

HEPATOPATIA PÓS-TRATAMENTO DA ESQUISTOSSOMOSE MANSONI PELO HYCANTHONE

III — REGISTRO DE UM NOVO CASO DE ATROFIA AMARELA AGUDA

Roberto Pedercini MARINHO ⁽¹⁾, Pérsio GODOY ⁽²⁾, Pedro RASO ⁽³⁾ e Jayme NEVES ⁽⁴⁾

RESUMO

Os Autores descrevem clínica e anatomicamente mais um caso de esquistossomose hepática sem hipertensão porta que, após o tratamento com o hycanthone na dose de 3 mg/kg, veio a apresentar estado nauseoso, vômitos incoersíveis, icterícia, ascite, evoluindo para o coma hepático e morte no 15.º dia após a sua ministração. À necropsia assinalou-se um quadro de hepatite tóxica grave (atrofia amarelo-vermelha do fígado), com tentativas de regeneração de hepatócitos e desorganização da arquitetura lobular. Foram observados, também, fenômenos regressivos dos túbulos contorcidos proximais (nefrose) e do miocárdio (miocardose). Tendo em vista a evolução e os achados anatômicos, a hepatopatia tóxica deve ter sido produzida ou desencadeada pelo esquistossomicida. Tal como aconteceu em outro caso, anteriormente descrito, a paciente fez uso de anticoncepcional oral durante 12 meses que antecederam o tratamento pelo hycanthone.

INTRODUÇÃO

Conforme comentamos nos dois trabalhos que a este precedem (MARINHO & col.¹⁰; GODOY & col.⁴), são inegáveis os bons resultados obtidos com o hycanthone no tratamento da esquistossomose mansoni em suas diversas formas. É verdade, que nas doses usualmente empregadas, a droga alia à sua alta eficácia parasiticida uma boa tolerância terapêutica^{2, 7, 14, 15, 16, 17}. Deve-se lembrar, entretanto, que existem casos tratados nos quais foram descritas alterações hepáticas graves, às vezes, de evolução letal (CUNHA², GODOY & col.⁴, MEDEIROS & col.¹¹, MENDONÇA & col.¹², MARINHO & col.¹⁰). Os poucos casos até então publicados, todavia, não permitem uma avaliação segura dos efeitos colaterais produzidos pelo esquistossomi-

cida ou a ele atribuídos, particularmente no que diz respeito à hepatotoxicidade.

Alguns Autores acreditam que as hepatopatias graves surgidas no pós-tratamento imediato estejam relacionadas com a pré-existência ou intercorrência de hepatopatias oligossintomáticas e, conseqüentemente, capazes de passarem despercebidas à propedêutica^{2, 3, 4, 11}; outros admitem possa a lesão hepática ser decorrente do uso prévio ou concomitante de outras drogas, tais como benzodiazepínicos, derivados fenotiazínicos, produtos anestésicos e anovulatórios^{3, 4, 11, 23}; finalmente, Autores há^{2, 3, 10, 22} que não afastam outros fatores (não se excluindo os decorrentes da gravidade mesma da infecção esquistossomótica) e concausas também ca-

Trabalho da Clínica das Doenças Infectuosas e Parasitárias (Departamento de Clínica Médica) e do Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da U.F.M.G. 30000 Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

- (1) Professor Assistente
- (2) Professor Assistente
- (3) Professor Ajunto
- (4) Professor Titular

pazes, por si só, de alterar as estruturas e as funções hepáticas.

Descrevemos um novo caso de óbito. Trata-se de paciente com esquistossomose hepática sem hipertensão porta¹³ aparentemente oligossintomática, em uso de anovulatório há 12 meses, que evoluiu para o coma hepático, falecendo 15 dias após a ministração de hycanthone, na dose de 3 mg/kg. Anatomicamente, o caso se assemelha a um dos anteriormente descritos (GODOY & col.⁴) pela caracterização de quadro de atrofia amarela aguda.

