A.; PRICOLI, T.I.; RODRIGUES, L.D. & RODRIGUES, F.S. — O emprêgo do hycanthonone no tratamento da forma intestinal da esquistossomose mansônica. Estudo clínico-laboratorial e eletrocardiográfico. *Rev. Ass. Méd. Brasil.* 16:315-320, 1970.
24. 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 (Hycanthonone). *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 10:312-315, 1968.
25. SALGADO, J.A.; VELOSO, C. & GALIZZI FILHO, J. — Estudo eletrocardiográfico de pacientes cardiopatas ou potencialmente cardiopatas, portadores de esquistossomose mansoni, tratados com Hycanthonone. Apresentado ao VIII Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Belo Horizonte, 1972.
26. SALGADO, J.A.; VELOSO, C.; GALIZZI FILHO, J.; OLIVEIRA, J.P.M. & TAVARES, E.C.P. — Novo estudo eletrocardiográfico de pacientes com esquistossomose mansoni tratados com Hycanthonone. *Rev. Soc. Brasil. Med. Trop.* 6:129-133, 1972.
27. TEIXEIRA, R. & PRATA, A. — Alterações eletrocardiográficas causadas pelos antimoniais trivalentes no tratamento de pacientes com esquistossomose. *Hospital (Rio)* 58: 915-919, 1960.

Recebido para publicação em 16/7/1975.