



ENSAIOS TERAPÊUTICOS COM O TWSb  
(DIMERCAPTOSSUCCINATO DE ANTIMÓNIO) NA BILHARZÍASE VESICAL

I. RESULTADOS OBTIDOS NA ENFERMARIA ESCOLAR  
(HOSPITAL DO ULTRAMAR) EM LISBOA

OLIVEIRA, C. F., ROCHA, R. M. P., e LEITÃO, M. S. T.

II. RESULTADOS OBTIDOS NO HOSPITAL DE S. PAULO DE LUANDA

SÁ, A. P., BARBOSA, F., e ATAÍDE, P.

III. RESULTADOS OBTIDOS NA GUINÉ NA ENFERMARIA  
DA MISSÃO DE ENDEMIAS

CRUZ FERREIRA, F. S., CUNHA, C. A. L. DA, e GARCIA, L. N.

---

Separata dos ANAIS DO INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL, Volume XVII, N.º 3

Setembro de 1960

MT|CX07



ENSAIOS TERAPÊUTICOS COM O TWSb<sup>1</sup>  
(DIMERCAPTOSSUCCINATO DE ANTIMÓNIO) NA BILHARZÍASE VESICAL

I. RESULTADOS OBTIDOS NA ENFERMARIA ESCOLAR  
(HOSPITAL DO ULTRAMAR) EM LISBOA

OLIVEIRA, C. F., ROCHA, R. M. P., e LEITÃO, M. S. T.

II. RESULTADOS OBTIDOS NO HOSPITAL DE S. PAULO DE LUANDA

SÁ, A. P., BARBOSA, F., e ATAÍDE, P.

III. RESULTADOS OBTIDOS NA GUINÉ NA ENFERMARIA  
DA MISSÃO DE ENDEMIAS

CRUZ FERREIRA, F. S., CUNHA, C. A. L. DA, e GARCIA, L. N.

---

As bilharzíases, uma das grandes endemias das regiões tropicais, não encontraram até à data uma solução terapêutica rápida, fácil de administrar e desprovida de efeitos tóxicos.

Os antimoniais têm-se mostrado os medicamentos mais eficazes, nomeadamente o tártaro emético, que mantém ainda os seus créditos, mas o seu emprego exige a via intravenosa, curas de longa duração e com relativa frequência expõe os doentes a manifestações de intolerância e efeitos secundários de certa gravidade, sobretudo quando se tentou, para abreviar o período de medicação, elevar a posologia ao máximo tolerado num mínimo de dias. Foi de facto o que se veri-

---

<sup>1</sup> O medicamento foi comercializado pela Casa Roche com o nome de *Astiban*.

ficou com os denominados tratamentos intensivos com o tártaro emético, até doses totais de 0,012 g por quilograma de peso administradas em quarenta e oito horas. A percentagem de curas não apresentou redução substancial, mas a proporção de recidivas a curto prazo aumentou e intensificaram-se notavelmente as manifestações tóxicas graves do antimônio.

O TWSb (primitivamente dimercaptossuccinato de antimônio e potássio) é um complexo orgânico de antimônio com 27,2 % de metal trivalente, com o metal ligado a dois grupos SH vizinhos, cuja fórmula de constituição foi modificada pela substituição do potássio pelo sódio (fig. 1).

Neste complexo verificou-se a perda dos efeitos tóxicos para o sistema cardiovascular, mantendo-se, porém, os acidentes secundários gastrintestinais (náuseas, vômitos e anorexia) e mais raramente os cutâneos. Em qualquer dos casos, os sintomas tóxicos desaparecem rapidamente cerca de dois a quatro dias depois da cessação do tratamento.

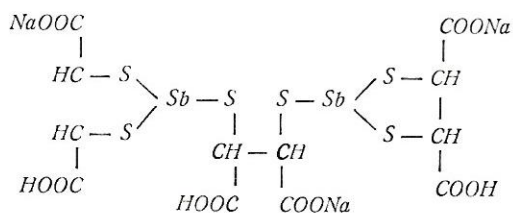


Fig. 1 — Fórmula de constituição do Astiban

Por via intraperitoneal, o murganho suporta com este sal doses de antimônio cinco vezes mais fortes que sob a forma de fuadina (pirocatecol dissulfonato de antimônio e sódio) e cinquenta vezes maiores que sob a forma de tártaro emético (tartarato duplo de antimônio e sódio).

Usa-se em soluto a 5-10 %, em água bidestilada ou soro glucosado, por via intravenosa ou intramuscular, no primeiro caso injetando-o em um a dois minutos. O soro glucosado, como habitualmente se verifica com os antimoniais, favorece a tolerância para o metal.

As vantagens do TWSb, particularmente sobre o tártaro emético, são a mais curta duração do tratamento e a melhor tolerância, visto

que os efeitos tóxicos, quando presentes, não têm grave significado e desvanecem-se rapidamente depois do tratamento terminar. Os ovos viáveis desaparecem entre o 6.º e 8.º dias depois do início do tratamento.

Friedheim e col., em 1954, efectuaram um circunstanciado estudo visando principalmente a avaliação da tolerância do medicamento.

Em 134 doentes tratados não se observaram perturbações clínicas demonstrativas de efeitos secundários ao nível do sistema cardiovascular. O electrocardiograma, em 10 casos, mostrou um moderado e transitório achatamento da onda *T* nas derivações principais, podendo tal acidente no último dia de tratamento tornar-se negativo. Onze a dezanove dias depois, a onda *T* recobra a normalidade.

Em 35 doentes a tensão arterial, determinada antes, depois e no decurso do tratamento, não mostrou variações sensíveis.

Em 50 doentes, 14 (28 %) tiveram vômitos uma ou mais vezes, surgindo geralmente com o estômago cheio e cessando com o esvaziamento do órgão. A sua frequência aumenta com o número de injeções administradas.

Em 7 casos (14 %) observaram-se exantemas cutâneos. Foram transitórios e benignos, desaparecendo dois a cinco dias depois do tratamento e consistindo em eflorescências foliculares e exantemas morbiliformes e herpetiformes perianais. Os precoces, de tipo morbiliforme, cedem aos anti-histamínicos, parecendo ser uma reacção alérgica a antigénios de vermes destruídos pela medicação; os tardios explicam-se pela eliminação do antimónio combinado com a queratina da epiderme, provavelmente em associação com outros factores.

Em 61 doentes foi sempre verificada a normalidade da urina, não se registando cilindrúria, albuminúria ou glucosúria, e as determinações hematológicas antes e depois do tratamento não mostraram diferenças significativas.

Em 360 injeções intravenosas nunca se registou o aparecimento de tosse acessual, tão frequente quando do emprego do tártaro emético.

A tolerância local da injeção intramuscular foi satisfatória usando o soluto aquoso a 10 %; só se verificou sensação desagradável no momento da injeção sem reacções tardias.