OBSERVAÇÃO CLÍNICA

C.F.G., branca, casada, 23 anos, residente em Caeté, Minas Gerais. A paciente sempre se considerou sadia; apenas por duas vezes procurou recursos médicos: a primeira, em agosto de 1971, por apresentar quadro sugestivo de gastroenterite, recuperando-se em três dias; a segunda, em outubro de 1972, quando sentiu dorimento epigástrico, que cedia com alimentos e anti-ácidos. Nessa época, o exame coproscópico revelou presença de *A. lumbricoides* e *S. mansoni*. Foi inicialmente medicada com 15 ml de "Uvilon" ao dia, durante 4 dias. Em 16-11-72, encontrando-se assintomática, recebeu tratamento para a esquistossomose: hycanthone, na dose de 3 mg/kg via intramuscular e 1 ampola de "Plasil" (IM). À tarde do mesmo dia começou a sentir-se nauseosa e a apresentar vômitos freqüentes, o que veio a reclamar nova ministração de "Plasil", além de solução glicosada endovenosa. Do dia 17 ao dia 27, como persistissem os vômitos, foi medicada à base de "Plasil", "Dramamine", "Ornitargin" e soluções glicosadas. A icterícia foi observada a partir do dia 19, sendo que no dia 20 foram os seguintes os resultados da exploração laboratorial: SGOT: 180 U; SGPT: 300 U; bilirrubina total: 9,20 mg%; bilirrubina direta: 5,15 mg%. Em 27.11.72, em virtude de agravamento progressivo do quadro clínico (aumento da icterícia, vômitos pertinazes, fezes acólicas, colúria e aumento do volume abdominal), a paciente foi transferida para o Hospital Carlos Chagas, em Belo Horizonte. O exame físico, nessa data, revelou: paciente com 42

kg, temperatura: 36,6°C; torpor; precário estado nutricional; mucosas coradas e pele intensamente icterícia; discreto edema dos membros inferiores; taquipnéia; estertores crepitantes em ambas as bases pulmonares; discreto engurgitamento jugular; p. art.: 130/90 mm/hg; pulso rítmico (112 h/minuto); bulhas cardíacas taquicárdicas, normofonéticas com SS proto-meso grau I-II em A.M.; abdome fortemente distendido e doloroso à palpação do hipocôndrio direito e epigastro; ascite pronunciada; maciez hepática de aproximadamente 12 cm; palpação do fígado e do baço prejudicada pela distensão abdominal. Exames complementares (27.11.72): hematológico: hemácias: 5.600.000/mm³; hemoglobina: 15,8 g%; hematócrito: 5%; leucócitos: 8.000/mm³; bast.: 2%; neut. seg.: 74%; eos.: 10%; linf.: 12%; monóc.: 2%; hemossedimentação: 1.^a h.: 3 mm. Tempo de protrombina: abaixo de 10%; uréia: 40 mg% creatinina: 2,3 mg%; proteínas totais: 5,6 g%; albumina 3,3 g%; globulinas: 2,3 g%; urina: densidade: 1.025; albumina (++) ; sais e pigmentos biliares (++) ; piócitos: 25/campo; hemácias: 5/campo; cilindros cerosos, granulosos e epiteliais (+++); cristais de tirosina e ácido úrico. Bilirrubina total: 27,8 mg%; bilirrubina direta: 12,6 mg%. SGOT: 228 U; SGPT: 110 U. Fosfatase alcalina: 96 mU/ml. Eletroforese das proteínas séricas: albumina: 56,0% (3,32 g%); alfa-1: 5,0% (0,28 g%); alfa-2: 7,6% (0,42 g%); beta: 6,4 (0,35 g%), gama: 25,0% (1,40 g%). Na evolução houve aumento da uréia e da creatinina, sendo seus valores de 67 mg% e 3,4 mg% em 28.11.72 e 92 mg% e 2,6 mg% em 30.11.72, respectivamente. O ECG revelou presença de taquicardia sinusal, baixa voltagem nas derivações standards e alterações de T, sugerindo hiperpotassemia (28.11.72).

A paciente encontrava-se em uso de anovulatórios há 12 meses, sendo o último comprimido tomado no dia anterior à ministração do hycanthone. Foi medicada com corticosteróides, vitaminas C e K, estreptomicina oral, hidratação parenteral, além de cuidados habituais em casos de coma hepático. Apesar da medicação instituída, observou-se evolução para o coma hepático em 28.11.72, com

piora progressiva do estado geral, dando-se o óbito em 1.12.72, portanto, 15 dias após a instituição da terapêutica anti-esquistossomótica.

