

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS
DOUTORADO EM DOENÇAS INFECCIOSAS

LUCIANA CARVALHO ZANI

**Avaliação das dosagens de 40mg/kg e 60 mg/kg
do praziquantel quanto à segurança e aspectos
da morbidade da infecção por *S.mansoni* em
adolescentes residentes em São Lourenço da
Mata, área endêmica da esquistossomose em
Pernambuco**

Rio de Janeiro

2013

TESE

DPCDI-IPEC

L.C.ZANI

2013

Avaliação das dosagens de 40mg/kg e 60 mg/kg do praziquantel quanto à segurança e aspectos da morbidade da infecção por *S.mansoni* em adolescentes residentes em São Lourenço da Mata, área endêmica da esquistossomose em Pernambuco

LUCIANA CARVALHO ZANI

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas para obtenção do grau de Doutor em Doenças Infecciosas.

Orientadoras:

Dra. Léa Camillo-Coura

Dra. Ana Lucia Coutinho Domingues

Rio de Janeiro

2013

Dedico este trabalho aos meus filhos

Fellipe e Vinicius,

minhas obras-primas .

AGRADECIMENTOS

A *População de Nova Tiúma*, pela acolhida, participação e apoio.

Ao *Dr. Otávio Sarmiento Pieri*, pela grande contribuição em minha carreira acadêmica, pela oportunidade de participar em vários projetos sob sua coordenação, inclusive o que deu origem a esta tese. Obrigada pela competência e constante disponibilidade. Seu exemplo de dedicação e compromisso é um estímulo para continuar a aperfeiçoar meus conhecimentos.

A *Dra. Lea Camillo-Coura*, pela confiança em minha capacidade profissional e ajuda durante a redação da tese, com as discussões e sugestões que enriqueceram este trabalho. Agradeço também pela atenção e carinho dedicados a mim durante este período de convivência.

A *Dra. Ana Lucia Coutinho Domingues* pela realização de todos os exames ultrassonográficos, análises dos pacientes e pela orientação deste trabalho. Sua contribuição foi imprescindível. Agradeço ainda a paciência e o carinho a mim demonstrados.

A *Dra. Tereza Cristina Favre* pela participação efetiva em todo o trabalho, pela organização de toda logística de campo, pelo carinho, amizade e incentivo ao longo dessa jornada.

A *Dra. Constança Simões Barbosa* pela disponibilização de sua preciosa equipe de campo e de laboratório, indispensáveis em todo o trabalho.

A querida amiga *Alíne*, pelo auxílio na elaboração do banco de dados e pelas análises no Systat.

A equipe do LECEG - IOC/FIOCRUZ: *Lilian, Ana Paula, Fátima, Tuninho, Tatiana, Katariny*, pelo carinho, apoio e ajuda em várias etapas do trabalho.

Aos técnicos do SRE-CPqAM/FIOCRUZ: *Lúcia, Fatinha, Barnabé, Fernando, Bastian, Miruca*, que realizam um importante serviço de apoio aos trabalhos realizados e pela alegre convivência.

A *Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco*, pela parceria.

Ao *Dr. Armando de Oliveira Schubach*, coordenador do Curso de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas do IPEC, pela disposição em colaborar e por oportunizar atividades acadêmicas valiosas.

A *Priscila*, secretária do Curso de Doenças Infecciosas do IPEC, pelo empenho em viabilizar as necessidades burocráticas deste trabalho.

Ao *CNPq*, pelo financiamento da bolsa de Pós-Graduação.

Ao *IDR*, Programa de Pesquisa em Doenças Tropicais da Organização Mundial de Saúde, pelo financiamento do estudo.

A minha mãe *Lucia* e à minha família pelo apoio e incentivo incondicionais.

Ao meu marido *Alexandre*, pela compreensão e incentivo constantes.

Ao meu cunhado *Nelson*, pela formatação das tabelas e pelo carinho.

A *Deus*, início e fim de tudo.

“Existem duas maneiras de não sofrer.

A primeira é fácil para a maioria das pessoas:

Aceitar o inferno e tornar-se parte deste até o ponto de deixar de percebê-lo.

A segunda é arriscada e exige atenção e aprendizagem contínuas:

Tentar saber quem e o que, no meio do inferno, não é inferno, preservá-lo e abrir espaço.”

Ítalo Calvino

(Cidades Invisíveis)

Zani, L C. **Avaliação das dosagens de 40mg/kg e 60 mg/kg do praziquantel quanto à segurança e morbidade da infecção por *S.mansoni* em adolescentes residentes em São Lourenço da Mata, área endêmica da esquistossomose em Pernambuco.** Rio de Janeiro, 2013. F[Doutorado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas

RESUMO

Um ensaio clínico randomizado e duplo cego foi realizado em adolescentes para avaliar a eficácia e segurança da dosagem de 60 mg/kg de Praziquantel em comparação com a de 40 mg/kg em uma comunidade representativa da área endêmica da esquistossomose. A fibrose periportal (FP) e sua regressão, seis e doze meses após o tratamento foi avaliada pela ultrassonografia. Um total de 196 adolescentes com mais de 100 ovos por grama de fezes (opg) pelo método Kato-Katz (dois exames, duas lâminas cada) foram recrutados. A segurança foi avaliada 4h, 24h e 21 dias após o tratamento. Uma coorte de 167 indivíduos foi acompanhada pela USG. A presença/ausência de FP e os padrões de imagem (A a F) foram determinados de acordo com o protocolo da OMS (Niamey). Nos tratados com 40mg/kg de PZQ, as médias geométricas de opg foram 309,7 antes do tratamento, 1,96 após seis meses e 3,63 após doze meses; nos tratados com 60mg/kg as médias foram, respectivamente, 319,9 opg, 1,28 opg e 2,18 opg. A redução da carga parasitária foi significativamente maior no grupo de 60mg/kg. Não houve relação entre a severidade da fibrose e a intensidade da infecção. A prevalência de FP era de 46,1% antes do tratamento, 43,7% após seis meses e 34,7% após doze meses. Houve diferença na reversão da FP quanto ao sexo. A proporção de meninas (37,8%) que melhoraram o padrão de fibrose ao final de um ano foi significativamente maior do que a de meninos (21,8%), (OR=2.263; IC 95:4.491-1.140). Os padrões de imagem para fibrose encontrados antes do tratamento foram: A (46,7%), B (23,9%), C (28,1%) e D (1,2%). O tratamento resultou em melhora nos padrões de fibrose doze meses depois A (60,4%), B (8,4%). A redução nos casos de FP recente (B) confirma o benefício do tratamento na prevenção das formas graves, o que ocorreu neste estudo independentemente da diferença na dosagem do PZQ. As chances de agravo da FP são maiores em adolescentes do sexo masculino. O agravamento da FP, nesta área endêmica, não está relacionado à intensidade de infecção. Independente da dosagem, os principais eventos adversos foram: dor abdominal, dor de cabeça, vômito e tonteira. Apenas esses dois últimos foram significativamente diferentes entre os grupos, sendo menos prevalentes no grupo de 40mg/kg.

Palavras-chave: 1. Esquistossomose mansoni. 2. Ultrassonografia. 3. Fibrose periportal
4. Classificação de Niamey. 5. Praziquantel

Zani, L C. **Evaluation of 60mg/kg vs 40mg/kg praziquantel dosage for the safety and morbidity of *S.mansoni* infection in adolescents residing in São Lourenço da Mata, endemic area of schistosomiasis from Pernambuco.** Rio de Janeiro, 2013. F[Science Thesis in Clinic Research in Infectious Diseases] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas

SUMMARY

A double blind, randomized clinical trial was carried out in adolescents to evaluate the efficacy and safety of praziquantel 60mg/kg in treatment of schistosomiasis, as compared dosage of 40mg/kg in a representative endemic area. Periportal Fibrosis (PF) and regression, six and 12 months after treatment was evaluated by ultrasonography. One hundred and ninety-six adolescents harbouring at least 100 eggs per gram of stool (epg) by Kato-Katz (two exams, two slides each) were enrolled. Safety was assessed for four hours following treatment, 24h and 21 days thereafter. A cohort of 167 subjects was followed by USG. Presence/absence of PF and image patterns (A to F) were determined as recommended by WHO protocol (Niamey). The subjects treated with PZQ 40mg/kg had 309.7 geometric mean egg before treatment, 1.96 after six months and 3.63 after 12 months; the means of subjects treated with PZQ 60mg/kg were, respectively, 319.9 epg, 1.28 epg e 2.18 epg. The reduction of worm burden was significantly higher in 60mg/kg group. There was no relation between fibrosis severity and intensity of infection. Prevalence of PF was 46.1% before treatment, 43.7% after six months and 34.7% after 12 months. There was difference in PF regression as to sex. The ratio of girls (37.8%) who improved the PF pattern after one year was significantly higher than boys (21.8%), (OR=2.263; CI 95:4.491-1.140). Image patterns of fibrosis found before treatment were: A (46.7%), B (23.9%), C (28.1%) e D (1.2%). The treatment resulted in improvement in the pattern fibrosis twelve months later, A (60.4%), B (8.4%).The decrease in cases of recent FP (B) confirms treatment benefit in preventing of serious forms, which occurred in this study regardless of differences in dose of PZQ. The odds of injury in the FP are greater in male adolescents. The worsening of FP, this endemic area, is not related to the intensity of infection. Independently of dosage, the main adverse events were: abdominal pain, headache, vomiting and dizziness. Only last two were significantly different between the groups, being less prevalent in 40mg/kg group.

