

EFICÁCIA TERAPÊUTICA DA OXAMNIQUINE ORAL NO TRATAMENTO DA SALMONELOSE SEPTICÊMICA PROLONGADA (1)

José Roberto LAMBERTUCCI, Roberto Pedercini MARINHO, Maria das Dores FERREIRA (2),
Jayme NEVES e Ênio Roberto Pietra PEDROSO

RESUMO

Trinta e cinco pacientes com salmonelose septicêmica prolongada (SSP) foram selecionados para o estudo. Vinte (Grupo 1), foram tratados com a oxamniquine oral (15-20mg/kg de peso, dose única) e 15 (Grupo 2) com o cloranfenicol (50mg/kg de peso/15-20 dias). Realizaram-se exames clínico, laboratorial e radiológico antes e após o tratamento. Oito pacientes do Grupo 1 (40%) exibiram uma ou mais queixas após o tratamento. Exceção feita a um paciente que apresentou crise convulsiva, uma hora após a ingestão do medicamento, os demais efeitos colaterais foram de pouca importância. Não se observou efeito tóxico da oxamniquine à luz dos exames complementares realizados após o tratamento. Os pacientes do Grupo 2, não apresentaram qualquer manifestação que pudesse ser imputada ao cloranfenicol. No Grupo 1, 90% dos pacientes foram considerados curados e no Grupo 2, 93% também o foram. Os Autores concluem pela boa eficácia e baixa toxicidade da oxamniquine no tratamento da SSP.

INTRODUÇÃO

A Salmonelose Septicêmica Prolongada (SSP) caracteriza-se por quadro de septicemia salmonelósica de longa duração, à qual se associa, invariavelmente, a infecção esquistossomótica¹⁹. Esta curiosa patologia, que se caracteriza pela associação *Salmonella* — *S. mansoni*, vem sendo descrita no Brasil a partir de 1958^{25,26}. Descrições semelhantes foram feitas no Egito, implicando o *S. haematobium*^{7,16}, e na China, o *S. japonicum*²⁴.

Sabe-se hoje, que pelo menos 23 espécies distintas de salmonelas foram responsabilizadas pelo quadro septicêmico¹⁸, havendo justificadas razões quanto à possibilidade de qualquer espécie de *Salmonella* poder produzir configuração clínica semelhante. Relatos esporádicos também foram feitos sobre a associação

de outras enterobacteriáceas com o *S. mansoni*^{1,27}.

Em face à resistência ao tratamento da SSP com o cloranfenicol e com outros antibióticos e quimioterápicos²⁰, justifica-se a tentativa de buscar novas opções terapêuticas. A possibilidade de colonização dos esquistossomos por salmonelas foi confirmada em experimentação animal por OTTENS & DICKERSON²², o que reforça a expectativa de que o tratamento da esquistossomose seja suficiente para propiciar a cura da septicemia. O nirdazol já foi demonstrado, em trabalho do nosso grupo²¹, ser droga eficaz no tratamento da SSP. Este medicamento mostrou atividade anti-*Salmonella* in vitro¹⁴, sendo também ativo contra o *S. mansoni*, mas em virtude de sua

(1) Núcleo de Estudos sobre a Esquistossomose (Contribuição n.º 28). Faculdade de Medicina da UFMG
Este trabalho foi parcialmente financiado pela Pró-Reitoria de Pesquisa da UFMG. Endereço para correspondência: Departamento de Clínica Médica, Avenida Alfredo Balena, 190 — 30.000 Belo Horizonte — MG, Brasil
(2) Instituto de Ciências Biológicas (UFMG) — Prof. Adjunto do Departamento de Microbiologia

potencialidade tóxica, trata-se de droga não mais disponível no Brasil. O número de pacientes tratados com o hycanthone é relativamente pequeno^{12,13}, mas estes ensaios se revestiram de importância na medida em que demonstraram ser o tratamento da esquistossomose suficiente para curar a septicemia salmonelósica. Os estudos que utilizavam o hycanthone no tratamento da SSP, entretanto, foram interrompidos em virtude de seu potencial hépato-tóxico¹⁵.