EXAME ANATOMO-PATOLÓGICO

(A — 18.462)

Diagnóstico macroscópico — Atrofia amarelo-vermelha aguda do fígado; Hidroperitônio (1.200 ml); Miocardose; Nefrose colêmica; Enfisema pulmonar agudo difuso; broncopneumonia em focos esparsos; áreas de atelectasia e pequenos focos de hemorragia nas bases. Edema da parede do tubo gastrointestinal. Icterícia pronunciada.

Descrição do fígado — Fígado — *in situ*, diminuído de volume, com limite superior no 5.º E.I.E. e o inferior a 1 cm acima do rebordo costal D, na L.M.C.D. Peso do órgão: 1.000 g. A cápsula de Glisson é irregular, enrugada e espessada em certas áreas. A forma do órgão mostra-se conservada. Ao corte apresenta aspecto variegado, com áreas amareladas, intercaladas com outras de cor vermelho escuro e esverdeado. As zonas amareladas são especialmente visíveis na região centrolobular, atingindo, às vezes, todo o lóbulo; as vermelhas correspondem aos focos de hemorragia e são localizadas principalmente na região centrolobular; as esverdeadas não apresentam localização preferencial. A consistência do fígado é firme. Não se observam indícios de aumento do conjuntivo dos espaços porta.

Diagnóstico microscópico — A análise histológica dos diversos fragmentos retirados de áreas diferentes do órgão evidencia quadro de esquistossomose miliar crônica moderada, caracterizada pela presença de granulomas nos espaços porto-biliares e na intimidade dos lóbulos; trata-se de granulomas em várias fases evolutivas, indicando posturas sucessivas. A lesão fundamental consiste em necrose sistematizada, em focos múltiplos, de todos os lóbulos. Atinge grande parte de cada lóbulo anatômico, predominando, em uns, na parte central e, em outros, na parte média ou periférica. Em certas áreas, a necrose se torna confluyente, acometendo simul-

taneamente 2 ou 3 lóbulos (Figs. 1 e 2). No seio do tecido em necrose é comum a existência de hemorragia relativamente recente. Além da necrose e da hemorragia coexistem outros fenômenos regressivos intensos e extensos (degeneração albuminosa, degeneração hialina, hidrópica ou vacuolar, perda da basofilia e esteatose). O infiltrado inflamatório é sistematizado e, às vezes, intenso; sua natureza é predominantemente linfo-plasmo-histiocitária intra e extralobular, sem apresentar relação topográfica com as lesões granulomatosas (Figs. 3 e 4). Observa-se neoformação conjuntiva intra e extralobular recente que produz desorganização da arquitetura íntima dos lóbulos, sem adquirir, todavia, o aspecto anular. A regeneração patológica dos hepatócitos é intensa (regular número de células gigantes plurinucleadas; ocasionalmente presença de lâminas de hepatócitos compostas de mais de duas células não intercaladas por sinusóides; poliploidia acentuada). É igualmente intensa a retenção de pigmentos biliares nos canaliculos biliares e, sobretudo, no citoplasma dos hepatócitos remanescentes.

Em resumo, trata-se de quadro grave de hepatite tóxica com atrofia amarelo-vermelha aguda, onde predominam os fenômenos regressivos (especialmente a necrose maciça) e áreas de hemorragia. Observa-se tentativa de regeneração dos hepatócitos, com nítida desorganização da arquitetura lobular. Os fenômenos inflamatórios são de intensidade variável e a neoformação conjuntiva não adquire os aspectos observáveis na cirrose hepática.