Key-words: 1.Schistosomiasis mansoni. 2. Ultrasonography. 3. Periportal fibrosis 4. Niamey Classification. 5. Praziquantel

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	Pág.
	1.1 Transmissão da Esquistossomose	1
	1.2 Distribuição e Epidemiologia	2
	1.3 Patologia	6
	1.3.1 Patologia Aguda	7
	1.3.2 Patologia Crônica	8
	1.4 Diagnóstico da Esquistossomose	10
	1.4.1 Diagnóstico Laboratorial	11
	1.4.2 Diagnóstico por Imagem	12
	1.5 Fármacos Utilizados no Tratamento da Esquistossomose com Ênfase no Praziquantel	16
	1.6 Controle da Esquistossomose	20
	1.6.1 Diretrizes Globais	20
	1.6.2 Diretrizes do Ministério da Saúde	22
	1.6.3 Tratamento como Medida de Controle de Morbidade	24
	1.7 Ensaios Clínicos com Praziquantel	31
	1.8 Justificativa	36
2	Objetivos	37
	2.1 Objetivo Geral	37
	2.2 Objetivos Específicos	37
3	Material e Métodos	38
	3.1 Caracterização da área de estudo	38
	3.2 Desenho do Estudo	41
	3.3 Cálculo da Amostra	41
	3.4 Etapas do Ensaio Clínico	41
	3.4.1 Triagem	42
	3.4.2 Recrutamento	43
	3.4.2.1 Avaliação Ultrassonográfica Abdominal	43

	3.4.2.2 Avaliação Laboratorial	44
	3.4.2.3 Tratamento	45
	3.4.3 Acompanhamento	47
	3.5 Análise Estatística	48
	3.6 Aspectos Éticos	49
4	Resultados	50
	4.1 Descrição dos Aspectos Parasitológicos, Hematológicos e Ultrassonográficos dos 196 adolescentes Recrutados para o Ensaio Clínico, Antes do Tratamento com PZQ	50
	4.1.1 Aspectos Parasitológicos Antes do Tratamento com PZQ	50
	4.1.2 Aspectos Hematológicos Antes do Tratamento com PZQ	53
	4.1.3 Aspectos Ultrassonográficos Antes do Tratamento	56
	4.2 Prevalência de Eventos Adversos, por Grupo de Tratamento, quatro, 24 horas e 21 dias Depois do Tratamento com PZQ	56
	4.3 Prevalência e Intensidade de Infecção por <i>S.mansoni</i> nos 196 Recrutados para o Ensaio Clínico, Antes e Depois do Tratamento com PZQ	61
	4.4 Prevalência de Fibrose Periportal (FP) por Padrões de Imagem, Antes, seis e 12 meses Depois do Tratamento com PZQ	63
	4.5. Alterações de Padrão de Fibrose nos Indivíduos Repositivados Seis e Doze meses Depois do Tratamento	67
5	Discussão	68
	5.1 Quanto aos Aspectos Parasitológicos	68
	5.2 Quanto aos Aspectos Hematológicos e Bioquímicos	70
	5.3 Quanto aos Aspectos Ultrassonográficos	73
	5.4 Quanto a Intensidade de Infecção por <i>S. mansoni</i>	77
	5.5 Quanto aos Eventos Adversos das Dosagens de 40mg/kg e 60mg/kg	79

6	Conclusões	81
7	Referências Bibliográficas	82
8	Anexos	102
	Anexo A - Padrões de Imagem da Fibrose Periportal (Protocolo de Niamey)	103
	Anexo B - CRF (Formulário de Caso Clínico)	104
	Anexo C - TCLE para os responsáveis por <u>menores</u> de 18 anos – <u>triagem</u>	128
	Anexo D - TCLE para <u>triagem</u> de pacientes <u>entre 18 e 19 anos</u>	131
	Anexo E - TCLE para os responsáveis por <u>menores</u> de 18 anos – <u>recrutamento</u>	134
	Anexo F - TCLE para <u>recrutamento</u> de pacientes <u>entre 18 e 19</u> <u>anos</u>	138
	Anexo G - Aprovação do Comitê de Ética do CPqAM	142
	Anexo H - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da OMS	143
	Anexo I - Artigo 1 - publicado	146
	Anexo J – Artigo 2 – a ser publicado	154

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AL *Ascaris lumbricoides*

ALT Alanino-transaminase

ANC ancilostomídeos *A. lumbricoides* (AL) e *T. trichiura* (TT),

ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AST Aspartato-transaminase

BD bilirrubina direta

BI bilirrubina indireta

BT bilirrubina total

Ca²⁺ Cálcio

CAEE Certificado de Apresentação para Apreciação Ética

CEP Comitê de Ética em Pesquisa

CPqAM Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães

D0 Dia inicial, dia do tratamento

D6 Seis meses depois do tratamento: D180

D12 Doze meses depois do tratamento: D360

D21 21 dias depois do tratamento

DALY Disability-Adjusted Life Year

DTNs Doenças Tropicais Negligenciadas

ELISA “Enzyme-linked immunosorbent assay”

FA Fosfatase Alcalina

FDA Food and Drug Administration

FIOCRUZ Fundação Oswaldo Cruz

FP Fibrose Periportal

FUNASA Fundação Nacional de Saúde

GCH gonadotrofina coriônica humana

GGT Gama-glutamil transferase

HC Hospital das Clínicas

IBGE Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IC Intervalo de confiança

ID Número de identificação no estudo

IFCC International Federation of Clinical Chemistry.

IOC Instituto Oswaldo Cruz

Kg Quilograma

LECEG Laboratório de Ecologia e Controle da Esquistossomose e geohelmintoses

Mg miligrama

MHz Mega hertz

ml Mililitro

MS Ministério da Saúde

NS Não Significativo

OMS Organização Mundial da Saúde

OPAS Organização Panamericana da Saúde

OPG Ovos Pos Grama de fezes

OR Odds Ratio

OXA Oxaminiquine

PCE Programa de Controle da Esquistossomose

PECE Programa Especial de Controle da Esquistossomose

PZQ Praziquantel

RM Ressonância magnética

RPOV Reação peri-ovular

SEA “Soluble egg antigen” – antígeno solúvel do ovo

SISPCE Programa de Controle da Esquistossomose

SER Serviço de Referência em Esquistossomose

SLM São Lourenço da Mata

SUCAM Superintendência das Campanhas de Saúde Pública

SUS Sistema Único de Saúde

SVS Secretaria de Vigilância em Saúde

TC Tomografia computadorizada

TCLE Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TDR Tropical Disease Research

TRI *Trichuris trichiura*

U/L :unidade por litro

μ/l: microlitro

USG Ultrasonografia

WHO "World Health Organization"

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Ciclo da esquistossomose destacando as fases de desenvolvimento de <i>S. mansoni</i> no corpo humano e no ambiente	2
Mapa 1	Áreas endêmicas e focais da esquistossomose mansônica no Brasil.	5
Mapa 2	Parte da Região Metropolitana de Recife (quadrante menor) mostrando a localização de Nova Tiúma no município de São Lourenço da Mata. Em destaque, no quadrante maior, a área que compreende Nova Tiúma	39
Foto 1	Condições precárias de saneamento em Nova Tiúma	40
Foto 2	Contato da população com focos de infecção por <i>S. mansoni</i>	40
Figura 2	Fluxograma da dinâmica das etapas do Ensaio Clínico	42
Gráfico 1	Prevalência da infecção por <i>S. mansoni</i> nos 196 recrutados para o ensaio clínico, antes, seis e doze meses depois do tratamento.	63
Gráfico 2	Proporção de indivíduos por padrão de imagem de FP, antes, seis e 12 meses depois do tratamento com PZQ.	64
Gráfico 3	Proporção de indivíduos quanto ao status do padrão de FP, nos grupos tratados com 40mg/kg ou 60mg/kg de PZQ, 6 (A) e 12 (B) meses após o tratamento	66
Gráfico 4	Comparação entre o status dos padrões de imagem,	