Tratando 70 casos de bilharzíase por *S. mansoni* e durante um período de observação de 17 a 357 dias, verificaram a recorrência

de ovos viáveis em 8 casos depois de três semanas e meia. Em 58 casos tratados com injeções intravenosas (1 a 3 dias), com doses totais de 1,1 a 2,3 g obtiveram 91 % de curas prováveis (com *contrôles* até 12 meses depois do tratamento) e 9 % de recidivas (do 2.º ao 6.º mês depois do tratamento). Os autores concluem que o tratamento rápido durante dois dias bloqueia precocemente a postura de ovos, dando uma percentagem de curas de 90 %.

Em 1956, Friedheim tratou 19 casos de bilharzíase vesical em crianças.

A sete doentes administrou o medicamento durante sete dias, fazendo uma primeira dose de 0,2 g e uma segunda de 0,3 g, seguidas de mais cinco injeções de 0,4 g, até um total de 2,5 g. Verificou a desapareção de ovos viáveis em todos os casos ao 16.º dia depois do fim do tratamento.

Num segundo grupo de 12 doentes, com um tratamento de duração entre quatro e oito dias, confirmou os resultados obtidos no primeiro.

Observou os efeitos habituais (anorexia, vômitos, vertigens, cefaleias e astenia) manifestando-se transitariamente.

Neste trabalho aventa-se que, provavelmente, a posologia pode ser reduzida, a fim de diminuir a possibilidade de inconvenientes tóxicos, sem que isso entrave a eficácia terapêutica.

Salem e col. (1956) trataram 175 casos de bilharzíase vesical com TWSb durante três a dez dias.

Os ovos viáveis desapareceram da urina dentro de três semanas depois do primeiro dia de tratamento e não ocorreram recidivas, em 122 casos reexaminados, entre 30 e 150 dias depois da terapêutica.

Foi registado um caso fatal, depois dum tratamento aparentemente bem tolerado durante sete dias, por colite tuberculosa e peritonite com disseminação miliar, confirmada pela autópsia.

As doses parciais variaram de 0,2 a 0,5 g e as totais de 1,8 a 2,5 g (doses-padrões de 0,4 g), tendo-se a precaução de iniciar a terapêutica com posologia mais fraca antes de atingir a dose-padrão. Doses diárias de 0,5 g, em séries de quatro, foram bem toleradas em 80 doentes, mas mostraram ser desnecessárias, assim como doses totais superiores a 2,5 g.

Os efeitos tóxicos registados foram os seguintes:

1. Gastrintestinais: sensação de sabor amargo, náuseas, perda de apetite, vômitos e desconforto abdominal.

Os vômitos ocorreram em geral quando o estômago estava cheio e cessavam quando se administrava o medicamento com o estômago vazio. A presença de *Ascaris* no intestino aumenta a probabilidade das perturbações gastrintestinais, devendo estes vermes ser eliminados antes da terapêutica.

2. Gerais: vertigens, sensação de opressão precordial e insónia.

Dores reumatismais transitórias (musculares e articulares), principalmente ao nível das espáduas, peito e na região lombar, não afectando a capacidade funcional articular.

3. Cutâneos: eritema pruriginoso e exantema folicular ou papuloso no tronco, braços e coxas e, ocasionalmente, na face. Foram manifestações benignas, desaparecendo 2-8 dias depois do tratamento.

4. Cardiovasculares. O pulso e os valores da tensão arterial não foram afectados pela medicação. Os electrocardiogramas efectuados antes e depois do tratamento mostraram depressão da onda *T*.

As perturbações apontadas raramente obrigaram a interrupção do tratamento e apareciam geralmente no fim da terapêutica, depois de 1 g de medicamento administrado.

Quanto à eficácia, verificou-se que os ovos viáveis desapareceram da urina entre uma a três semanas depois do início do tratamento em 138 doentes; a hematúria e a piúria nos primeiros quinze dias. Aproximadamente metade dos casos tornaram-se negativos na primeira semana depois do início da terapêutica; 70 % durante a segunda e 90 % durante a terceira.

Confirmou-se que as crianças toleram bem a medicação, facto notável sob o ponto de vista de saúde pública, visto ser possível eliminar uma importante origem de infecção.

Concluem que o tratamento durante 4-7 dias com TWSb é seguro para deter a eliminação de ovos viáveis num reduzido tempo e com um mínimo de manifestações secundárias. Observaram 6 recidivas entre os 2.º e 3.º meses de tratamento (4 %) e, em 2 casos, a existência de ovos degenerados ao fim de um ano.

Salem e col. (1957) apresentam os resultados do tratamento de 163 casos de bilharzíase vesical. Fazendo electrocardiogramas em

11 doentes encontram em 4 ligeira depressão do *T* depois do tratamento, que desapareceu 2 a 3 semanas depois.

Em 40 casos não houve modificações das contagens de glóbulos (brancos e vermelhos), nem da hemoglobina. Os efeitos tóxicos apareceram em 20 % dos doentes.

Imediatamente após o tratamento, 151 casos examinados mostraram que somente 40 % eram negativos ou apresentavam ovos degenerados. Sete dias depois, em 147 casos, 74 % (108) eram negativos ou tinham ovos mortos. Um mês depois do fim do tratamento, em 123 examinados, 98 % (121) não apresentavam ovos viáveis. Ovos aparentemente deste tipo apareceram em 5 outros casos com intervalos variáveis.

Friedheim e Jongh, em 1959, ensaiaram em 20 doentes uma dose única de 0,4-0,5 g por via intramuscular, com o objectivo de eliminar a sintomatologia clínica e fazer cessar a eliminação de ovos viáveis. Estudaram a excreção dos ovos por vários períodos, entre 56 e 313 dias, e apreciaram a sua viabilidade, em função do aspecto e mobilidade do miracídio dentro do ovo e depois da sua eclosão forçada (após suspensão dos ovos em água destilada e centrifugação). O número de ovos foi calculado em 40 cm<sup>3</sup> de urina depois de centrifugação durante dez minutos a 2 500 rotações por minuto.

A dose indicada fez cessar a excreção de ovos viáveis entre três e vinte e cinco dias, mas o seu reaparecimento ocorre cerca de um mês depois da injeção, posto que possa ser protelado até ao 5.º mês. Como a injeção é bem tolerada e mantém o doente sem hematúria e sem disúria, parece razoável conceber que, quando administrada semanalmente, tenha valor como medida de saúde pública para interromper a transmissão.

Este conceito carece de estudo nos seguintes detalhes: possibilidade de aumentar a dose única, mantendo boa tolerância, conhecimento do intervalo óptimo entre as injeções, avaliação do efeito do medicamento nas funções do ovário e sobre o próprio verme (incluindo a possibilidade de futura resistência ao tratamento).

Cavier, em 1960, usou o medicamento em 70 casos de bilharzíase intestinal, por via intravenosa, num total de 0,69 a 2,3 g em um a

cinco dias (posologia de 0,018 a 0,040 g/kg), e intramuscular (3,2 a 3,7 g em dez a treze dias — 0,050 a 0,075 g/kg).

As doses mais fracas não matam os vermes, mas inibem as suas funções de reprodução. A posologia óptima é próxima de 2 g, em quarenta e oito horas, por via intravenosa. Por via intramuscular são necessárias doses maiores repartidas por períodos mais longos (dez a treze dias).