A análise histológica dos fragmentos dos outros órgãos revelou:

1) *Pulmões* — esquistossomose crônica discreta (raros granulomas em fase exsudativa-produtiva), sem sinais de hipertensão pulmonar (os vasos sanguíneos não apresentaram alterações direta ou indiretamente relacionados com a helmintíase); algumas pequenas artérias e arteríolas apresentam edema do endotélio e alteração fibrinóide circunscrita a pequenos segmentos; trombose recente de alguns destes vasos e consecutivos focos de hemorragia intra e extra-alveolar; bronquite e peribronquite crônicas e bronco-

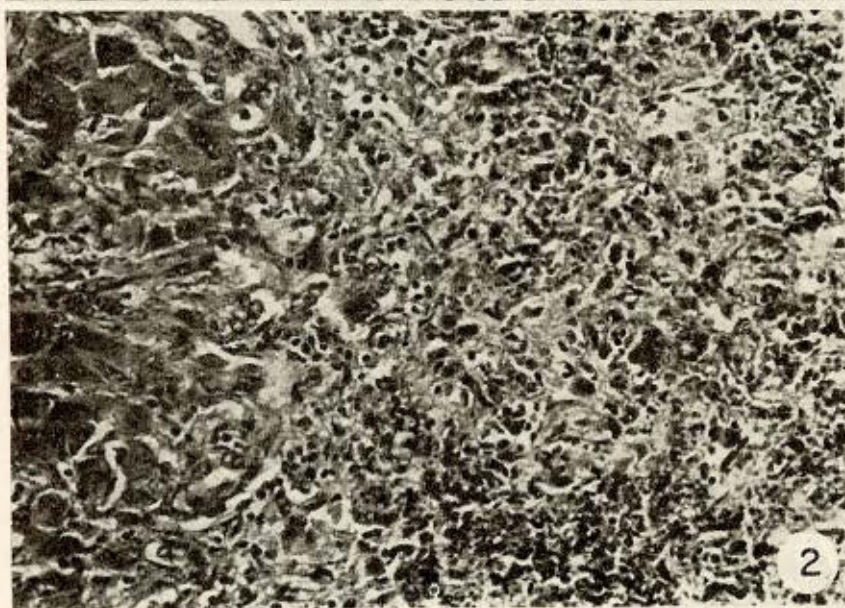
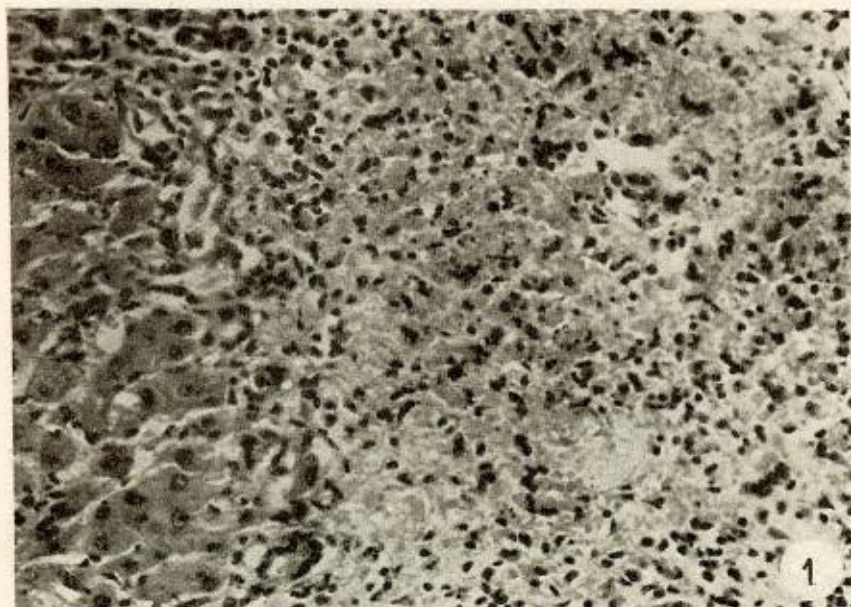


Fig. 1 — Fígado — Área de necrose, hemorragia e infiltrado inflamatório. Hepatócitos remanescentes com fenômenos regressivos discretos. H.E., 128 X

Fig. 2 — Fígado — Necrose, hemorragia e infiltrado inflamatório intenso; poliploidia moderada. H.E., 128 X