	por gênero, doze meses depois do tratamento, numa coorte de 167 adolescentes tratados com praziquantel.	67
--	---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Número de comprimidos de praziquantel dados aos pacientes sob o regime de 40mg/kg e 60mg/kg.	46
Tabela 2	Prevalência de infecção por ancilostomídeos (ANC), <i>A. lumbricoides</i> (AL) e <i>T. trichiura</i> (TT), quanto ao sexo e faixa etária, nos 196 recrutados para o ensaio clínico, antes do tratamento com mebendazol.	52
Tabela 3	Prevalência de monoinfecção por <i>S.mansoni</i> e co-infecções com geohelminhos e as respectivas médias de opg de <i>S.mansoni</i> , nos 196 recrutados para o ensaio clínico.	53
Tabela 4	Resultados do hemograma quanto aos valores séricos de hemoglobina, hematócrito, hemácias, leucócitos, plaquetas e eosinófilos, em 193 adolescentes portadores da esquistossomose mansoni, em Nova Tiúma, PE.	55
Tabela 5	Resultados dos indicadores hepáticos fosfatase alcalina (FA), aspartato aminotransferase (AST), alanina transferase (ALT), bilirrubina total (BT), bilirrubina direta (BD) e bilirrubina indireta (BI), em 189 adolescentes portadores da esquistossomose mansoni em Nova Tiúma, PE.	55
Tabela 6	Prevalência e graus de severidade dos eventos adversos de acordo com o grupo de tratamento, 4	

	horas depois da administração do PZQ.	58
Tabela 7	Prevalência e graus de severidade dos eventos adversos de acordo com o grupo de tratamento, 24 horas depois da administração do PZQ.	59
Tabela 8	Prevalência e graus de severidade dos eventos adversos de acordo com o grupo de tratamento, 21 dias depois da administração do PZQ.	59
Tabela 9	Prevalência dos eventos adversos relacionados ou não com a droga de acordo com o grupo de tratamento, 4 h depois da administração do PZQ.	60
Tabela 10	Prevalência dos eventos adversos relacionados ou não com a droga de acordo com o grupo de tratamento, 24 h depois da administração do PZQ.	60
Tabela 11	Prevalência dos eventos adversos relacionados ou não com a droga de acordo com o grupo de tratamento, 21 dias depois da administração do PZQ.	61
Tabela 12	Comparação entre os padrões de imagem da Fibrose Periportal e a média de opg nos 167 adolescentes acompanhados durante os três exames ultrassonográficos realizados antes e 6 e 12 meses depois do tratamento com PZQ.	65

1. INTRODUÇÃO

1.1. Transmissão da Esquistossomose

A esquistossomose é uma doença parasitária, causada por helmintos trematódeos do gênero *Schistosoma* que residem nas veias da parede intestinal (caso do *Schistosoma mansoni*, *S. intercalatum*, *S. japonicum*, *S. mekongi*, *S. malayensis*), ou da bexiga (*S. haematobium*) do homem e de outros vertebrados. De acordo com a espécie de *Schistosoma*, a transmissão está condicionada à presença dos hospedeiros intermediários, moluscos gastrópodes dos gêneros *Biomphalaria*, *Bulinus* ou *Oncomelania* e à presença de indivíduos portadores da doença eliminando ovos nas coleções de água.

No Brasil, a esquistossomose apresenta-se apenas na forma intestinal e tem como agente etiológico *Schistosoma mansoni* Sambon, 1907, que localiza-se no plexo mesentérico venoso (Gryseels *et al.*, 2006). Sua transmissão está condicionada a presença de moluscos *Biomphalaria* como hospedeiros intermediários e do homem como hospedeiro definitivo.

Ao contrário de outros trematódeos, os esquistossomos têm sexos separados. A fêmea do *S. mansoni* produz cerca de 300 ovos por dia, que amadurecem uma semana depois. A postura ocorre nos capilares do intestino do hospedeiro definitivo e os ovos são eliminados juntos com as fezes. Cada ovo contém uma larva ciliada, o miracídio, que é liberado em contato com a água e nada para penetrar em moluscos do gênero *Biomphalaria*. Após 48 horas da penetração nos moluscos, os miracídios se transformam em esporocistos primários, estruturas alongadas contendo células germinativas que se transformam em esporocistos secundários e estes se transformam em cercárias, a forma infectante para o homem. As cercárias são liberadas na água pelos moluscos quatro a seis semanas depois da infecção. Ao encontrarem a pele humana, as cercárias se fixam e com sua ação lítica e movimentos intensos, penetram no hospedeiro e perdem a cauda, em

um processo que dura até 15 minutos. Após sofrerem alterações morfológicas e fisiológicas, as cercárias transformam-se em esquistossômulos. Estes migram pelo sistema circulatório e chegam ao coração e aos pulmões. Os esquistossômulos que alcançam o sistema porta intra-hepático desenvolvem maturidade sexual. Na terceira semana após a infecção, os esquistossômulos migram para as veias mesentéricas, onde geralmente ocorre o acasalamento. A ovoposição tem início entre o 30º e o 34º dias da infecção, completando o ciclo biológico do parasita esquematizado na Figura 1.

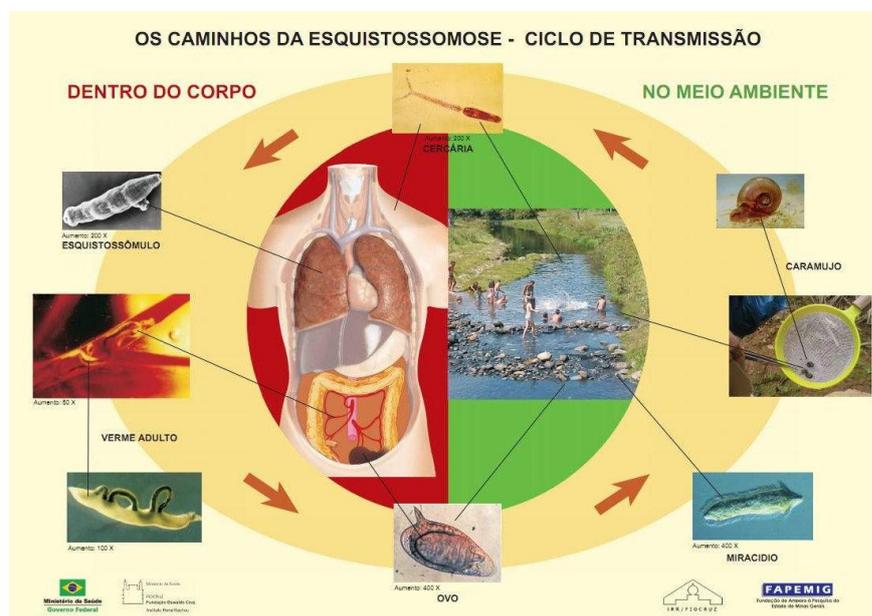


Figura 1: Ciclo da esquistossomose destacando as fases de desenvolvimento de *S. mansoni* no corpo humano e no ambiente. Fonte: Schall *et al.*, 2007 – Cartilha: Os caminhos da Esquistossomose dentro do nosso corpo

1.2. Distribuição e Epidemiologia

A esquistossomose, conhecida como “bilharziose”, “barriga d’água” ou “xistosa” é a segunda doença parasitária de maior importância sócio-econômica e de saúde pública em países de áreas tropicais e subtropicais, sendo superada apenas pela Malária (Chitsulo

et al., 2000). Está presente em 74 países da África, Ásia e América e cerca de 10% das pessoas apresentam a forma grave da doença. Mais de 600 milhões de pessoas de áreas rurais e periféricas de centros urbanos desses países estão expostas ao risco de infecção (WHO, 2002). Nas Américas, a estimativa é de que 7,1 milhão de pessoas estejam infectadas, sendo 95% presentes no Brasil (WHO, 2010).

A esquistossomose é uma doença crônica, debilitante e em alguns casos, fatal. Para quantificar os anos de vida útil perdidos por morte prematura ou por tempo vivido sem saúde, foi criada uma medida denominada Disability-Adjusted Life Year (DALY), através da qual se avalia morbidade, mortalidade prematura, debilidade e incapacidade, a fim de estabelecer padrões para o desenvolvimento de estratégias de controle e prevenção de doenças (WHO, 2010). Desta forma, um DAYLY corresponde a um ano perdido devido a estas causas. Por essa escala, a esquistossomose ocupa a quinta posição (Hotez *et al.*, 2006), ficando atrás de três geohelmintoses (ancilostomose, ascariose e tricurirose) e da filariose linfática. A esquistossomose é responsável por uma carga de 13 a 15 milhões de DALYs (soma de anos de vida produtiva perdidos por incapacidade), com consequências significativas no contexto socioeconômico (King, 2010).

A mortalidade devida à esquistossomose ultrapassa 20 mil pessoas por ano e estima-se que mais de 20 milhões sejam portadoras das formas graves da infecção (Savioli *et al.* 1997). No Brasil, além do adoecimento, o risco de óbito por esquistossomose é uma realidade. No período de 1990 a 2010 a doença provocou um expressivo número de formas graves, com uma média de 1.567 internações e 527 óbitos no país, sendo Pernambuco o estado onde se registra a maior mortalidade (Brasil, 2012). A gravidade que assume a doença e, em muitos casos, o déficit orgânico que produz, fazem da esquistossomose, ainda hoje, um dos mais sérios problemas de saúde pública dos países em desenvolvimento (Montresor *et al.*, 2002; Fenwick *et al.*, 2009).