Em 58 tratados com doses totais de 1,1 a 2,3 g por via intravenosa, obtiveram 91 % de curas imediatas e 8 % de recaídas entre o segundo e o sexto meses. Os efeitos secundários reduziram-se a vômitos, erupções cutâneas benignas e dores articulares.

Conclui que o TWSb permite um tratamento rápido, além de ter uma melhor tolerância que os antimoniais usados até à data.

Pretendeu-se com o presente trabalho avaliar a acção terapêutica do TWSb em diversos lotes de doentes, em regime hospitalar, para eliminar seguramente a probabilidade de reinfeccção, mas tratando um dos contingentes nas condições em que se encontram normalmente os doentes nas zonas rurais dos trópicos. Neste grupo, exceptuando os casos que representavam contra-indicações formais para a terapêutica antimonial, esta foi feita sem qualquer preparação, isto é, sem corrigir as deficiências alimentares que os doentes apresentavam, nem tão-pouco libertá-los das parasitoses que simultaneamente coexistiam com a bilharzíase.

O medicamento foi gentilmente cedido pela casa Roche, em frascos de 2 g, a que se adicionavam 20 cm<sup>3</sup> de água bidestilada ou soro fisiológico, para obter um soluto a 10 %.

O ensaio incidiu exclusivamente em crianças nunca submetidas a qualquer tratamento anterior e utilizando uma dose média total de 0,050 g/kg de peso. A duração do tratamento foi de três a cinco dias.

Inicialmente usou-se a via intravenosa, mas, verificando-se que esta determinava o aparecimento de vômitos com mais frequência, passou a usar-se a intramuscular.

Os *contrôles* foram efectuados durante e no fim do tratamento e, ulteriormente, com intervalos regulares semanais, quinzenais ou mensais, conforme será indicado.

I RESULTADOS OBTIDOS NA ENFERMARIA ESCOLAR EM LISBOA

MATERIAL E MÉTODOS

*Condições dos doentes.*

Foram tratados 12 doentes de idade entre 8 e 14 anos, provenientes duma zona endêmica de bilharziase vesical da Guiné.

Todos apresentavam os sinais clássicos da afecção (hematúrias, polaquíúria, ardor durante a micção e disúria), manifestados por períodos, entre cinco meses e cinco anos, e em cinco deles a albumina foi doseável na urina (0,1 a 0,5 g por litro). Um dos doentes tinha ainda dores ao nível do hipogastro relacionadas com as micções.

Em seis doentes havia hipertrofias do baço ou do fígado, isoladas ou concomitantes (esplenomegália em um, hepatomegália noutra e hepatosplenomegália em quatro).

Em todos os casos existiam ovos de *S. haematobium* na urina, sendo de notar que exames repetidos antes do tratamento mostraram o seu quantitativo muito irregular, em relação com as descargas intermitentes de ovos. Num doente encontraram-se também nas fezes ovos do mesmo parasita.

Como ocorre habitualmente em zonas rurais nos trópicos, todos os doentes eram portadores de outras parasitoses concomitantes, a saber: só ancilostomíase — 3 casos; ancilostomíase e malária (*P. falciparum*) — 5; ancilostomíase e amibiase — 1; ancilostomíase e filariase linfática — 1; ancilostomíase, malária (*P. falciparum*), oncocercíase e teníase (*T. saginata*) — 1; e ancilostomíase, malária (*P. falciparum*), filariase (*O. volvulus* e *D. perstans*), estrongiloidíase e tricocefaliase — 1.

Neste grupo de doentes, antes do tratamento com o TWSb, corrigiram-se as deficiências da nutrição e fez-se intensa vitaminoterapia.

As radiografias do tórax efectuadas antes do tratamento foram consideradas normais e reacções de Wassermann e VDRL foram negativas em todos os doentes, excepto em um, o que foi considerado devido a passado boubático.

Outras determinações foram efectuadas para comparação depois do tratamento e serão indicadas a propósito dos resultados.

*Doses e via de administração* — Utilizou-se uma dose total de 0,050 g/kg de peso, administrada em cinco dias sucessivos em soluto a 10 % de água bidestilada, por via intravenosa ou intramuscular.

O esquema usado foi o de uma injeção inicial de 0,2 g, seguida de duas de 0,3 e as duas últimas de 0,4 g.

Em dois doentes o período de tratamento estendeu-se a mais um dia, tendo-se diminuído as doses iniciais, e em três fizeram-se apenas quatro injeções.

Em sete casos foi usada a via intravenosa, em dois a intramuscular e nos três restantes ambas.

Os *contrôles* foram feitos semanalmente, pesquisando ovos após centrifugação do sedimento urinário.

O critério de cura baseou-se na ausência de ovos viáveis, de acordo com as características diferenciais reconhecidas entre este tipo de ovos e os degenerados.

## RESULTADOS

Procurámos apreciar cuidadosamente, ao lado da eficácia do TWSb, a frequência e intensidade dos seus efeitos secundários avaliadas por diversas determinações, conforme passamos a indicar.

Sob o ponto de vista clínico, no fim do período de observação, todos os doentes se apresentavam sem queixas e com óptimo estado de nutrição, tendo aumentado uma média de cerca de 4 kg de peso.

### *Exames hematológicos.*

1. *Eritrócitos e hemoglobina.* — Antes do tratamento, os valores da contagem de eritrócitos, do doseamento de hemoglobina e do valor globular deram números limites entre 3 080 000/mm<sup>3</sup>, 56 % e 0,78 e 4 240 000/mm<sup>3</sup>, 73 % e 1,1. Novas determinações feitas quinze dias e dois a três meses depois do tratamento não mostraram variações estatisticamente significativas. Apenas em dois doentes se verificou uma baixa do valor das contagens de cerca de 700 000 glóbulos, em ambos os casos.

2. *Leucócitos.* — Antes do tratamento, as contagens deram valores entre 3 900 e 10 700/mm<sup>3</sup>. Por determinações feitas um e meio e

três meses depois, verificou-se que em seis casos não houve variações, em dois encontrou-se uma diminuição do número de glóbulos ao fim de dois meses, respectivamente de 3 100 e 4 500/mm<sup>3</sup>, em quatro um aumento de 7 000, 3 500, 9 000 e 3 300/mm<sup>3</sup>.

As percentagens de eosinófilos estão indicadas no quadro 1, registando-se um aumento significativo cerca de vinte dias depois do tratamento.

QUADRO 1 — Variações das percentagens de eosinófilos

Percentagem de eosinófilos	Mínima	Média	Máxima
Antes do tratamento . . .	11	18,1	31
Cerca de 20 dias depois do tratamento . . . . .	12	25,8	41
2 meses e meio depois do tratamento . . . . .	9	19,3	26

3. *Proteinemia.* — O doseamento das proteínas totais deu valores entre 7 e 8,5 g %, com fracção globulínica variando de 3,0 a 3,95 g %. Foi constante a inversão da relação normal entre albumina e globulinas.

Em seis doentes fez-se nova determinação, entre quinze e oitenta e cinco dias depois do início do tratamento, constatando-se em todos os casos uma diminuição da quantidade de globulinas e aumento de albumina, mantendo-se, porém, embora menos acentuada, a inversão A/G verificada anteriormente.