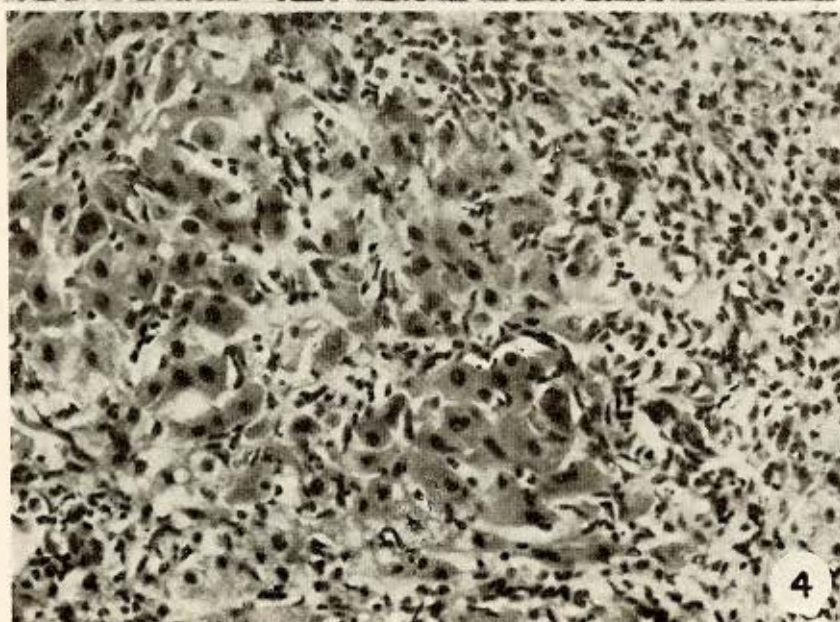
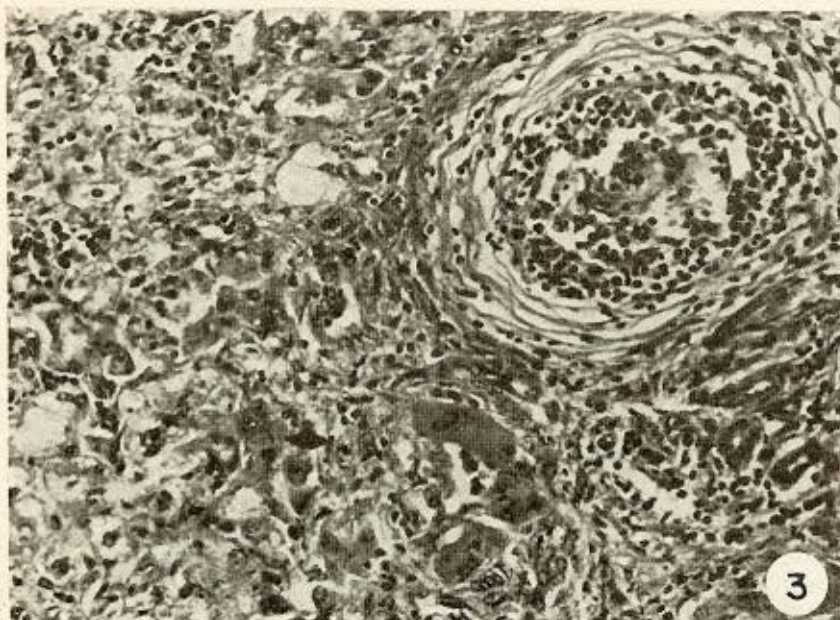


Fig. 3 — Fígado — Granuloma esquistossomótico. Fenômenos regressivos dos hepatócitos chegando até a necrose. Infiltrado inflamatório dissociando e envolvendo lâminas de hepatócitos. H.E., 128 X

Fig. 4 — Fígado — Infiltrado inflamatório intenso envolvendo e dissociando lâminas de hepatócitos; poliplóidia discreta. H.E., 128 X

pneumonite aguda em pequenos focos esparsos; áreas de atelectasia e enfisema pulmonar agudo difuso; presença de histiócitos na luz de alguns alvéolos.

2) *Coração* — congestão moderada; edema intenso do conjuntivo com dissociação das fibras cardíacas; edema intracelular; homogeneização do sarcoplasma e perda da estriatura longitudinal. *Fragmentatio* e *segmentatio cordis* intensos.

3) *Rins* — degeneração albuminosa e hidrópica ou vacuolar do epitélio dos túbulos contorcidos proximais; dilatação discreta dos túbulos contorcidos distais; presença de cilindros granulares e de bilirrubina nos túbulos renais; edema do tecido conjuntivo intertubular, especialmente na medula, juxta cortical.