A oxamniquine, novo esquistossomicida que vem demonstrando no Brasil, boa eficácia e baixa toxicidade no tratamento da esquistossomose mansoni¹⁰, mesmo nas formas graves^{3,11}, tornou-se, assim, uma promessa para o tratamento da SSP.

Neste trabalho avaliamos, em estudo prospectivo, a eficácia e a toxicidade da oxamniquine (15-20mg/kg de peso, dose única), no tratamento de 20 pacientes com SSP, utilizando como grupo controle 15 pacientes tratados com o cloranfenicol (50mg/kg de peso/15-20 dias).

MATERIAL E MÉTODOS

Seleção e Identificação dos pacientes

Selecionaram-se para o estudo os pacientes internados com SSP, a partir de 1975, nos Hospitais Carlos Chagas, Servidores do Estado de Minas Gerais e Hospital das Clínicas da UFMG. Conceituava-se o diagnóstico de SSP quando se preenchiam os seguintes requisitos¹⁸:

1. Febre por período de três ou mais semanas de duração;
2. Isolamento de *Salmonella* sp em pelo menos duas hemoculturas realizadas em momentos diferentes;
3. Identificação de ovos viáveis de *S. mansoni* em exames parasitológicos de fezes⁸.

No período de 1975 a 1982, 35 pacientes enquadráveis nestas características foram distribuídos em dois grupos: **Grupo 1** — 20 pacientes, na faixa etária de 8-26 anos (média: 15,2), foram tratados com a oxamniquine (15-20mg/kg de peso, dose única, via oral); **Grupo 2** — 15 pacientes, na faixa etária de 5-28 anos (média: 17,5), foram tratados com o cloranfenicol (50mg/kg de peso/15-20 dias) (Tabela I). Os pacientes que integraram o **Grupo 2**, assim foram catalogados em virtude das seguintes situações:

- a) por se recusarem, após o diagnóstico, submeter ao tratamento com a droga experimental (oxamniquine), às vezes, a conselho do médico assistente (11 casos);
- b) em casos de maior gravidade, em que o uso da droga experimental poderia representar grande risco;
- c) em casos de resistência ao tratamento com a oxamniquine (2 casos).

A maioria dos pacientes do **Grupo 2**, após o término do tratamento com o cloranfenicol recebeu tratamento da esquistossomose mansoni

T A B E L A I

Características gerais (número de pacientes, sexo, idade, dose da oxamniquine e do cloranfenicol, duração da febre à internação e agente etiológico) dos pacientes dos Grupos 1 e 2

Grupos	N.º de pacientes	Idade (anos)	Sexo(*)	Duração da febre à internação (meses)	Agente etiológico (n.º de casos)
1 (oxamniquine) (15-20 mg/kg)	20	8-26 (média: 15,2)	15M 6F	1-6 (média: 2,9)	<i>Salmonella</i> sp (19) <i>S. typhi</i> (1)
2 (cloranfenicol) (50 mg/kg/15-20 dias)	15	5-28 (média: 17,5)	11M 4F	1-6 (média: 3,8)	<i>Salmonella</i> sp (9) <i>S. typhi</i> (2) <i>S. dublin</i> (2) <i>S. typhimurium</i> (2)

(*) M = masculino — F = feminino

ni com a oxamniquine, na mesma dosagem estabelecida para o Grupo 1.