4. *Reacção de Hanger.* — A repetição da reacção no período anteriormente indicado mostrou em quatro casos o mesmo resultado e noutros quatro a normalização.

5. *Reacção de timol.* — Antes do tratamento apresentou valores entre 7 e 56 unidades e depois, no intervalo de tempo citado para a reacção de Hanger, mostrou o mesmo valor em três casos e uma acentuada diminuição em cinco, apresentando resultados entre 4 e 19 unidades.

6. *Doseamento de ureia no sangue.* — Teve sempre valores normais antes e depois do tratamento.

*Tensão arterial e electrocardiograma.*

Em 8 doentes mediu-se a tensão arterial antes e depois de cada injecção, não se verificando alterações significativas, embora em três se observasse uma ligeira diminuição dos seus valores depois da injecção.

Todos os doentes fizeram electrocardiogramas antes do tratamento, verificando-se, em dois, sinais de hipertrofia ventricular esquerda e, em um, moderados sinais de alterações difusas do miocárdio. Nos normais, repetiram-se depois em sete doentes, entre dezassete e vinte e seis dias depois do início do tratamento, e não se observaram anomalias; nos que tinham alteração não se verificou o seu agravamento.

*Exames parasitológicos.*

Dos 12 doentes tratados, 10 (83,3 %) não voltaram a apresentar ovos viáveis de *S. haematobium* no sedimento urinário durante um período de tempo entre 54 e 132 dias.

Os resultados dos 10 casos considerados curados estão indicados no quadro 2.

QUADRO 2 — *Resultados do tratamento nos doentes considerados curados*

Altura do 1.º exame negativo, em dias (a)	Período de negatividade, em dias (a)	Dose total, em gramas	Número de casos
5.º	68 e 132	1,6	2
12.º	120	1,6	2
19.º	54 e 61	1,6	2
	93	1,4	1
	83	1,85	1
26.º	93	2,1	1
	93	1,6	1

(a) Depois do início do tratamento.

Com as doses indicadas obtiveram-se 83 % de curas. Em dois doentes registaram-se recidivas, definidas pelo reaparecimento de ovos

viáveis no sedimento urinário, num caso ao 40.º dia depois do tratamento (posologia total de 1,25 g) e noutro ao 61.º dia (dose total de 1,6 g). A presença de ovos viáveis verificou-se de novo em exames ulteriores.

### *Toxicidade.*

Um doente não incluído neste estudo, durante a primeira injeção intravenosa, teve vômitos repetidos que se prolongaram durante a tarde do dia da injeção, acidente que ocorreu no dia seguinte com a mesma dose e intensidade, pelo que teve de interromper a terapêutica.

Em 50 % dos doze doentes referidos neste ensaio e que completaram o tratamento, observaram-se efeitos secundários atribuídos à administração do TWSb, havendo, porém, que distinguir os considerados sérios e aqueles a que não atribuímos importância de maior.

Os resultados individuais que constatámos podem resumir-se como os seguintes:

*Caso 2.* — Cólicas abdominais depois da 2.ª e 3.ª injeções, não se repetindo nas seguintes.

*Caso 3.* — Ligeiras dores abdominais depois da 4.ª injeção, com um ligeiro acréscimo da temperatura (37º,4). Náuseas e vômitos depois da 5.ª. O doente vomitou ainda no dia seguinte ao da última injeção, entrando depois na normalidade.

*Caso 4.* — Erupção micropapulosa, com prurido, após a 3.ª injeção, que regressou paulatinamente depois de terminada a terapêutica.

*Caso 7.* — Intenso sabor metálico depois da 2.ª injeção e acentuada anorexia e vômitos depois da 3.ª, sintomas que desapareceram e não se manifestaram nas injeções seguintes.

*Caso 9.* — Vômitos logo após a primeira injeção, que não se repetiram nas seguintes; sabor metálico depois da 3.ª e dores articulares depois da 5.ª.

*Caso 12.* — Dores abdominais depois da 3.ª injeção; náuseas e vômitos com dores musculares e articulares depois da 4.ª, com intensa anorexia, esta mantendo-se nos quatro dias seguintes mas desaparecendo ulteriormente.

É preciso notar que o caso n.º 7, que teve uma recidiva, fez uma segunda série de quatro injeções de 0,40 g cada, por via intra-

muscular, cerca de três meses depois, não se tendo verificado qualquer efeito tóxico.

Excluindo a marcada intolerância individual do primeiro doente referido e considerando os doze casos que completaram o tratamento, é facto que em 50 % se observaram efeitos secundários do TWSb. Mas é preciso levar em consideração que apenas em dois (casos n.<sup>os</sup> 3 e 12) — cerca de 17 % dos doentes — tais efeitos devem ser tomados como importantes. Nos restantes foram passageiros, não afectaram seriamente os doentes e em nenhum deles a intensidade das manifestações obrigou à interrupção da terapêutica.

É aparente que a via intravenosa ocasiona mais acidentes tóxicos que a intramuscular, os quais se podem reduzir diminuindo as doses iniciais. A via intramuscular provoca dores no local da injeção, acusadas pelos doentes no momento de a administrar, mas cessando por completo alguns minutos depois.

## II. RESULTADOS NO HOSPITAL DE S. PAULO DE LUANDA

### MATERIAL E MÉTODOS

Foram tratados com TWSb 12 crianças do sexo masculino, de idade entre sete e treze anos, e com bilharzíase vesical recente (cerca de um a dois meses de evolução).

O soluto usado foi a 10 % em água bidestilada e por via intramuscular.

A dose inicial foi de 0,050 g/kg de peso, tendo-se reduzido no 3.<sup>o</sup> dia de tratamento para 0,040 g/kg, por se terem verificado alguns efeitos desagradáveis.

A dose total variou de 0,80 a 1,30 g, administrada em cinco dias consecutivos.

Os doentes foram controlados vinte e quatro horas depois do fim do tratamento e depois quinze, trinta, trinta e sete, sessenta e oito e cento e dezoito dias após o início da terapêutica, com exames do sedimento urinário. Em casos com ovos, fizeram-se provas de viabilidade do miracídio pela sua eclosão em água.

RESULTADOS

*Quadro hematológico.*

Hemogramas foram feitos cerca de quinze e quarenta e cinco dias depois do tratamento.

O número de eritrócitos só em um caso teve uma diminuição significativa (um pouco maior que um milhão de glóbulos), não mostrando qualquer outra variação digna de nota. Por outro lado, a diminuição da percentagem de hemoglobina foi a regra e em 50 % dos casos atingiu cerca de 20 % de hemoglobina ou um pouco mais.

A contagem de leucócitos manteve-se sem variações sensíveis em 5 casos; nos restantes diminuiu em cinco (média das diferenças de 5 600 glóbulos) e aumentou em dois (média de 3 600 leucócitos).

Os resultados das determinações da percentagem de eosinófilos depois do tratamento estão indicados no quadro 3, verificando-se que em oito casos se reduziu a metade e nos restantes quatro se manteve inalterável.