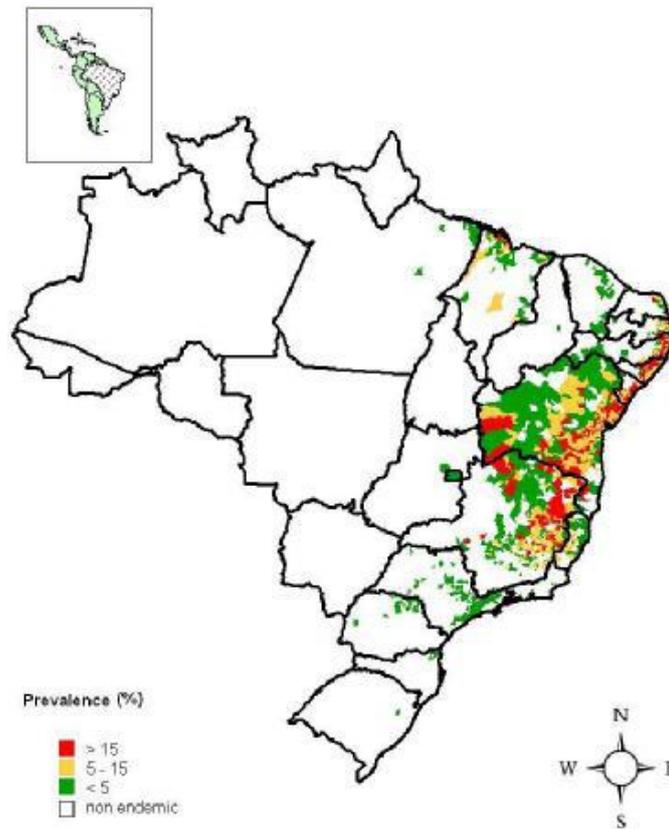
No Brasil, as áreas endêmicas e focais abrangem 19 unidades federadas (Mapa 1). Ela ocorre de forma endêmica nos estados do Maranhão, Rio Grande do Norte, Paraíba, Pernambuco, Alagoas,

Sergipe, Bahia, Espírito Santo e Minas Gerais. No Pará, Piauí, Ceará, Rio de Janeiro, São Paulo, Santa Catarina, Paraná, Rio Grande do Sul, Goiás e no Distrito Federal a transmissão é focal (Brasil, 2012).

A região Nordeste é a mais afetada pela doença e o estado de Pernambuco está entre os que historicamente apresentam prevalências mais elevadas, principalmente na Zona da Mata (Favre *et al.*, 2001). Neste Estado, a doença está distribuída em 72 (39%) dos 185 municípios (Quinino *et al.*, 2009) e desde a década de 90 tem-se observado sua expansão para áreas litorâneas da Região Metropolitana do Recife (Barbosa *et al.*, 2001). De acordo com o Sistema Informatizado do Programa de Controle da Esquistossomose (SISPCE) da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde (MS), do total de 11.598.602 exames realizados entre janeiro de 2005 e junho de 2011 no país, 702.284 (6.5%) foram diagnosticados como positivos. Destes, 89.694 (7,8%) eram residentes na área endêmica de Pernambuco

(<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinan/pce/cnv/pce.def>).

Dados recentes do Ministério da Saúde mostram uma queda na taxa de mortalidade (0,3 para 0,2/100.000 habitantes) e no percentual de internações por esquistossomose (0,8 para 0,1/100.000 habitantes) no período de 2000 a 2010 no país (www.portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/esquis_comite.pdf). A implantação de programas nacionais de controle foi efetiva na redução dos índices de prevalência e morbidade em muitos estados endêmicos, porém tais esforços não conseguiram evitar a ocorrência de novos focos em áreas antes indenes (Coura & Amaral, 2004). Em Pernambuco, a expansão da transmissão está associada à migração de populações rurais para os centros urbanos em busca de emprego. Nas periferias urbanas, a falta de saneamento propicia a contaminação fecal dos ambientes aquáticos naturais e conseqüentemente, a instalação de novos focos. Esta situação aliada à carência de serviços de saúde para apoiar o desenvolvimento urbano acaba por reproduzir o modelo de transmissão encontrado em áreas rurais (Barbosa *et al.*, 2010).



Mapa 1 : Áreas endêmicas e focais da esquistossomose mansônica no Brasil. Fonte: Gerência do Programa Nacional de Controle de Esquistossomose/Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde, 2011.

A distribuição espacial da esquistossomose, ainda que nas áreas endêmicas, não é homogênea e as localidades mais afetadas são caracterizadas por condições precárias ou inexistentes de saneamento básico, pobreza e baixos níveis de escolaridade da população. Dependendo dos determinantes locais a epidemiologia pode variar fortemente de uma localidade para outra. De uma maneira geral, a prevalência e a intensidade de infecção aumentam a partir dos cinco anos de idade, atingem um pico na faixa etária escolar (6 a 15 anos), mantém-se alta nos adolescentes e jovens (16 a 15 anos), decrescendo nos adultos. Mesmo nos grupos mais atingidos a distribuição do parasita está fortemente associada a uma pequena parte da comunidade que é

responsável pela maior parte dos ovos eliminados e pelo maior risco de desenvolvimento de formas graves da doença. Acredita-se que esta tendência seja determinada pelo padrão de contato com a água e fatores imunogenéticos (Gryseels, 2012).

A persistência da transmissão em muitas localidades do país, o registro de prevalência alta e moderada tanto em localidades rurais quanto urbanas, o aparecimento de novos focos e a estimativa de populações sob risco de infecção reafirmam a importância da esquistossomose como um problema de Saúde Pública no Brasil.

1.3 Patologia

Considerando-se a evolução clínica da esquistossomose, a doença pode assumir desde a forma leve e assintomática até as formas graves e limitantes, dependendo da suscetibilidade do indivíduo, da intensidade da infecção e da frequência das exposições (Domingues *et al.*, 1994; Lambertucci *et al.*, 2001). A doença pode se apresentar sob as formas aguda e crônica, além de formas atípicas, como a neuroesquistossomose (Ferrari *et al.*, 2003).

Na patologia associada à esquistossomose, a formação do granuloma hepático e a fibrose hepática periportal apresentam-se como principais componentes da gravidade (Andrade, 2008).

1.3.1 Patologia Aguda

Em áreas consideradas hiperendêmicas (taxas de infecção > 90%), a fase aguda da doença é rara. Ela é mais comum e apresenta maior gravidade nas áreas não endêmicas (Huggins & Santos, 1994).

Esta fase é caracterizada pela presença de numerosos granulomas periovulares, grandes, especialmente no fígado, nos

intestinos e no pulmão. Tais granulomas apresentam predominante componente exudativo, com muitos eosinófilos (Andrade, 2008). Essa resposta granulomatosa aguda a longo prazo representa a causa primária da morbidade (Utzinger *et al.*, 2003).

As manifestações clínicas, no início, coincidem com a penetração das cercárias, quando ocorre uma reação inflamatória na pele, que apresenta manchas avermelhadas, por dilatação de arteríolas e capilares e em seguida, prurido, caracterizando uma reação de hipersensibilidade imediata. Com a passagem dos esquistossômulos pelos pulmões na primeira semana de infecção, alguns indivíduos podem apresentar tosse seca, sensação de mal-estar, astenia, cefaléia, sudorese, anorexia e náuseas. Durante a instalação dos vermes imaturos nos vasos mesentéricos, no período pré-postural (da segunda à quarta semana de infecção), os indivíduos podem apresentar dores abdominais e diarreia ocasional. Da quarta a oitava semana, coincidindo com a fase postural, aparecem sintomas como: febre alta, cefaléia, calafrios, diarreia, vômitos, distensão e dores abdominais, provavelmente decorrentes da liberação de antígenos ovulares. A sintomatologia da fase aguda nem sempre se apresenta como mencionado, pode ser apenas febre, diarreia, cefaléia ou mesmo assintomática.

Em casos com elevada carga parasitária, ocorre a forma pulmonar micronodular, com intensa disseminação de ovos nos pulmões, ou a infecção se torna invasiva, com quadro clínico de ascite e grande distensão abdominal. Esta fase é chamada de forma toxêmica. (Prata & Coura, 2008).

1.3.2 Patologia Crônica

Nas áreas endêmicas, os indivíduos entram em contato freqüente com as cercárias desde a infância e as manifestações da forma inicial podem passar despercebidas com episódios leves de

diarréia e urticária, porém após seis meses de infecção há risco de evoluir para a forma crônica (Rey, 2002; MS, 2007).

A forma crônica é a principal causa de morbidade em regiões endêmicas, sendo caracterizada pelas formas hepatointestinal e hepatoesplênica. Esta última pode ser subdividida em hepatoesplênica compensada (presença de hipertensão portal, levando à esplenomegalia e ao aparecimento de varizes no esôfago) ou descompensada (hemorragia digestiva com a presença de hematêmese e/ou melena). A forma hepatoesplênica predomina nos adolescentes e adultos jovens (MS, 2008).