Exame clínico e subsídios complementares

Os pacientes dos Grupos 1 e 2 submeteram-se a exame clínico completo antes do tratamento. Após a ingestão do medicamento, foram acompanhados sob regime de internação hospitalar por período de pelo menos 15 dias, e re-examinados no ambulatório 30 dias depois. Os efeitos colaterais à droga foram investigados através do registro espontâneo das queixas. Procederam-se aos seguintes exames laboratoriais na maioria dos pacientes dos Grupos 1 e 2:

- a) hemograma, hemossedimentação, rotina de urina, transaminases (TGO, TGP), bilirrubinas, uréia, creatinina, telerradiografia de tórax. Estes exames eram realizados antes e 30 dias após o tratamento, ou em qualquer outro momento, dependendo da indicação clínica;
- b) urocultura e coprocultura eram realizadas, antes do tratamento, 30 dias depois e, se positivas, eram repetidas seis meses após o tratamento.

Controle de cura

Foram considerados curados da SSP os pacientes que não apresentaram febre após o tratamento e que registraram pelo menos duas hemoculturas negativas, realizadas de um a 15 dias após o término do tratamento. Outro critério considerado foi a presença ou ausência de melhora subjetiva (aumento do apetite, melhor disposição física, melhora da astenia) e objetiva (aumento de peso, regressão da hepatomegalia e normalização ou tendência a normalização dos exames complementares). Foram considerados curados da esquistossomose mansoni os pacientes que tiveram pelo menos três exames de fezes negativos após 30 dias do tratamento. Em 12 pacientes também foi efetuada a biópsia retal pelo método de CUNHA & CARVALHO⁴, no 30.º dia do pós-tratamento.

Recidiva

Define-se recidiva quando após o tratamento bem sucedido o paciente volte a apresentar febre, isolando-se novamente *Salmonella* sp na hemocultura, num período de até três meses após o tratamento.

Isolamento e identificação das salmonelas

Após o crescimento das colônias em ágar-sangue e Teague fazia-se esfregaço em lâmina e na presença de bastonetes Gram-negativos cinco colônias eram removidas para o ágar TSI². Em caso de colônias sugestivas de *Salmonella* os testes bioquímicos usuais eram realizados e os organismos que apresentavam resultados característicos eram submetidos aos testes de aglutinação com soros polivalentes anti-*Salmonella* (somático e flagelar). As culturas eram então enviadas ao Instituto Oswaldo Cruz (Rio de Janeiro) para tipagem sorológica⁵.

Análise estatística

Utilizou-se o teste "t" de Student, aceitando-se o nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Efeitos colaterais

Dos 20 pacientes do Grupo 1, tratados com a oxamniquine, oito (40%) apresentaram uma ou mais queixas após o tratamento. Um paciente (5%) apresentou crise convulsiva uma hora após a ingestão do medicamento; em seu histórico não havia registro anterior de convulsão. As outras queixas incluíram: tontura e sonolência em três casos (15%), no primeiro dia pós-tratamento; mal-estar indefinido em dois outros (10%), poucas horas após o tratamento; e dor torácica tipo pleurítica um a quatro dias após o tratamento, em quatro casos (20%). Estas queixas foram transitórias e não reclamaram medicação sintomática.

Os pacientes do Grupo 2, não apresentaram qualquer queixa que pudesse ser imputada ao cloranfenicol.

Os pacientes dos Grupos 1 e 2 que se curaram, apresentaram melhora subjetiva 24 a 48

horas após o tratamento, mesmo quando se mantinham febris por alguns dias. A duração da febre, após o tratamento no Grupo 1, variou de 2 a 15 dias (média: 6,5) e no Grupo 2, de 1 a 6 dias (média: 3,0). Esta diferença de duração da febre nos dois Grupos foi estatisticamente significativa ao nível de 5%.

Exames complementares

Urocultura e coprocultura: a urocultura, realizada em 20 pacientes do Grupo 1, foi positiva em quatro (20%) para *Salmonella* sp e se negativou em todos os casos no controle de 30 dias. A coprocultura foi positiva para *Salmonella* sp em 10 casos (50%), antes do tratamento e no 30.º dia persistiu positiva em três casos. Destes, dois fizeram controle seis meses após o tratamento, resultando negativa a coprocultura. Três pacientes (20%) do Grupo 2, tiveram urocultura positiva antes do tratamento, que se negativou no 30.º dia do pós-tratamento. Cinco (33%) tiveram coprocultura positiva antes do tratamento e dois mantiveram coprocultura positiva 30 dias depois. Estes pacientes não compareceram a novo controle.