QUADRO 3 — Valores das percentagens de eosinófilos depois do tratamento

Data da determinação	Percentagem de eosinófilos		
	Mínima	Média	Máxima
15 dias depois . . . . .	11	30	61
45 dias depois . . . . .	11	18	31

*Exames parasitológicos.*

Nos 12 doentes tratados, com *contrôle* até ao 118.º dia depois do início da terapêutica, verificou-se uma percentagem de 100 % de curas, avaliadas pela ausência de ovos de *S. haematobium* no sedimento urinário. Os resultados globais estão indicados no quadro 4.

É preciso notar que, por altura do 68.º dia depois do início do tratamento, em três casos se encontraram alguns ovos que em contacto com a água libertaram miracídios, restando comprovar o seu potencial de evolução ulterior em moluscos intermediários. Estes casos, porém, em exames efectuados ao 118.º dia, foram negativos para ovos.

QUADRO 4 — Resultados do tratamento em 12 doentes

Altura do 1.º exame negativo, em dias (a)	Período de negatividade, em dias (a)	Dose total, em gramas	Número de casos
6.º	112	1,10 a 1,20	2
15.º	103	0,80 a 1,30	10

(a) Depois do início do tratamento.

### Toxicidade.

Como efeitos secundários gerais registaram-se dores no local da injeção, de pequena intensidade e passageiras (limitadas a escassos minutos), sem nunca haver ulteriormente reacções irritativas ou inflamatórias, e anorexia, manifestando-se irregularmente nos doentes e desaparecendo em todos até quatro dias depois de cessar a terapêutica.

Os vômitos foram os sintomas tóxicos predominantes. Manifestaram-se em 50 % dos doentes, com irregularidade, logo após a primeira injeção, em seguida às posteriores, somente depois da última ou no dia seguinte a esta. Surgiram geralmente duas a quatro horas depois da injeção, podendo repetir-se ou não se manifestar na seguinte. Apenas em um caso foram uma perturbação persistente após cada injeção e no dia a seguir ao da última.

Observaram-se ainda efeitos de menor importância, como náuseas sem vômitos, em um caso; cefaleias depois da injeção, noutro; e sabor metálico, dores no ventre e vertigens, em dois doentes. Verificaram-se também pequenas oscilações da temperatura (apenas de alguns décimos de grau) para mais, em 50 % dos doentes nos primeiros dois dias de tratamento, hipertermias que deram lugar a baixas de tempe-

ratura nos últimos dias da terapêutica em cerca de 72 % dos doentes. Findo o tratamento a regressão à normalidade foi rápida.

### III. RESULTADOS OBTIDOS NA GUINÉ NA ENFERMARIA DA MISSÃO DE ENDEMIAS

#### MATERIAL E MÉTODOS

Foram tratados 43 doentes numa zona endêmica da Guiné com bilharzíase vesical, averiguada pela presença de ovos de *S. haematobium* no sedimento urinário, 40 do sexo masculino e 3 do sexo feminino de idade aparente entre 7 e 16 anos.

Todos eram portadores de ancilostomíase; oito tinham ainda anéis de *P. falciparum* e nove microfilárias de *W. bancrofti*.

Apenas 2 doentes não acusavam sintomas; os restantes 41 queixavam-se de hematúrias intermitentes, geralmente terminais; 20 referiam também disúria e 10 ardor e dores acentuadas no final da micção.

Todos os doentes apresentavam sinais de desnutrição, com emagrecimento notório; em 10, porém, eram patentes tais sintomas, com estado geral precário, avitaminoses e anemia.

A determinação da proteinemia variou entre 6,9 e 8,2 g %. Em todos foi constante o aumento da percentagem de globulina  $\gamma$  e inversão da relação normal albumina/globulina. As percentagens daquela globulina, determinadas por electroforese, tiveram os resultados indicados no quadro 5. Em nenhum caso os valores da albumina atingiram a percentagem considerada normal.

QUADRO 5 — Distribuição das percentagens de albumina e globulina  $\gamma$

Percentagens	25-30	31-35	36-40	41-45	46-50	51
De albumina (número de casos) . . . . .	0	6	10	15	10	2
De globulina $\gamma$ (número de casos) . . . . .	14	12	9	4	4	0

Os resultados das reacções de Hanger e timol estão indicados no quadro 6.

QUADRO 6 — Distribuição dos resultados das reacções de Hanger e do timol

Reacções	Hanger			Timol (em unidades)			
	++	+++	++++	0-4	5-10	11-20	21
Número de casos . . .	8	11	24	16	24	2	1

Fizeram-se ainda algumas determinações complementares, a fim de avaliar o feito do medicamento sobre algumas funções.

A maioria dos doentes (38) recebeu 3 injecções intramusculares, em dias sucessivos, de 0,4 g de TWSb (total de 1,20 g) em soluto a 10 % em soro fisiológico, sem calcular a dose individual por quilo de peso. Nos restantes 5 administraram-se quatro injecções.

Não houve qualquer preparação prévia, sendo os doentes tratados nas condições em que foram encontrados nos locais onde viviam.

Os *contrôles* foram efectuados periódicamente com exames clínicos e pesquisa de ovos no sedimento urinário após sedimentação e centrifugação, fazendo-se nos casos negativos o exame de três preparações.

## RESULTADOS

### *Estado geral dos doentes e sintomas.*

Em 95 % dos doentes verificou-se no fim do período de observação um aumento ponderal médio de 2 kg, que em 40 % deles foi superior a 2,5 kg. Só em dois deles o peso se manteve estacionário.

O efeito do tratamento sobre a hematúria pode ser apreciado pela análise do quadro 7.

Apenas um doente manteve hematúrias até final do tempo de *contrôle*, embora só com 3 ovos degenerados no sedimento urinário.

QUADRO 7 — *Altura do desaparecimento da hematúria por efeito do tratamento*

Número de dias depois* do início do tratamento	Número de casos
	Com desaparecimento da hematúria (a)
5	22
13	34
19	37
26	37
33	41
48	42
62	42 (97,7 %)

(a) Urina de aspecto microscópico normal.

*Quadro hemático.*

a) *Eritrócitos e hemoglobina.* — Em 31 doentes fizeram-se determinações do número de eritrócitos e percentagem de hemoglobina, com os resultados indicados nos quadros 8 e 9.

QUADRO 8 — *Valores das contagens do número de eritrócitos*

Contagem de eritrócitos (em milhões)	Mínima	Média	Máxima
No fim do tratamento . . .	3,060	3,770	4,990
2 meses depois. . . . .	3,160	4,150	4,920

Como se observa, o número de eritrócitos não apresentou variações sensíveis.

Quanto à percentagem de hemoglobina, considerando-se apenas como significativas diferenças superiores a 10 % (= 0,95 g), em 31 doentes em que se fizeram tais determinações encontraram-se valores sensivelmente idênticos aos verificados antes da terapêutica em 7 casos e nitidamente aumentados nos restantes 24.

Excluíram-se destes quadros os valores observados num doente antes do tratamento com 1 950 000 eritrócitos por milímetro cúbico e 23 % de hemoglobina, que era portador de drepanocitemia.

QUADRO 9 — *Percentagem de hemoglobina*

Percentagem de hemoglobina	Minima	Média	Máxima
No fim do tratamento . . .	62	73,5	96
2 meses depois . . . . .	75	93,5	117

b) *Leucócitos.* — Em 31 doentes fizeram-se contagens de leucócitos imediatamente a seguir ao tratamento e cerca de dois meses depois, com os resultados indicados no quadro 10, não se tendo registado diferenças significativas.