A forma crônica hepatointestinal é muito comum nas áreas endêmicas (90 a 95%) e pode ser assintomática ou apresentar fígado palpável, desconforto abdominal e episódios de diarréia intercalados com períodos de constipação. O que é visto no fígado nesta forma, são granulomas periovulares isolados, em várias fases de evolução para a cicatrização, localizados nas ramificações terminais da veia porta, daí a impressão de estarem situados em pleno parênquima hepático. Se o granuloma periovular se forma em espaço porta maior, significa que os ovos estão sendo depositados em posição periportal, o que é próprio das formas avançadas (Bina & Prata, 1983; Andrade, 2008).

A forma hepatoesplênica representa de 4 a 12 % dos pacientes encontrados em áreas endêmicas. Ela permanece importante pela sua gravidade, embora possa sofrer regressão em indivíduos jovens, especialmente após o tratamento (Richter, 2003; Mohamed-Ali, 1991). Nesta forma predominam a hipertensão porta, as varizes esofagogástricas, a fibrose de Symmers e fígado e baço com consistência endurecida (Prata & Coura, 2008).

A hipertensão porta ocorre quando há um bloqueio ao fluxo porta intra-hepático provocado pelos ovos, granulomas e vermes mortos, que desencadeiam inflamação e fibrose, transformando a veia porta e suas ramificações em tubos mais rígidos, com redução de elasticidades de suas paredes. Ocorre então, uma nova formação vascular em torno dos ramos portais que leva a um aumento do leito vascular. Além disso, o

hiperfluxo esplênico decorrente da esplenomegalia também aumenta o fluxo venoso na veia porta (Domingues, 1998). A oclusão porta também pode ser provocada pelo parasita vivo (Petroianu, 2003).

O baço aumentado (esplenomegalia) de volume é outro componente morfológico destacado da forma hepatoesplênica. Esse aumento resulta da proliferação dos seus elementos celulares, que ocorre em fases precoces da doença e da congestão passiva crônica, que surge mais tardiamente (Andrade, 2008).

A fibrose hepática periportal, dita *pipestem*, descrita por Symmers em 1904, é uma lesão com expansão fibrosa dos espaços porta, acompanhada de lesões destrutivas e obstrutivas do sistema da veia porta intra-hepático, mas com preservação do parênquima. Pode aparecer em indivíduos sem sinais de hipertensão porta, sem esplenomegalia (Andrade, 2008).

Podem ocorrer localizações atípicas e ectópicas da esquistossomose, como a forma pseudotumoral, com sintomatologia obstrutiva intestinal ou peritoneal simulando neoplasia; a forma dermatológica, com lesões papulogranulomatosas na derme distribuídas no tórax, abdome e genitália; e a forma nervosa, representada pela mielorradiculopatia esquistossomótica (Ferrari *et al.*, 2003). Caracterizada por reações inflamatórias ocasionadas pela presença do ovo na medula espinhal, a mielorradiculopatia pode desencadear dor lombar, alterações de força e sensibilidade de membros inferiores, distúrbios urinários e paraplegia definitiva, quando não tratada adequadamente (MS, 2006). É a forma ectópica da esquistossomose mais frequente e a mais grave, sendo a manifestação mais comum da neuroesquistossomose. Acredita-se na existência de três mecanismos pelos quais, os ovos do *S. mansoni* possam localizar-se no sistema nervoso central: a embolização dos mesmos através da rede arterial, como consequência da presença de anastomoses arteriovenosas prévias; a migração de ovos através de anastomoses entre os sistemas venosos portal e de Batson e a oviposição *in situ*, após migração anômala dos helmintos.

Outros exemplos de ectopia na esquistossomose mansônica incluem a apendicular, vesicular, pancreática, peritoneal, geniturinária, miocárdio, cutânea, esofágica, gástrica, tireoidiana e supra-renal (Souza *et al.*, 2011).

Não há desenvolvimento de formas avançadas em indivíduos com carga leve, que constituem a maioria absoluta dos infectados. Mas, há indivíduos com altas cargas parasitárias que não evoluem necessariamente para a forma hepatoesplênica. Parece que, além da carga parasitária, outros fatores coadjuvantes sejam importantes. Entre estes, há fortes indícios clínicos e experimentais apontando para a importância das reinfecções (Prata, 1991; Coura, 1975; Santos, Souza & Andrade, 2000; Coelho, 1996).

Experiências recentes demonstram que infecções repetidas provocam aumento da quantidade de colágeno no fígado de camundongos, ocasionando a fibrose *pipestem* (Coutinho, 2004).

1.4. Diagnóstico da Esquistossomose

A despeito da existência de diferentes técnicas para diagnóstico da esquistossomose é feito um breve relato das mais importantes, dando ênfase naquelas técnicas empregadas no presente estudo, a saber: Kato-Katz, método parasitológico direto para detecção da infecção, e ultrassonografia, diagnóstico por imagem adotada aqui para o estudo da morbidade.

1.4.1. Diagnóstico laboratorial

A esquistossomose em suas diversas formas clínicas se assemelha a muitas outras doenças, portanto, o diagnóstico de certeza só é feito através de exames laboratoriais, principalmente aqueles que detectam a presença de ovos de *S. mansoni*. A história do doente mais o fato de ser originário ou haver vivido em região reconhecidamente endêmica, orientam o diagnóstico.

Os métodos de diagnóstico podem ser categorizados em diretos, que consistem na visualização ou demonstração da presença de ovos de *S. mansoni* nas fezes, tecidos ou de antígenos circulantes do parasito, e indiretos, que identificam evidências indiretas da presença do parasita e dependem de marcadores bioquímicos ou imunológicos associados à infecção (Rabello *et al.*, 2008) e quando positivos, não indicam obrigatoriamente infecção ativa.

Os principais métodos de diagnóstico direto de pesquisa de ovos de *S. mansoni* nas fezes são a de Kato-Katz e de sedimentação espontânea ou de Lutz (1918). A técnica de Kato-Katz (Katz *et al.*, 1972), recomendada como padrão pela OMS, é a mais utilizada pelos programas de controle para estimar a prevalência e intensidade da infecção por *S. mansoni* e também as das geohelmintoses mais comuns causadas por *Ascaris lumbricoides* Lineu,1758; *Trichuris trichiura* Lineu,1771 e ancilostomídeos e que estão frequentemente associadas à esquistossomose nas áreas endêmicas (Montessor *et al.*,2002). Além da visualização dos ovos, o método de Kato-Katz permite que seja feita a contagem destes por grama de fezes, fornecendo um indicador quantitativo para se avaliar a intensidade da infecção. É o método de escolha para inquéritos coproscópicos de rotina em áreas endêmicas e em investigações epidemiológicas. Já a técnica de sedimentação espontânea permite a identificação dos ovos e sua diferenciação em viáveis ou não, é um excelente método qualitativo de diagnóstico, porém não permite a estimativa da intensidade da infecção. É a técnica mais utilizada nos laboratórios de análises clínicas.

A pesquisa de antígenos circulantes do parasita, que evidencia a presença de antígeno secretado pelo verme adulto e as biópsias (retal, hepática, pulmão, medula e outros sítios) são outros métodos de diagnóstico direto disponíveis. Estas últimas só devem ser utilizadas quando a doença se apresenta clinicamente grave e quando os meios diagnósticos já mencionados não permitiram a confirmação da esquistossomose ou a sua diferenciação de outras hepatopatias. Existem ainda outros métodos de alta sensibilidade em fase de desenvolvimento, como a detecção de ácidos nucleicos (PCR) nas fezes e o de isolamento de ovos de *S. mansoni* nas fezes através de interação com microesferas (Helmintex).

As principais técnicas de diagnóstico indireto, que envolvem reação de antígeno-anticorpo, são pouco usadas nos serviços de rotina devido à complexidade da execução e a exigência de equipamentos sofisticados. Em geral, elas são úteis em inquéritos epidemiológicos em áreas de baixa endemicidade, em complementação aos exames parasitológicos. Às vezes são também usadas em casos clínicos isolados, devido à dificuldade de diagnóstico pelos métodos diretos tradicionais. Entre os métodos imunológicos está o ensaio imunoenzimático (ELISA), a imunofluorescência (IF) e reação peri-ovular (RPVO). Além disso, existem outros recursos diagnósticos em fase de desenvolvimento como os marcadores de inflamação (citocinas, quimiocinas) e os marcadores de colágeno no soro e urina.

1.4.2. Diagnóstico por imagem

Como descrito no item anterior, existem técnicas eficientes para o diagnóstico da infecção pelo *S. mansoni*, porém elas não caracterizam o risco e a morbidade de cada indivíduo infectado (King *et al.*, 2001). A maioria dos estudos que avaliam o sucesso de intervenções sobre a transmissão e/ou controle da esquistossomose utiliza como parâmetro a contagem de ovos, que revela o status e a carga da infecção, mas não

evidencia as alterações patológicas (Richter *et al.* 1996), que são importantes sob o ponto de vista da morbidade do indivíduo.