Um paciente do Grupo 1 e dois do Grupo 2 tiveram urocultura positiva para *E. coli* (mais

de 100.000 colônias/ml), 40 a 60 dias após o tratamento.

Radiografia de tórax: dois pacientes do Grupo 1 (10%) apresentaram, entre o 3.º e 8.º dias pós-tratamento, imagem de condensação pulmonar na base do pulmão E, que desapareceu no controle radiológico de 30 dias. Nenhuma alteração radiológica foi anotada no Grupo 2, após o tratamento.

Outros exames: os valores para hemoglobina, hemossedimentação, leucócitos, eosinófilos, TGO, TGP, bilirrubinas, uréia e creatinina, antes e 30 dias após o tratamento para os Grupos 1 e 2, encontram-se resumidos na Tabela II. Foi possível observar aumento no número de eosinófilos, 30 dias após o tratamento nos Grupos 1 e 2.

Eficácia terapêutica

Dos vinte pacientes do Grupo 1, apenas dois (10%) não se curaram após o tratamento com a oxamniquine, mantendo-se com febre e hemoculturas positivas. Estes dois pacientes também não se curaram da esquistossomose. Não houve recidiva nos pacientes tratados com a oxamniquine.

T A B E L A II

Alguns exames complementares realizados antes e no 30.º dia pós-tratamento nos pacientes dos Grupos 1 e 2. Valores mínimos, máximos, média aritmética e significância estatística

Exames complementares	Grupo 1			Grupo 2		
	Antes do tratamento	30.º dia pós-tratamento	Significância estatística	Antes do tratamento	30.º dia pós-tratamento	Significância estatística
Hemoglobina (g/dl)	5,8-12,0 (8,1)	7,6-12,9 (10,8)	p < 0,01	4,2-10,4 (7,5)	7,4-12,5 (9,8)	p < 0,01
Hemossedimentação mm. (60 minutos)	65-135 (112)	20-120 (109)	p > 0,05	35-145 (103)	66-119 (80)	p > 0,05
Leucócitos totais (n.º/mm³)	3000-13100 (7684)	4200-12100 (7880)	p > 0,05	3700-11000 (5455)	5900-10000 (5530)	p > 0,05
Eosinófilos (n.º/mm³)	0-1800 (303)	75-1890 (696)	p < 0,05	0-800 (93)	66-1200 (355)	p < 0,01
SGOT (UI/l)	6-120 (54,8)	10-78 (34,9)	p < 0,05	5-275 (48,6)	7-136 (24,1)	p > 0,05
AGPT (UI/l)	6-175 (37,5)	6-70 (26,6)	p > 0,05	6-140 (25,2)	5-30 (13,6)	p > 0,05
Bilirrubina direta (mg/dl)	0,10-2,6 (0,62)	0,28-0,96 (0,20)	p < 0,05	0,10-4,2 (0,97)	0,12-0,89 (0,29)	p > 0,05
Uréia (mg/dl)	15-149 (33,8)	16-37 (23,5)	p > 0,05	18-74 (35)	16-31 (26,3)	p > 0,05
Creatinina (mg/dl)	0,6-3,8 (1,11)	0,6-1,2 (0,94)	p > 0,05	0,5-1,4 (0,92)	0,8-1,3 (0,69)	p > 0,05