Nos outros órgãos não foram registradas alterações dignas de nota.

DISCUSSÃO

A análise das lesões hepáticas verificadas neste caso evidencia algumas diferenças quando confrontados estes achados com os anteriormente por nós descritos (MARINHO & col.¹⁰; GODOY & col.⁴). A necrose e os demais fenômenos regressivos são aqui menos intensos e de menor extensão do que os observados no caso descrito por MARINHO & col.¹⁰; por outro lado, mostram-se mais significativos do que os assinalados por GODOY & col.⁴. Dentre outras, merecem ser ressaltadas:

a) as áreas de hemorragia se localizam geralmente junto aos focos de necrose, cuja gênese pode estar relacionada, em parte com o colapso dos sinusóides, mas sobretudo com distúrbios da circulação hepática, consecutivos à insuficiência cardíaca grave terminal, provavelmente secundária ao estado de choque.

b) a neoformação conjuntiva e os processos regenerativos, inexistentes no 1.º caso (MARINHO & col.¹⁰), estão aqui presentes, embora de maneira menos evidente do que no 2.º caso (GODOY & col.⁴), onde a subversão arquitetural é patente. Estas diferen-

ças explicam o fato de ser o componente colostático intracanalicular progressivamente mais importante nos casos de evolução mais prolongada, em que ficam comprometidas as vias de defluxo da bile;

c) o infiltrado inflamatório é mais intenso no presente caso. As razões que determinam este comportamento são de difícil explicação, todavia, podem estar relacionadas com a resposta imunológica do paciente.

Em que pesem as diferenças assinaladas, particularmente no que diz respeito à idade das lesões, não pudemos também aqui estabelecer, com segurança, a existência ou não de lesões prévias determinadas pelo progestágeno ou por qualquer outra hepatopatia prévia. Na literatura consultada^{1, 5, 6, 8, 9, 15, 18, 20, 21, 22} não encontramos qualquer referência sobre quadro de hepatite tóxica tão intensa como a aqui descrita. A feito do que comentamos anteriormente⁴, caso tenha havido participação do anticoncepcional na gênese das lesões hepáticas, esta deve ter sido mínima. De qualquer forma, porém, até que surjam provas em contrário, talvez fosse prudente recomendar muita cautela e extrita vigilância sobre a integridade funcional do fígado, ao se prescrever hycanthone a esquistossomóticos que estejam em uso de anovulatórios. Também não é nosso intento imputar ao progestágeno a causa primeira das lesões tóxicas hepáticas que, a nosso ver, foram desencadeadas pelo hycanthone. É lícito admitir-se, por outro lado, que as lesões anteriores ao tratamento possam, de um modo ou de outro, ter contribuído para a gravidade do processo.

A cautela que recomendamos no emprego do hycanthone possui implicações práticas. Considerando o amplo emprego de anticoncepcionais no controle da natalidade, bastaria este fato para colocar em reserva qualquer tentativa de se massificar o tratamento, ainda que em meio a populações rurais, como recomenda PRATA¹⁸.

Embora não se referindo ao uso de progestágenos, a casuística apresentada recentemente por GANE³, na África do Sul, coloca sérias dúvidas sobre a debatida questão da terapia em massa pelo hycanthone. Como raríssimas são as referências a óbitos atri-

buidos ao hycanthone, antevemos proveitosa a advertência suscitada pelo referido Autor. Ao todo são registrado 5 casos de reações graves e 12 óbitos, em decorrência do tratamento pelo hycanthone. Três pacientes apresentaram icterícia de intensidade variável, mas se recuperaram. Nos demais, vários fatores parecem haver precipitado ou agravado a potencialidade tóxica do hycanthone ao fígado. Dois ou mais fatores devem ter contribuído para o êxito letal de 9 dos pacientes:

a) *erro de dosagem* — Duas crianças faleceram após receberem aproximadamente duas vezes a dose de 3 mg/kg; uma criança subnutrida, que faleceu, pesava menos de 15 kg;

b) *infecções do aparelho respiratório* — Em duas das crianças mencionadas, um quadro de bronquite precipitou a insuficiência hepática, enquanto em duas outras a autopsia revelou existência de broncopneumonia clinicamente não diagnosticada;