Critérios capazes de identificar e classificar os sinais de morbidade relacionados com a esquistossomose hepatoesplênica, como a presença e extensão da fibrose hepática, sinais de aumento da pressão no sistema porta, formação de circulação colateral, espessamento da parede da vesícula biliar e aumento dos órgãos abdominais, são hoje adotados e recomendados pela OMS para comparar a morbidade da doença em diferentes regiões do mundo (Doehringer-Schwerdtfeger *et al.*, 1989; Gespacher-Lara *et al.*, 1997; Homeida *et al.*, 1988; Pinto-Silva *et al.*, 1994; Richter *et al.*, 2000b; Richter *et al.*, 2001).

Quando o diagnóstico é feito clinicamente, outros processos como hepatite B ou alcoolismo, ainda que sozinhos ou na presença de *S. mansoni*, podem levar a erros de diagnóstico. Além disso, pacientes sem esplenomegalia, mas com fibrose periportal provavelmente não seriam notados, particularmente em estudos de campo (Homeida *et al.*, 1988).

A ultrassonografia (USG) do abdômen é um método diagnóstico por imagem, desenvolvido nas duas últimas décadas, que apresenta extensa aplicação no diagnóstico das doenças intra-abdominais. O primeiro registro da utilização da USG no diagnóstico da esquistossomose data do final da década de 70 (Abdel-Wahab *et al.*, 1978).

No Brasil, Cerri, Alves & Magalhães (1984) correlacionaram os achados ultrassonográficos com os aspectos anatomopatológicos estudando pacientes com esquistossomose hepatoesplênica e realizando biópsia hepática.

Esses autores relataram como principais sinais ultrassonográficos relacionados à esquistossomose: a fibrose periportal, hipertrofia do lobo esquerdo, atrofia do lobo direito, espessamento da parede da vesícula biliar, aumento do diâmetro dos vasos portais e esplenomegalia.

Nos anos seguintes, as imagens do parênquima hepático foram comparadas com resultados de biópsias e a excelente correlação entre os métodos colocou o ultrassom em posição de destaque como método não invasivo e de alta confiabilidade no diagnóstico da fibrose de Symmers (Abdel-Wahab *et al.*, 1989; Homeida *et al.*, 1988).

As primeiras tentativas de graduar a fibrose periportal, através da USG, foram feitas por Homeida *et al.* (1988), classificando-a em quatro graus e depois em três graus, de acordo com a espessura dos ramos portais mais periféricos e das paredes do tronco e da bifurcação da veia porta.

Richter *et al.* (1992) realizaram um estudo com 72 brasileiros e 32 sudaneses com a forma hepatoesplênica e observaram correlação entre a intensidade da fibrose e o aumento do calibre da veia porta na USG.

No Brasil, Pinto-Silva *et al.* (1994) compararam as características ultrassonográficas de pacientes portadores de fibrose de Symmers às de pacientes-controle sem esquistossomose. Os pesquisadores avaliaram 66 pacientes com varizes de esôfago e fibrose de Symmers documentada por biópsia hepática e 71 pacientes-controle sem histórico de esquistossomose. A USG mostrou redução do lobo direito em 72,7% dos esquistossomóticos e aumento do lobo esquerdo em 56,1%. A espessura da parede da veia porta foi maior nos esquistossomóticos que nos controles, assim como a espessura da parede da vesícula biliar e o calibre dos vasos portais.

Nos últimos 10 anos vários estudos têm comprovado o valor da USG no diagnóstico da forma hepatoesplênica da esquistossomose mansônica e no seguimento das alterações hepáticas após o tratamento, além da detecção de casos ainda incipientes de fibrose periportal e sinais de hipertensão porta, que indicam maior gravidade. O aspecto do fígado nas formas graves mostra-se característico da fibrose de Symmers, encontrada na esquistossomose e nesse caso a USG apresenta maior sensibilidade do que uma biópsia hepática percutânea. Revela-se também importante na exclusão ou confirmação de outras doenças intra-abdominais que entram no diagnóstico diferencial da esquistossomose hepatoesplênica. Ela tem sido empregada em estudos

de campo nas áreas endêmicas como uma importante ferramenta de diagnóstico da morbidade e em pesquisas epidemiológicas para avaliação do status da morbidade em comunidades antes, durante e após a realização de programas de controle (Domingues, 2008).

Uma vez que o valor da USG no diagnóstico da morbidade estava comprovado era necessário padronizar a metodologia na realização da USG para que os resultados obtidos em diferentes áreas pudessem ser comparados. Assim, protocolos com o objetivo de padronizar o exame e graduar a intensidade da fibrose foram criados. O primeiro protocolo surgiu após uma reunião patrocinada pela OMS, no Cairo, em 1991, (Cairo Working group, 1992). Outro encontro internacional realizado em 1996 (*Second International Workshop on Ultrasound in Schistosomiasis*), em Niamey, no Níger, definiu uma nova padronização da avaliação ultrassonográfica da esquistossomose baseada no primeiro protocolo. Essa padronização foi revista por um grupo de especialistas no assunto no *Satellite Symposium on Ultrasound Methodology in Schistosoma mansoni Infection*, ocorrido em 1997, na cidade de Belo Horizonte (Richter *et al.*, 2001).

Como resultado desses encontros, a OMS resumiu os principais aspectos da metodologia proposta para a avaliação ultrassonográfica da esquistossomose (NIAMEY WORKING GROUP, 2000). Foram definidos os cortes para avaliar o fígado e os padrões de imagem hepática (ANEXO A), a metodologia para a medida do diâmetro dos ramos portais de segunda ordem e a organometria – lobos direito e esquerdo do fígado, baço, diâmetro interno da veia porta e espessura da parede dos ramos secundários da veia porta. Aspectos qualitativos da textura hepática (periportal) e variáveis quantitativas, como calibre de vasos e espessura de suas paredes (ramos subsegmentares da veia porta) foram utilizados para a classificação da morbidade ultrassonográfica da doença. Essa publicação estabeleceu um protocolo de exame ultrassonográfico padronizado, o que permite a execução de estudos de morbidade comparáveis e com ampla aceitação internacional.

Apesar de os esforços já realizados e os avanços obtidos, o diagnóstico ultrassonográfico do comprometimento hepático pela esquistossomose nem sempre é claro. As dificuldades ocorrem nas formas leves e moderadas de fibrose periportal, na ausência de esplenomegalia.

A USG é uma técnica reconhecidamente operador dependente (Santos *et al.*, 2007), cujos critérios adotados para a classificação da fibrose periportal por pranchas revelam um aspecto subjetivo (Richter *et al.*, 2001). Entretanto, em comparação com o método clínico, o ultrassom mostrou-se mais confiável no diagnóstico da lesão hepatoesplênica (King *et al.*, 2003).

A ressonância magnética e a tomografia computadorizada também têm sido utilizadas na avaliação da morbidade por *S. mansoni* (Lambertucci *et al.*, 2001, 2004). A ressonância magnética é particularmente importante no diagnóstico da mielopatia esquistossomótica e tem sido avaliada para o diagnóstico da fibrose periportal na forma hepatoesplênica. Porém, estes métodos não estão disponíveis para o uso em larga escala, possuem custo elevado e são inviáveis para aplicação em estudos de campo (Santos *et al.*, 2007)

Outros métodos de imagem úteis no diagnóstico da morbidade da esquistossomose podem ser mencionados. A radiografia do tórax em PA e perfil, que é importante para diagnosticar a hipertensão arterial pulmonar conseqüente da arterite pulmonar esquistossomótica, a endoscopia digestiva alta, utilizada no diagnóstico e tratamento das varizes gastroesofágicas resultantes da hipertensão portal na esquistossomose hepatoesplênica e o Eco-Doppler-cardiografia, que é o exame de escolha na avaliação da hipertensão pulmonar esquistossomótica.

1.5. Fármacos Utilizados no Tratamento da Esquistossomose com ênfase no Praziquantel

Na primeira década do século 20, o tártaro emético (tártaro de antimônio e potássio) surge como primeiro agente terapêutico da esquistossomose (Christopherson, 1918). Em seguida, outros sais de antimônio, administrados por via intramuscular ou intravenosa foram introduzidos em uso clínico: tartarato de antimônio e sódio, tiomalato de antimônio e sódio (Anthiomaline[®]) e gluconato de antimônio e sódio (Tiostan[®]). Essas drogas antimoniais produziam muitos efeitos tóxicos e podiam causar a morte súbita (Katz, 2008), e por essa razão deixaram de ser prescritos.