(): média aritmética

Dos 15 pacientes tratados com o cloranfenicol, apenas um não se curou, vindo a falecer quatro dias após o início da terapêutica antibiótica. Este paciente, desde a internação, apresentava quadro de insuficiência cardíaca e síndrome de baixo débito, tendo mostrado discreta melhora após o início do cloranfenicol, mas morreu subitamente no 4.º dia de tratamento. A autópsia revelou presença de grande êmbolo pulmonar recente, provavelmente sendo esta a causa do óbito. Assim, dos 15 pacientes tratados, 14 (93%) foram considerados curados. Cinco pacientes não foram tratados da esquistossomose concorrente após a cura da SSP. Destes, dois (40%) recidivaram em um prazo de três meses após a alta. Foram retratados com o cloranfenicol com boa resposta e, a seguir, receberam o esquistossomicida.

DISCUSSÃO

Os efeitos colaterais, anotados neste trabalho após o tratamento com a oxamniquine, foram semelhantes aos relatados, com a mesma droga, no tratamento da esquistossomose mansoni¹⁰. O relato de crise convulsiva, pouco tempo após o tratamento, tem sido anotado esporadicamente com o uso deste medicamento⁹. Seria desejável, o estudo de maior número de pacientes com SSP, tratados com a oxamniquine para que se possa estabelecer a real frequência deste efeito colateral. Quatro pacientes queixaram-se de dor torácica, tipo pleurítica, pouco tempo após o tratamento, observando-se em dois deles alterações radiológicas. Estas alterações foram interpretadas como devidas à pneumonia por verme morto, fenômeno já descrito com o uso de vários esquistossomicidas¹⁰.

Não se observou, neste ensaio, efeito tóxico de importância da oxamniquine quando se analisaram os exames complementares realizados após o tratamento. Nossos dados também demonstram negatização da coprocultura e urocultura para *Salmonella*, em decorrência, unicamente, do tratamento específico da esquistossomose mansoni. É interessante observar que em três pacientes, ocorreu infecção urinária por outra enterobactéria (*E. coli*), 40 a 60 dias após o tratamento bem sucedido. Não sabemos se o fato se deveu ao acaso, ou se estes pacien-

tes tratados e curados podem ainda, durante algum tempo, permanecer suscetíveis a infecções por bactérias Gram-negativas.

A oxamniquine, em estudos *in vitro*, não apresentou efeito direto sobre a *Salmonella* e sua eficácia no tratamento da SSP, parece ser secundária a sua ação sobre o *S. mansoni*¹. A maior duração da febre após o tratamento nos pacientes tratados com a oxamniquine também sugere predominância de efeito indireto da droga sobre a *Salmonella*.

Os achados iniciais de OTTENS & DICKERSON^{22,23}, confirmados por outros Autores, demonstraram a infecção do *Schistosoma* por *Salmonella*, justificando, assim, a cura indireta da SSP, pela destruição do helminto. Outra observação interessante de OTTENS & DICKERSON²³ foi a morte de alguns vermes provocada pela infecção por *Salmonella*, sendo este efeito maior com outras bactérias Gram-negativas. Este fato levaria a pensar numa maior eficácia dos esquistossomicidas em pacientes com a associação *Salmonella* — *S. mansoni*. Nossos dados parecem confirmar esta suposição, já que a eficácia da oxamniquine observada no tratamento da SSP, neste trabalho (90%), é superior à obtida com a mesma droga no tratamento da esquistossomose isoladamente considerada¹⁰.

A recidiva observada em dois pacientes do Grupo 2, que não fizeram o tratamento da esquistossomose, reforça a necessidade de se proceder ao tratamento precoce da helmintíase, quando os pacientes são tratados com antibióticos. Observações semelhantes foram feitas no Egito⁶, para a associação *Salmonella*-*S. haematobium*, em que o tratamento da infecção urinária só se tornava eficaz após a cura da esquistossomose hematóbica.

Em resumo, nossos dados confirmam a boa eficácia aliada aos poucos efeitos colaterais da oxamniquine no tratamento da SSP. Nos pacientes com a associação *Salmonella*-*S. mansoni*, o clínico pode ter neste medicamento uma boa opção terapêutica.