c) *intervenção cirúrgica* — Quatro pacientes foram operados sob anestesia geral menos de 15 dias antes da ministração do hycanthone. A despeito do stress cirúrgico e dos distúrbios hepáticos produzidos pela anestesia, tem-se a considerar a bronquite que se instalou em 2 pacientes;

d) *uso de outras drogas* — Um paciente faleceu e outro sobreviveu após prévio e incompleto tratamento com o nitridazol e stibofen, respectivamente. Três pacientes faleceram após receberem clorpromazina ministrada 2, 3 e 4 dias após o uso de hycanthone. Um dos pacientes encontrava-se em uso de tetraciclina quando se ministrou o hycanthone;

e) *cirrose hepática* — Dois pacientes com cirrose vieram a falecer: em um a cirrose mostrava-se oculta, enquanto no outro a hepatomegalia passou despercebida;

f) *infecções crônicas* — Um paciente havia, aparentemente, recuperado de febre paratifóide benigna e outro sofria de osteomielite crônica; ambos faleceram rapidamente após a ministração do esquistossomicida.

Conquanto não nos ocorram dúvidas sobre a alta eficácia e a boa tolerância do hycanthone, parece-nos temerário admiti-lo inóquo. As infaustas referências a óbitos que se acumulam, ainda que raras quando confrontadas com o número de pacientes tratados, nos obrigam a uma atitude reservada: a de selecionar criteriosamente os pacientes a serem tratados, através exames clínicos cuidadosos e exploração laboratorial, tão completa quanto possível, com vistas à detecção de hepatopatias prévias e de contra-indicações formais ao uso do hycanthone.

SUMMARY

Post-treatment hepatopathy caused by hycanthone in mansoni schistosomiasis. III — Report of another case of yellow atrophy of liver

The Authors describe both clinically and anatomo-pathologically another case of hepatic mansoni schistosomiasis which presented signs and symptoms of hepatic failure and evolved to hepatic coma and death 15 days after the specific treatment conducted with hycanthone. The clinical symptomatology started a few hours after the injection of 3 mg of the drug per body weight with nausea, vomiting, lassitude, jaundice, abdominal distension, ascitis followed by coma, and death. The histopathology of liver demonstrated the following: a) a severe and diffuse toxic hepatitis (yellow atrophy of the liver) characterized by intense hepatocytic regressive and haemorrhagic phenomena and attempt of regeneration of hepatic cells with subversion of lobular architecture; b) less intense inflammatory phenomena and fibrous tissue neof ormation without the characteristic picture observed in hepatic cirrhosis; c) intense regressive phenomena of kidney (toxic nephrosis) and myocardial damage (myocardiosis).

Among the collected data, the use of contraceptive drug for 12 months previously to antischistosomal therapy was considered as a predisponent factor to toxic hepatitis breakdown.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BRANDÃO, A.B.N. & LIMA, J.P. — Coletase intra-hepática de gravidez. *Rev. A.M.B.* 15:489-492, 1969.

MARINHO, R.P.; GODOY, P.; RASO, P. & NEVES, J. — Hepatopatia pós-tratamento da esquistossomose mansoni pelo hycanthone. III — Registro de um novo caso de atrofia amarela aguda. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 16: 354-361, 1974.