QUADRO 10 — *Número de leucócitos por milímetro cúbico depois do tratamento*

Contagens de leucócitos	Minima	Média	Máxima
No fim do tratamento . . .	3 750	6 200	16 300
2 meses depois . . . . .	3 650	5 870	11 850

Quanto à eosinofilia, fizeram-se determinações periódicas, conforme indicado no quadro 11. Pode dizer-se, considerando as médias globais para todo o grupo de doentes, que no fim do tratamento a eosinofilia aumentou consideravelmente, elevação que se mantinha ainda 1-2 meses depois do tratamento.

QUADRO 11 — *Variações da eosinofilia*

Percentagem de eosinófilos	Minima	Média	Máxima
Antes do tratamento . . .	5	17,7	44
No fim do tratamento . . .	9	26,5	53
1 mês depois . . . . .	9	27,1	53
2 meses depois . . . . .	8	23,6	51

*Exames parasitológicos.*

Na última observação dos 43 doentes, efectuada 62 dias depois do início do tratamento, em nenhum caso se verificou a presença de ovos viáveis.

Os resultados estão indicados no quadro 12. Ao fim de 33 dias, os ovos viáveis desapareceram por completo do sedimento urinário em todos os casos e, após 62 dias, em 28, não havia ovos de qualquer tipo. Em 15 encontraram-se apenas ovos degenerados, muito escassos (em número de 1 a 4 por preparação) em doze e só em três com maior abundância.

QUADRO 12 — Resultados das observações efectuadas depois do tratamento

Total de negativos	Dias depois do início do tratamento						
	5	13	19	26	33	48	62
Sem ovos viáveis. . . . .	1	24	35	42	43	43	43
Sem ovos viáveis nem degenerados. . . . .	0	8	12	15	21	27	28

Assim, dentro do período de observação considerado, o TWSb obteve 100% de curas.

*Toxicidade.*

No lote de doentes tratados, a frequência de aparecimento de sinais tóxicos foi muito acentuada. Os vômitos foram as manifestações mais importantes e, embora em alguns casos a sua intensidade e frequência não fossem alarmantes, pode dizer-se que apenas 5 doentes não vomitaram: 17 tiveram vômitos todos os dias e 21 em dias intermitentes. Manifestaram-se isoladamente ou associaram-se a outros sintomas: náuseas em 21 casos; dores abdominais em 6 e náuseas e dores abdominais em 8 doentes.

Nos 38 doentes que fizeram três injeções os vômitos surgiram com a frequência indicada no quadro 13, geralmente cerca de uma a duas horas depois da injeção, e após eles os doentes sentiam-se bem.

QUADRO 13 — *Frequência de vômitos e altura do tratamento em que apareceram*

Dias de tratamento	Número de casos
1.º	26
2.º	19
3.º	32

No 1.º dia de tratamento 26 doentes tiveram vômitos uma a duas vezes, passando o resto do dia bem. Apesar da continuação da terapêutica, menor número vomitou no 2.º dia, mas no 3.º a sua ocorrência aumentou e 32 doentes voltaram a manifestar tal sintoma, sendo aparente que a sua frequência aumenta com o número de injeções.

A beladona e a papaverina usadas em alguns mostraram-se ineficazes.

Depois dos primeiros ensaios com o medicamento na enfermaria escolar, surpreendeu-nos a grande proporção de doentes que tiveram vômitos, o que pode ser atribuído à administração da dose total concentrada em três dias. É provável também que o pior estado geral dos doentes, com deficiências de nutrição, concorresse para a maior manifestação de sinais de intolerância, assim como a presença de outras parasitoses, que não foram propositadamente eliminadas antes, particularmente a ancilostomíase.

Já foi apontado que a concomitância de ascariase é um factor predisponente de efeitos secundários durante o tratamento.

Outros efeitos secundários observados estão indicados no quadro 14.

É preciso notar que as perturbações registadas não constituíram acidentes sérios e permitiram a continuação do tratamento.

QUADRO 14 — Proporção de efeitos secundários registados durante o tratamento, exceptuando as perturbações gastrintestinais

Natureza dos efeitos secundários	Exantema com prurido	Celafeias	Tosse	Mialgias e artralgias	Opressão precordial
Número de doentes . . . . .	1 (2 %)	9 (21 %)	13 (30 %)	3 (7 %)	3 (7 %)

Na realidade, apenas um dos nossos doentes apresentou um síndrome grave directamente relacionado com a terapêutica, cuja resumida história passamos a descrever:

Tratava-se de um doente do sexo masculino, de 12 anos e de 29,5 kg de peso. Além da hematúria, tinha emagrecimento, ligeira descoloração das mucosas, patentes sinais de desnutrição (cabelos desfrisados e frágeis) e hepatosplenomegália. Algum tempo depois da 1.<sup>a</sup> injeção, o doente teve náuseas e vômitos. No 2.<sup>o</sup> dia voltou a vomitar com maior frequência que no dia anterior, tendo simultaneamente dores abdominais e cefaleia, pelo que foi medicado com beladona e papaverina. Cerca de 4 horas depois da 3.<sup>a</sup> injeção, o doente, após uma série de vômitos repetidos, acompanhados de cólicas abdominais, teve um estado sincopal com sinais de desidratação.

Foi tratado de urgência com cardiocinéticos, instituindo-se de seguida soro glucosado isotónico e vitaminoterapia.

Posto em vigilância especial nos três dias seguintes, o doente não voltou a vomitar, referindo, porém, no primeiro dia dores abdominais de menor intensidade que anteriormente. Porém, a recuperação foi rápida e não houve qualquer outra complicação até final do período de *contrôle*.

Os 5 doentes que fizeram quatro doses (total = 1,6 g) tiveram o seguinte comportamento:

Dois não manifestaram qualquer sinal de intolerância. Dos três restantes, o primeiro apresentou estado nauseoso depois da 1.<sup>a</sup> injeção, seguido de vômitos, o que não voltou a repetir-se nas injeções seguintes; o segundo vomitou uma a duas vezes depois da 2.<sup>a</sup> e 4.<sup>a</sup> injeções e o terceiro só depois da última injeção teve vômitos, dores abdominais e agitação, sintomas que desapareceram no dia seguinte.

É indubitável que grande parte dos sintomas tóxicos registados não são de grande importância, se a eficácia do medicamento foi comprovada. O custo da cura não é muito elevado, se os doentes vomitarem uma ou duas vezes, se tais perturbações não deixam consequências após a cessação da terapêutica e se desaparecem sem a sua interrupção. Contudo, não podemos deixar de conferir uma importância muito particular à elevada frequência com que os doentes tiveram vômitos. Não tendo cabimento qualquer das razões anteriormente apontadas como hipóteses (desnutrição, presença de outras parasitoses, particularmente a ancilostomíase), resta entrar em linha de conta com o factor psicológico.

Salem e col., no trabalho que anteriormente citámos, sugerem que a incidência das manifestações secundárias é difícil de avaliar e que em doentes em regime prisional as queixas se tornaram universais, quando a primeira ocorrência levou à dispensa de trabalhos árduos.