SUMMARY

Therapeutic efficacy of oral oxamniquine in the treatment of prolonged septicemic salmonellosis

Thirty-five patients with Prolonged Septicemic Salmonellosis were selected for this trial. Twenty patients (Group 1) were treated with a single oral dose of oxamniquine (15-20mg/kg body weight) and 15 (Group 2) were treated with cloramphenicol (50mg/kg body weight, for 15-20 days). Clinical, laboratory and radiological examinations were performed before and after treatment. Eight Group 1 patients (40%) presented one or more complaints after treatment. With the exception of one patient with seizures, one hour after taking oxamniquine, the others symptoms were unimportant. No toxic effects of oxamniquine were observed on laboratorial tests done after treatment. Group 2 patients did not present complaints related to cloramphenicol. In Group 1, 90% of the patients were cured, and in Group 2, 93% also were considered as cured. The Authors conclude that oral oxamniquine in the prescribed dosage has low toxicity and good therapeutic efficacy in patients with Prolonged Septicemic Salmonellosis.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Prof. Ernesto Hofer, do Instituto Oswaldo Cruz (Rio de Janeiro), pela realização da tipagem sorológica das salmonelas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AMATO NETO, V.; BASILE, M. A.; CARVALHO, S. A.; ALMEIDA, J. W. R.; SHIROMA, M. & HUTZLER, R. V. — Tratamento da salmonelose de curso prolongado por meio da oxamniquine. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 21: 137-140, 1979.
2. BIER, O. — Soro-diagnóstico pela aglutinação. In: BIER, O. (ed.). *Bacteriologia e Imunologia*. (15.º ed.). São Paulo, Melhoramentos, 1970, 888-892.
3. COUTINHO, A. & DOMINGUES, A. L. C. — Avaliação do tratamento das formas graves da esquistossomose mansônica pela oxamniquine. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 22: 157-167, 1980.
4. CUNHA, A. S. & CARVALHO, D. G. — Estudo do método do oograma quantitativo na esquistossomose mansoni. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 8: 113-121, 1966.
5. EDWARDS, P. R. & EWING, W. H. — The genus *Salmonella*. In: EDWARDS, P. R. & EWING, W. H. (eds.). *Identification of Enterobacteriaceae*. (3d ed.). Mineapolis, Burgess Publishing Company, 1972, 146-207.