Na década de 60 surge o Hycanthon, primeiro fármaco ativo tanto por via oral como intramuscular, administrado em doses orais de 3 mg/kg por 4-5 dias ou dose única intramuscular de 3 mg/kg (Etrenol[®]). Ele reduzia a carga parasitária, porém ainda produzia efeitos colaterais severos, tais como hepatotoxicidade e distúrbios gastrointestinais, tendo sido relatados efeitos carcinogênicos e óbitos por atrofia aguda do fígado, muitos deles no Brasil (Andrade *et al.*, 1974; Cioli *et al.* 1995; Coura & Amaral, 2004; Katz, 2008).

No início da década de 1970, surgem os estudos com a oxaminiquine (OXA), produzido pela Pfizer (Inglaterra). O fármaco apresentava boa tolerância e alto percentual de cura principalmente no Brasil, porém sem os mesmos resultados no Egito e nos países da África oriental e central. No Brasil, foi empregado nas campanhas do MS de 1977 a 1999 e comercializado com o nome Mansil[®] em cápsulas de 250 mg e suspensão oral de 50 mg/ml. A posologia para o tratamento em dose única é de 20 mg/kg para crianças e 15 mg/kg para adultos (MS, 2008). A taxa de cura é de 80 a 90% em adultos e de 65% a 90% em crianças (Katz *et al.*, 1976). O mecanismo de ação da OXA é caracterizado pela inibição de oviposição das fêmeas e pela presença de lesões no tegumento do verme. Os efeitos colaterais frequentemente relatados são: tonturas, náuseas, cefaléia, sonolência, dores abdominais e vômitos e, também, as relacionadas ao sistema nervoso central (Katz, 2008b,

Coura & Conceição, 2010). Mais de 13 milhões de brasileiros já foram tratados com OXA e nenhum caso de morte foi relatado (Katz, 2008), porém como seu preço elevado é um fator limitante para o uso em saúde pública e sua atividade é restrita a *S.mansoni*, esta droga foi substituída pelo PZQ nas campanhas de controle implementadas pelo MS (Beck *et al.*2001).

No final da década de 70, surge o praziquantel (PZQ), descoberta alemã, produzido pela Merck em conjunto com a Bayer e registrado na ANVISA como Cisticid®. Este fármaco passou a ser utilizado nas campanhas de controle do MS a partir do final da década de 1990 e até hoje é a droga de escolha para tratamento clínico e uso em programas de controle no Brasil e demais países endêmicos. Ele está incluído na lista de drogas essenciais da OMS (Meyer *et al.* 2009) pelas seguintes razões: (i) apresenta ausência ou baixa frequência de efeitos adversos severos, (ii) possui alta taxa de cura parasitológica para as três principais espécies de *Schistosoma* (Gryseels *et al.*,2006), (iii) eficácia em dose única, administrada oralmente, (iv) estabilidade química e (v) baixo custo.

O PZQ é comercializado como Biltricide®, Distocide® (África e Ásia), Bilharzid (Egito), Cestox® e Cisticide® (Brasil) e Prazitel ®(Kênia). É fornecido em tabletes contendo 600 mg do ingrediente ativo, com 2 ou 3 ranhuras para divisão em segmentos contendo 200 ou 150 mg. Sua classificação no FDA (Food and Drug Administration), agência que controla e libera medicamentos nos Estados Unidos da América, é categoria B, droga presumidamente segura com base em estudos animais (Olds, 2003).

Atualmente, o MS utiliza o PZQ produzido pelo Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos/Fiocruz), apresentado em comprimidos de 600 mg administrados por via oral. O MS recomenda a dose única de 50 mg/kg para adolescentes acima de 15 anos e adultos e 60 mg/kg, para crianças até 15 anos. No entanto, a dose padrão recomendada pela OMS em condições de campo em área endêmica de *S. mansoni* e praticada em outros países endêmicos é de 40 mg/kg.

O mecanismo de ação do PZQ está associado à paralisia das contrações musculares do parasita, provavelmente pelo rápido influxo de Ca^{2+} ; alterações morfológicas no tegumento que apresenta vacuolizações e aumento na exposição de antígenos na superfície do parasita, o que parece estar relacionado à resposta imune do hospedeiro (Cioli *et al.* 1995; Doenhoff *et al.* 2008). Ele é rapidamente absorvido e é metabolizado no fígado, com meia vida de 1 hora no plasma, atingindo a concentração máxima no soro, de 2 a 4 horas após a ingestão. Sua eliminação ocorre essencialmente através da urina e é mais do que 80% completa depois de 24h (WHO, 2002). A concentração plasmática do fármaco é influenciada pela dose, pela quantidade e qualidade da refeição (Homeida *et al.*, 1994, Castro *et al.*, 2000). A administração simultânea de PZQ com antiepiléticos, corticóides, especialmente carbamazepina, fenitoína ou dexametasona diminui sua biodisponibilidade (Katz, 2008).

Efeitos adversos são observados em grande parte dos pacientes (30-60%), mas são leves e transitórios, desaparecendo dentro de 24h. Os efeitos mais frequentemente relatados são dor de cabeça, náusea, anorexia, vômito, dor abdominal, dor epigástrica, diarréia, febre, mialgia, tonteira (Jaoko *et al.*, 1996; Berhe *et al.*, 1999). A frequência e a gravidade desses efeitos estão diretamente relacionadas com a intensidade de infecção, medida pelo número de ovos eliminados nas fezes antes do tratamento, o que sugere que os efeitos adversos são resultado da decomposição dos vermes (Cioli; 1993, Pica-Mattoccia, 2003). No entanto, já foram administrados mais de 53 milhões de doses de PZQ especialmente no Egito, Brasil, China e Filipinas, sem nenhum registro fatal (Fenwick *et al.*, 2003).

A principal falha do PZQ é a diminuição da eficácia contra os esquistossomos imaturos. Isso tem sido revelado em experimentos animais (Sabah *et al.* 1986) e confirmado por dados clínicos (Gryseels *et al.*, 2001). A sensibilidade do parasita à droga é bifásica: em ratos, os vermes muito jovens, de até sete dias de idade são sensíveis, depois desse período a capacidade de resposta diminui até um ponto mais baixo, com 28 dias pós-infecção. Depois disso, a sensibilidade é

lentamente restaurada, sendo totalmente atingida cerca de 40 dias após a infecção (Sabah *et al.*, 1986).

Algumas questões relacionadas ao uso e ação do PZQ ainda precisam ser esclarecidas. Por exemplo, o fato do PZQ não agir sobre as formas imaturas do parasito nas infecções recentes pode gerar baixas taxas de cura em áreas de alta endemicidade? (Cioli 1993; Pica-Mattocchia 2003). O aumento da dose é acompanhado por um aumento de eventos adversos? (Cioli; Pica-Mattocchia 2003; Doenhoff *et al.*, 2008). Doses sub-ótimas do fármaco podem selecionar cepas resistentes do parasito, já que tal resistência já foi observada em laboratório? (Fallon; Doenhoff 1994).

Tanto a oxaminiquine quanto o praziquantel quando utilizados de forma repetitiva em áreas endêmicas são efetivos no controle da morbidade, já que reduzem a carga parasitária e as taxas de reinfecção (Bina & Prata, 1980; Coura, 1986). No entanto, após a interrupção da terapêutica, essas taxas voltam a subir, demonstrando que a quimioterapia sozinha não é capaz de interromper a transmissão (Coura & Amaral, 2004).

1.6. Controle da Esquistossomose

1.6.1. Diretrizes Globais

Desde a década de 50 a Organização Mundial de Saúde tem estabelecido sucessivas diretrizes para a avaliação e o controle da esquistossomose em escala global. Ao longo dos anos as estratégias foram ajustadas de acordo com mudanças no perfil epidemiológico da doença e com a experiência acumulada em pesquisas em países endêmicos. No entanto, a transmissão da esquistossomose vem sendo mantida no mundo apesar dos esforços adotados pelos programas de

controle de vários países endêmicos, alguns deles registrando ainda hoje um quadro de prevalências preocupante.

Até o início dos anos 1980, as recomendações da OMS eram dirigidas ao controle da transmissão, com ênfase nas medidas de controle ambiental como o combate aos moluscos hospedeiros intermediários, saneamento ambiental e educação em saúde. No final da década de 80, a ênfase passou a ser o controle da morbidade, com foco no tratamento quimioterápico das populações sob risco e na utilização de novas tecnologias, como o gerenciamento de dados por computador, o uso de aparelhos portáteis de ultrassonografia em condições de campo e recursos audiovisuais nas estratégias de informação, educação e comunicação (Barbosa *et al.*, 2008).

Em 2001, no Comitê de Especialistas da OMS, a estratégia global para prevenção e controle da esquistossomose e geohelmintoses foi aprimorada (Utzinger *et al.*, 2009) e uma das recomendações foi a adoção de ações de controle que tivessem como foco a redução da morbidade baseada na quimioterapia. Assim, nas áreas endêmicas o controle deveria ser direcionado aos grupos de alto risco, argumentando que este procedimento traria os mesmos benefícios sobre a morbidade que o tratamento de toda a comunidade, e que os custos de intervenção seriam inferiores. Os grupos de risco incluem as crianças, adolescentes e pessoas mais expostas ao risco de infecção devido ao maior contato com coleções hídricas contaminadas, como pescadores, agricultores e mulheres em seus trabalhos domésticos. Atenção especial deveria ser dada às crianças em idade escolar, cujo tratamento é considerado o elemento central do controle da morbidade, com benefícios que se refletem para toda comunidade quando estas se tornam adultas (WHO, 2005).