Não é precisamente o nosso caso, mas é fora de dúvida que os vômitos nos nossos doentes se manifestavam em série e que, após vomitarem uma ou duas vezes, eles passavam o resto do dia bem.

Num estudo que prossegue, fizemos um ensaio preliminar com o TWSb em sete doentes com oncocercíase da zona oriental da Guiné e, contra a nossa expectativa, nenhum deles manifestou qualquer sinal de intolerância, nem tão-pouco vomitou durante o período de tratamento.

É, contudo, nossa opinião, dada a eficácia do TWSb no tratamento da bilharzíase, que a ocorrência de efeitos secundários merece cuidadosa investigação, no sentido de procurar eliminá-los. A sua diminuição substancial alargará a utilidade terapêutica do medicamento.

#### *Agradecimentos.*

Agradecemos penhoradamente ao chefe dos Serviços de Saúde da Guiné, Dr. Armando de Barros, e ao chefe da Missão da Doença do Sono e outras Endemias, Dr. Fernando Manuel Coutinho da Costa, as facilidades concedidas que permitiram a realização de parte deste trabalho, assim como à Dr.<sup>a</sup> Gabriela Lopes Pinto, adjunta da Secção de Nutrição do Instituto, pela colaboração prestada.

CONCLUSÕES

1. Três lotes de doentes (67) com bilharziase vesical foram tratados com TWSb (dimercaptossuccinato de antimónio e sódio) em soluto a 10 % em água destilada ou soro fisiológico:

a) O período de tratamento foi de 5 dias em 21 doentes, de 4 em 8 casos e de 3 dias em 38;

b) A via de administração usada foi a intravenosa em 7 doentes, a intramuscular em 57 e ambas em 3 casos;

c) A dose média total foi de 0,050 g por quilo de peso do doente, utilizando-se, respectivamente, como doses mínimas e máximas, no 1.º grupo entre 1,25 e 2,1 g, no 2.º grupo 0,80 e 1,3 g e no 3.º uma dose-padrão de 1,2 g em 38 doentes, independentemente do seu peso, e 1,6 g nos restantes 5;

2. A maioria tinha outras parasitoses comuns dos trópicos e quase todos tinham ancilostomiase. Foram hospitalizados para ficar ao abrigo de reinfestações e no último grupo de 38 doentes, tratados nas condições em que habitualmente se encontram nas zonas rurais endémicas dos trópicos, sem qualquer medicação adjuvante antes do tratamento específico;

3. Os doentes foram reexaminados com regularidade, fazendo-se pesquisa de ovos viáveis de *S. haematobium* no sedimento urinário logo depois do fim do tratamento e, ulteriormente, com exames semanais, quinzenais ou mensais.

Os períodos de *contrôle* foram para o 1.º grupo de doentes entre 68 e 132 dias, para o 2.º de 118 e para o 3.º de 62 dias;

4. Num total de 67 doentes, após um período de observação entre 62 e 132 dias depois do início do tratamento, verificou-se uma percentagem de curas de 97 %;

5. Em dois doentes do 1.º grupo registaram-se recidivas, definidas pelo reaparecimento de ovos viáveis no sedimento urinário, respectivamente ao 40.º dia depois do início do tratamento, com uma posologia total de 1,25 e ao 61.º dia após uma dose total de 1,6 g.

Em três doentes do 2.º grupo, os que receberam doses totais mais baixas (respectivamente 0,8, 0,9 e 1,1 g) encontraram-se ao 68.º dia ovos no sedimento urinário, que em contacto com a água libertaram miracídeos. Porém, em novos *contrôles*, ao 118.º dia a pesquisa de ovos foi negativa;

6. Entrando em consideração com todos os efeitos secundários atribuíveis ao medicamento, estes manifestaram-se em elevada percentagem de doentes (75 %).

Foram predominantes as perturbações gastrintestinais, traduzidas principalmente por vômitos, isoladamente ou acompanhados de náuseas ou dores abdominais. Em grande maioria dos doentes tais acidentes consistiram apenas em vômitos depois duma injeção, que podiam ou não repetir-se nas seguintes.

Foram passageiros, não afectaram seriamente os doentes, não obrigaram à interrupção da terapêutica e não deixaram sequelas permanentes. Foi aparente que a via intravenosa e as doses mais elevadas desencadeiam mais acidentes que a intramuscular.

Sòmente em 4 doentes (6 % da totalidade) as manifestações secundárias, particularmente os vômitos, constituíram perturbações sérias, num dos doentes levando a uma situação grave (estado sincopal e desidratação, requerendo terapêutica de urgência);

7. Admite-se que a manifestação de efeitos secundários possa ser devida à concomitância de outras parasitoses, particularmente a ancilostomíase, e desnutrição, ocorrências que são habituais entre as populações rurais dos trópicos. E, efectivamente, a toxicidade do medicamento pareceu aumentada no último lote de doentes, em que se utilizou a dose-padrão de 1,2 g, sem calcular a dose individual por quilo de peso, administrada em três dias sucessivos;

8. Outras determinações laboratoriais feitas em alguns doentes, incluindo quadro hemático, proteinemia, reacções de Hanger e timol, medições de tensão arterial e electrocardiogramas, não mostraram quaisquer perturbações dignas de nota;

9. Comparativamente à conhecida eficácia e toxicidade dos antimonias usados até à data no tratamento da bilharziase, o TWSb, conservando uma toxicidade apreciável, mas passageira e pouco grave, mostra manifesta vantagem, sobretudo pela comprovada eficácia num período de tratamento muito mais curto (3-5 dias). A ocorrência de efeitos secundários, a nosso ver, requer ainda cuidadosa investigação no sentido de procurar eliminá-los. A sua redução substancial alargará a utilidade terapêutica do medicamento.

#### CONCLUSIONS

1. Trois groupes de malades de bilharziase vésicale ont été soumis à un traitement au TWSb (dimercaptosuccinate d'antimoine) sous forme de solution à 10 % dans l'eau ou sérum physiologique:

a) La durée du traitement a été de cinq jours en 21 malades, de quatre jours en 8 cas et de trois en 38;

b) La voie d'administration usée a été intraveineuse en 7 malades, intramusculaire en 57 et tous les deux en 3;

c) Le dosage moyen total a été de 0,050 g/kg en utilisant comme doses minimum et maximum respectivement: dans le 1er. groupe 1,25 et 2,1 g; dans le 2ème. 0,80 et 1,3 g; et dans le 3ème. on a utilisé un dosage standard de 1,2 g en 38 malades, sans calculer le poids des malades, et 1,6 g en 5;

2. La majorité des malades étaient porteurs d'autres parasitoses communes des tropiques et avaient ancylostomiase.

Ils ont été hospitalisés pour éviter des réinfections et, dans le dernier groupe de 38 malades, on a fait le traitement dans les conditions qui nous avons trouvé les malades dans les zones rurales;

3. Des contrôles réguliers, examinant des oeufs viables de *S. haematobium* dans l'urine, ont été faits, après la fin du traitement et avec des examens hebdomadaires, tous les quinze jours et mensuels.