6. FARID, Z.; BASSILY, S.; KENT, D. C.; SANBORN, W. R.; HASSAN, A.; ABDEZ-WHAB, N. F. & LEHMAN Jr., J. S. — Chronic urinary salmonella carriers with intermittent bacteremia. *J. Trop. Med. Hyg.* 73: 153-156, 1970.
7. HALAWANI, A.; ABDALLAH, A. V. & BADRAN, A. — The relation between schistosomiasis and the urinary carrier state. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 9: 371-373, 1960.
8. HOFFMAN, V. A.; PONS, J. S. & JANER, J. L. — Sedimentation concentration method in schistosomiasis mansoni. *P.R.J. Public Health Trop. Med.* 9: 283-291, 1934.
9. KATZ, N.; ROCHA, R. S.; LAMBERTUCCI, J. R.; GRECO, D. B.; PEDROSO, E. R. P.; ROCHA, M. O. C. & FLAN, S. — Clinical trial with oxamniquine and praziquantel in the acute and chronic phases of schistosomiasis mansoni. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 25: 173-177, 1983.
10. LAMBERTUCCI, J. R.; GRECO, D. B.; PEDROSO, E. R. P.; ROCHA, M. O. C.; SALAZAR, H. M. & LIMA, D. P. — A double blind trial with oxamniquine in chronic schistosomiasis mansoni. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 76: 751-755, 1982.
11. LAMBERTUCCI, J. R.; PEDROSO, E. R. P.; SOUZA, D. W. C.; LIMA, D. P.; NEVES, J.; SALAZAR, H. M.; MARINHO, R. P.; ROCHA, M. O. C.; COELHO, P. M. Z.; COSTA, M. F. F. L. & GRECO, D. B. — Therapeutic efficacy of oral oxamniquine in the toxemic form of schistosomiasis mansoni: treatment of eleven individuals from two families, and experimental study. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 29: 50-53, 1980.
12. MACEDO, V.; BINA, J. C. & PRATA, A. — Tratamento da salmonelose de curso prolongado com o hycanthone. *Gaz. Med. Bahia* 70: 194-199, 1970.
13. MARINHO, R. P. & NEVES, J. — Salmonelose septicêmica prolongada. Tratamento da esquistossomose mansoni intercorrente com o hycanthone. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 16: 70-76, 1974.
14. MARINHO, R. P.; BALEEIRO, P. G.; NAVES, E. A. & NEVES, J. — Estudo da propriedade anti-bacteriana, in vitro de um derivado do nitroftiazol. *Rev. Assoc. Med. Minas Gerais* 18: 274-275, 1967.
15. MARINHO, R. P.; GODOY, P.; RASO, P. & NEVES, J. — Hepatopatia pós-tratamento da esquistossomose mansoni pelo hycanthone. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 16: 354-351, 1974.
16. NEVA, F. — Urinary enteric carriers in Egypt. Incidence in 76 cases and observations on the urinary carrier state. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 29: 909-919, 1949.
17. NEVES, J. — Salmonelose Septicêmica Prolongada. *J. Bras. Med.* 15: 247-254, 1968.
18. NEVES, J. & LAMBERTUCCI, J. R. — Salmonelose Septicêmica Prolongada. In: NEVES, J. (ed.). *Diagnóstico e tratamento das doenças infectuosas e parasita-*

tárias. (2.º ed.). Rio de Janeiro, Guanabara Koogan S.A., 1983, 580-591.

19. NEVES, J. & MARTINS, N. R. L. L. — Salmonelose Septicêmica Prolongada. Subsídio a sua patogenia. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 7: 235-240, 1965.

20. NEVES, J. & MARTINS, N. R. L. L. — Long duration of septicemic salmonellosis. 35 cases with 12 implicated species of *Salmonella*. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 61: 541-552, 1967.

21. NEVES, J.; MARINHO, R. P.; MARTINS, N. R. L. L.; ARAUJO, P. K. & LUCCIOLA, J. — Prolonged septicemic salmonellosis: treatment of intercurrent schistosomiasis with niridazole. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 63: 79-84, 1969.

22. OTTENS, H. & DICKERSON, G. — Bacterial invasion of schistosomes. *Nature* 223: 506-507, 1969.

23. OTTENS, H. & DICKERSON, G. — Studies on the effects of bacteria on experimental schistosome infections in animals. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 66: 85-107, 1972.

24. TAI, T. Y.; CHAO-YUEH, H.; HSIAO-CHIH, C. H. & YU-K'UN, L. — Typhoid and paratyphoid fevers occurring in cases of schistosomiasis. *Chin. Med. J.* 76: 426-435, 1958.

25. TEIXEIRA, R. — Casos de febre tifóide de forma prolongada (Nota prévia). *Bol. Dep. Saúde Est. Bahia* 2: 5-8, 1958.

26. TEIXEIRA, R. — *Estudo Clínico de casos de Febre Tifóide Prolongada*. [Tese]. Salvador, Faculdade de Medicina da UFBA, 1959, 154 pp.

27. TEIXEIRA, R.; BINA, J. C.; OLIVEIRA, R. & BARRETO, S. H. — Septicemia prolongada por bactéria Gram-negativa do gênero "Escherichia" em paciente com esquistossomose mansônica. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 6: 411, 1972.

Recebido para publicação em 23/4/1984.