2. CUNHA, A.A. — Tratamento da Esquistossomose (in *Esquistossomose Mansonii*). São Paulo, Ed. Universidade de São Paulo, pp. 362-363, 1970.
3. GANE, N.F.C. — Analysis of fatal and severe reactions associated with hycanthone therapy for bilharzia. Abstract of Communications of the IX International Congress on Tropical Medicine and Malaria, Vol. II, p. 91, 1973.
4. GODOY, P.; OLIVEIRA, M.C.; RASO, P.; MARINHO, R.P. & NEVES, J. — Hepatopatia pós-tratamento da esquistossomose mansoni pelo Hycanthone. II — Registro de um caso de óbito após 30 dias. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 16:114-120, 1974.
5. GUTTMACHER, S. — Contraceptive problems. *Postgrad. Med.* 41:233-236, 1967.
6. HAEMMERLI, U. & WYSS, J.J. — Recurrent intrahepatic cholestasis of pregnancy. Report of six cases and review of the literature. *Medicine* 46:269-271, 1967.
7. KATZ, N. & PELLEGRINO, J. — Ensaio laboratorial e clínico com hycanthone novo esquistossomicida. *Rev. Soc. Brasil. Med. Trop.* 1:219-230, 1965.
8. KATZ, N.; VELASCO, M. & REYES, H. — Jaundice during treatment with oral contraceptives (Abstract). *Gastroenterology* 50: 853, 1966.
9. LARSON, U. & STERNRAM, U. — Jaundice during treatment with oral contraceptive agents. *JAMA* 193:422-426, 1965.
10. MARINHO, R.P.; GODOY, P.; RASO, P. & NEVES, J. — Hepatopatia pós-tratamento da esquistossomose mansoni pelo hycanthone. I — Registro de um caso de atrofia amarela aguda. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 16: 54-59, 1974.
11. MEDEIROS, J.L.; LAURENTYS, L.L.; NUNES, A.; ALVES FILHO, N. & BOUCINHAS, J. — Hepatopatia por hycanthone. Comunicação ao VIII Congresso Soc. Brasil. Med. Trop. Fevereiro, 1972, Belo Horizonte, Minas Gerais.
12. MENDONÇA, J.S.; AMATO NETO, V.; LEVY, J. & FILHO, J.M. — Observações sobre o tratamento da esquistossomose mansoni por meio do hycanthone, usado em dose única, por via intramuscular. *Rev. Méd. IAMSPE* 3:131-133, 1970.
13. NEVES, J. — Quadro Clínico da Esquistossomose (in *Esquistossomose Mansonii*). São Paulo, Ed. Universidade de São Paulo, pp. 131-191, 1970.
14. NEVES, J.; MARINHO, R.P.; ARAUJO, P. K.A. & RASO, P. — Forma toxêmica da esquistossomose mansoni; Relato de um caso de tipo pseudocolérico tratado com hycanthone. *Rev. Brasil. Pesquisas Méd. Biol.* 5: 91-100, 1972.
15. OCKNER, R. & DAVIDSON, C.S. — Hepatic effects of oral contraceptives. *New Engl. J. Med.* 276:331-334, 1967.
16. OLIVEIRA, C.S.; CHAMONE, D.A.F.; LEMOS, M.S.; MELO, J.R.C.; ZEITUNE, J. M.R.; COSTA, W.O.P. & CANGUSSU, W.A. — Ensaio terapêuticos com hycanthone administrado por via intramuscular na esquistossomose mansoni humana. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 11:130-139, 1969.
17. OLIVEIRA, C.A.; ZEITUNE, J.M.R.; CHAMONE, D.A.F.; MELO, J.R.C. & SALGADO, J.A. — Tratamento de casos agudos de esquistossomose mansoni com hycanthone. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 13:202-212, 1971.
18. ORELLANA-ALCALDE, J.M. & DOMINGUEZ, J.P. — Jaundice and oral contraceptive drugs. *Lancet* 2:1278-1280, 1966.
19. PRATA, A. — Esquistossomose Mansonii. (in *Doenças Infecciosas e Parasitárias*). Ed. R. Veronesi. 5.^a Edição. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, pp. 870-892, 1972.
20. SAN-JUAN, F. — A "Pílula" e o Fígado. *Trib. Med.* 14:81-84, 1971.
21. SHAFFNER, F.F. — The effect oral contraceptives on the liver. *JAMA* 198:155-158, 1966.
22. SHIROMA, M.; BASSOI, O.N. & MEIRA, J.A. — Hycanthone no tratamento da esquistossomose mansônica. Trabalho apresentado no II Congresso Brasileiro de Hepatologia. Guarujá, São Paulo, 13-17 de setembro, 1971.
23. SUPERINTENDÊNCIA DE CAMPANHAS DE SAÚDE PÚBLICA (SUCAM) da Secretaria de Saúde Pública do Ministério da Saúde. Recomendações com relação ao uso do hycanthone, janeiro, 1971.
24. THULIN, K.E. & NERMARK, J. — Seven cases of jaundice in women taking oral contraceptives, Anovlar. *Brit. Med. J.* 1: 584-596, 1966.

Recebido para publicação em 7/1/1974.