Les périodes de contrôle furent par chacun des groupes 68 et 132, 118 et 62 jours;

4. Dans un total de 67 malades, après une période d'observation entre 62 et 132 jours après le début du traitement, on a vérifié un pourcentage de guérisons immédiates de 97 %;

5. En 2 malades du 1er. groupe on a enregistré deux rechutes (réapparition des oeufs viables dans l'urine) respectivement au 40ème. et 61ème. jours après le début du traitement, avec des doses totales de 1,25 g et 1,6 g.

En 3 malades du 2ème. groupe, ceux qui ont reçu les doses les plus faibles (0,8, 0,9 et 1,1 g) on a trouvé au 68ème. jour des oeufs dans l'urine qui, en contact avec l'eau, ont libéré des miracides. Mais un nouveau examen au 118ème. jour a été négatif;

6. Dans l'ensemble, les effets secondaires du TWSb ont été observés dans un grand pourcentage de malades (75 %), mais ils se bornèrent à des vomissements accompagnés de nausées ou douleurs abdominales dans la grande majorité des malades, seulement des vomissements après une injection, qui pourraient se répéter dans les suivantes.

Ils ont été bénins et passagers, sans affecter sérieusement les malades, n'obligèrent pas l'interruption du traitement et ne laissèrent des séquelles.

La voie intraveineuse et les dosages plus élevés ont été plus toxiques.

Il est à remarquer que seulement en 4 malades (6 % de l'ensemble) on a observé des effets secondaires peu sérieux, particulièrement des vomissements; un malade a eu un état syncopal;

7. Bien qu'il soit difficile de se prononcer, peut être que les effets secondaires soient dus à la présence d'autres parasitoses, particulièrement l'ancylostomiase ou malnutrition, conditions qui sont habituelles parmi les populations des tropiques. En effet, les vomissements ont été beaucoup plus remarqués dans le dernier groupe de malades, dans lesquels une dose standard de 1,2 g a été administrée en trois jours;

8. D'autres déterminations ont été faites en quelques malades: quadre hémato-logique, protéinémie, preuves du timol et Hanger, tension artériel e E.C.G. et ne présentèrent d'altérations dignes de note;

9. Comparativement à l'efficacité et toxicité connues des antimoniaux usuels, le TWSb, conservant une toxicité passagère et peu grave, présente une avantage manifeste, surtout pour son efficacité confirmée dans une période de traitement plus court (3-5 jours).

Les effets secondaires, à notre avis, mériteraient encore des recherches pour aboutir à son élimination. Sa réduction substancielle augmentera son utilité thérapeutique.

## CONCLUSIONS

1. 67 patients divided in three groups of an endemic area of schistosomiasis were treated by TWSb (antimony dimercapto-succinate) in 10 % solution in destiled water or physiologic serum:

a) The period of treatment was 5 days in 21 patients, 4 days in 8 cases and 3 in 38;

b) Intravenous application was used in 7 patients, intramuscular in 57 and both in 3;

c) The average total dosage was 0,050 g/kg, using as minimum and maximum respectively: 1st. group — 1,25 to 2,1 g; 2nd. group — 0,80 to 1,3 g; and 3rd. group — a standard dose of 1,2 g in 38 patients, without regarding the patient's weight, and 1,6 g in the remaining 5;

2. The majority of the patients had other common parasitosis and all ancylostomiasis.

They were in wards in order to avoid reinfection and, in the last group, treatment was made in the usual field conditions where the patients were met;

3. Regular control as performed, examining viable ova of *S. haematobium* in the urine, immediately after treatment and weekly, fortnightly and monthly examinations.

The control periods for each group of patients were between 68 and 132, 118 and 62 days;

4. In 67 patients, after a control period between 62 and 132 days after the beginning of treatment, 97 per cent of immediate cures were obtained;

5. In two patients of the 1st. group, two relapses were registered, respectively at the 40th. day after the beginning of the treatment with a total dosage of 1,25 g and at the 61st. day after a total dosage of 1,60 g.

Relapses were considered when viable ova reappeared in urine.

In 3 patients of the 2nd. group those who have received lower doses (0,8, 0,9 and 1,1 g) ova were found at the 68th. day, which, in contact with water, discharged miracidia. However, at the 118th. day, a new examination was negative;

6. Taking into account all side-effects as reaction to TWSb, these showed a high percentage (75 %). The main were gastro-intestinal disturbances (vomiting alone or associated with nausea and abdominal pains).

In the great majority of patients these reactions were only after one injection, repeated or not, during the next, but not disturbing very much the patient.

They should be considered transitory and not important complaints, they do not oblige the interruption of the treatment and subsided within two or three days after completion of treatment.

It was apparent that the intravenous route and the greater dosage administered were more toxic.

Only 4 patients (6 % of the total), showed serious reactions (particularly vomiting), one of whom developed a syncopal stage with de-hidration requiring urgent therapy;

7. The factors influencing these side-effects should be attributed to the presence of other parasitoses as ancylostomiasis and poor general condition of patients, which normally occurred in the tropical rural areas. In fact, vomiting was more frequent in the last group of patients, with a standard dosage of 1,2 g administered in three following days;

8. Routine hemograms, proteinemia, liver function tests, arterial tension and E.C.G. made on some patients before and after treatment showed no significative alterations;

9. Compared with the known efficacy and intolerance of antimonials used against schistosomiasis, TWSb, keeping an appreciable toxicity but transitory and not serious, is useful during a very short period of treatment (3-5 days).

Notwithstanding, it is our opinion, that the occurrence of side-effects needs some more investigation with the object to eliminate them.

Their appreciable reduction will confirm the usefulness of the drug to be used on a large scale.

#### BIBLIOGRAFIA

- CAVIER, R. — «Acquisitions récentes dans la thérapeutique des helminthiasis intestinales», *Biologie Médicale*, 49 (2): 201, 1960.
- FRIEDHEIM, E. A. H. — «Le traitement de la bilharziose urinaire à *S. haematobium* par le dimercaptosuccinate d'antimoine (TWSb)», *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 49: 1247, 1956.
- FRIEDHEIM, E. A., DA SILVA, J. R., e MARTINS, A. M. — «Treatment of schistosomiasis *mansoni* with  $\alpha$ -antimony dimercapto potassium succinate (TWSb)», *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 3: 714, 1954.
- FRIEDHEIM, E. A., and DE JONGH, R. T. — «The effect of a single dose of TWSb in urinary bilharziasis: suggestions for a suppressive management of bilharziasis», *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 53 (3): 316, 1959.
- SALEM, H. H., EL SHERIF, A. F., and FRIEDHEIM, E. H. — «Antimony dimercapto succinate (TWSb) in treatment of urinary bilharziasis», *WHO African Conference on bilharziasis* — Working paper 1956. Unpublished.
- SALEM, H. H., FRIEDHEIM, E. A., and EL SHERIF, A. F. — «The treatment of schistosomiasis by antimony dimercapto succinate (TWSb)», *The Journal of the Egyptian Public Health Association*, 32 (7 e 8): 313, 1957.

Imprensa Portuguesa ★ Rua Formosa, 108-116 ★ PORTO

SEP2791