Em 2008, a OMS lançou o Plano Global de Combate às Doenças Tropicais Negligenciadas (DTNs) para ser implementado pelos países membros e com metas a serem alcançadas até 2015. As metas do plano incluem prevenção, detecção precoce, diagnóstico, tratamento, controle e eliminação (quando exequível) das DTNs, levando em conta diferenças nacionais e regionais. Um importante desdobramento desse

Plano Global foi a aprovação, pelo Conselho Diretor da Organização Panamericana da Saúde (OPAS), em outubro de 2009, da Resolução CD49.R19, que estabeleceu compromissos, estratégias e metas para a redução ou eliminação das DTNs pelos países das Américas. No que se refere à esquistossomose, a meta principal é o tratamento quimioterápico de pelo menos 75% das crianças em idade escolar que vivem em áreas de risco, no Brasil, Venezuela e Caribe, complementado por educação em saúde, saneamento ambiental e acesso à água potável (PAHO, 2009).

1.6.2. Diretrizes do Ministério da Saúde

No Brasil, as diretrizes para o controle da esquistossomose têm acompanhado as recomendações da OMS, ajustadas às políticas de saúde pública e às características epidemiológicas próprias do nosso país. Desde a década de 60, alguns marcos importantes no controle da endemia podem ser identificados (Favre *et al.*, 2001; Coura & Amaral, 2004).

Em 1965 foi estabelecido o Plano Piloto para o controle da esquistossomose em áreas experimentais em Pernambuco (São Lourenço da Mata), Bahia (Caatinga do Moura), Minas Gerais (Belo Horizonte) e Rio de Janeiro (Jacarepaguá). Esta foi a primeira iniciativa de ação para o controle da esquistossomose implementada em diferentes áreas do país e teve como objetivo avaliar, de forma isolada ou associada, a eficácia e o custo-benefício das condições de saneamento básico, suprimento de água potável, educação sanitária, uso de moluscidas e tratamento quimioterápico em massa com antimoniais e hycanthone (Coura & Amaral, 2004).

Em 1976, o Ministério da Saúde (MS) instituiu o Programa Especial de Controle da Esquistossomose (PECE), abrangendo oito estados do nordeste, tendo como objetivo eliminar a transmissão e reduzir a prevalência da infecção por *S. mansoni* a menos de 4% no país (Coura & Amaral, 2004). Sua estratégia principal era a realização de

inquéritos coproscópicos em escolares (7-14 anos) e o tratamento em massa da população com oxamniquine nos municípios com prevalência acima de 20%, tratamento direcionado à população de 5 a 35 anos em municípios com prevalência entre 5 e 20% e tratamento apenas dos positivos onde a prevalência era inferior a 5%. O controle químico dos moluscos hospedeiros sincronizado com a quimioterapia e, em menor grau, obras de melhoramento sanitário e educação em saúde também foram realizados (Amaral & Porto, 1994).

Em 1980, quatro anos depois de sua criação, o PECE foi substituído pelo Programa de Controle da Esquistossomose (PCE) deixando de ser um programa especial e passando a categoria de programa de rotina da Superintendência das Campanhas de Saúde Pública (SUCAM) do MS. O PCE teve como objetivos: (i) reduzir para menos de 25% a prevalência da esquistossomose por localidade, (ii) reduzir as formas graves e óbitos, através do tratamento sistemático (inicialmente com o oxamniquine e após 1999 com praziquantel), (iii) eliminar a transmissão nos focos isolados para evitar a expansão da endemia. Recomendavam-se ciclos bienais de diagnóstico e tratamento nas localidades com prevalência inferior a 25% e anual naquelas com prevalência superior a 25%, sendo o tratamento em massa limitado às localidades com prevalência superior a 50% (FUNASA, 1994; Favre *et al.* 2001).

Com a descentralização do PCE no âmbito do Sistema Único de Saúde (PCE-SUS) em 1999, as ações de vigilância e controle passaram a ser de responsabilidade dos municípios sob supervisão dos estados e de acordo com as diretrizes estabelecidas pelo MS. A recomendação do MS para as localidades de área endêmica era a realização de inquéritos coproscópicos por busca ativa, com periodicidade média bienal, para identificação precoce e pronto tratamento dos portadores da infecção. A periodicidade das ações poderia ser anual em localidades com prevalência acima de 25% e superior à dois anos em localidades com prevalência abaixo de 5%. Medidas de controle auxiliares, tais como

educação em saúde e saneamento ambiental, são recomendadas para reduzir a transmissão (MS, 2008).

As ações de controle implementadas pelo MS a partir da década de 70, desde o PECE, resultaram na redução das formas graves da doença, da carga parasitária e da prevalência de infecção em nível nacional (Amaral & Porto 1994; Coura & Amaral, 2004). No entanto, a transmissão persiste nas áreas tradicionalmente endêmicas e continua se espalhando por áreas originalmente indenes (Pordeus *et al.*, 2008). Mesmo com a descentralização das ações de controle da esquistossomose pelo PCE-SUS, a cobertura dos municípios endêmicos não foi feita com a periodicidade recomendada (Favre *et al.*, 2006 a, 2006b; Quinino *et al.*, 2009).

Em julho de 2012, o MS lançou o Plano Integrado de Ações Estratégicas (Plano de Ação 2011-2015) através do qual estabelece a meta de eliminação da esquistossomose de forma que ela deixe de ser um problema de saúde pública no país. Com a cooperação dos gestores municipais de saúde propõe tratar a comunidade residente nas áreas de maior risco, de modo a reduzir a transmissão e as complicações da doença. Para as áreas endêmicas a proposta de ação é: (a) nas localidades com positividade acima de 25% - tratar coletivamente o maior número de indivíduos acima de cinco anos de idade, (b) nas localidades com positividade entre 15% e 25% - tratar os casos positivos mediante diagnóstico e seus conviventes e (c) nas localidades com positividade abaixo de 15% - tratar somente os indivíduos com diagnóstico positivo (Brasil, 2012).

1.6.3. Tratamento como Medida de Controle da Morbidade

Desde 1985, a OMS recomenda o controle da morbidade pelo tratamento específico dos portadores de esquistossomose em zonas endêmicas. Esse controle é medido pela diminuição da incidência ou

pelo não aparecimento de formas graves (WHO, 1985) e adotou a anemia, a fibrose hepática periportal e a hipertensão porta como indicadores de morbidade (WHO, 2005). Desta forma, o tratamento não representa apenas a cura parasitológica dos pacientes, mas uma estratégia para prevenir ou reverter as formas graves da doença.

No Brasil, o primeiro estudo a fornecer indícios sobre o efeito benéfico de drogas terapêuticas na prevenção das formas graves da doença foi realizado por Sette (1953). Neste estudo, o autor apresentou o resultado dos exames clínicos de pacientes que participaram de um inquérito parasitológico realizado por Jansen (1946) na localidade de Catende, Pernambuco, mostrando que a frequência de esplenomegalia foi menor nos pacientes tratados do que nos não tratados (Favre, 1999).

A fibrose hepática era considerada como lesão irreversível se estivesse numa fase muito avançada. Porém, estudos mostram que tratamento quimioterápico tem conseguido resultados importantes em sua reversão (Cota *et al.*, 2006; Andrade, 2008), e nas formas avançadas da doença, o que é comprovado por uma série de estudos, citados abaixo.

Bina & Prata (1983), trataram 23 pacientes com a forma hepatoesplênica com OXA. A melhora variou da completa reversão da hepatomegalia (26%) à diminuição da esplenomegalia com persistência ou não das lesões nodulares hepáticas. No período de seguimento, todos os pacientes se reinfectaram. Os autores consideraram melhora quando após o tratamento, houve as seguintes alterações: reversão da hepatoesplenomegalia, reversão do fígado nodular e/ou proeminente, diminuição da consistência do fígado, acentuada diminuição do volume do fígado, principalmente do lobo esquerdo, ou do baço.

Homeida *et al.* (1991) descreveram reversão completa da fibrose em 25% e reversão parcial em 33% dos 28 portadores de esquistossomose, com fibrose periportal a ultrassonografia, três anos após o tratamento com PZQ.

Bina (1992), em Caatinga do Moura, na Bahia, comparando pacientes tratados com os não tratados, mostrou que nenhum paciente evoluiu da forma hepatointestinal para a forma hepatoesplênica e quatro dos 14 pacientes hepatoesplênicos involuíram para a forma hepatointestinal. Nesse trabalho, Bina cita o estudo de Domingues (1986), em Recife, com 42 pacientes hepatoesplênicos com idade variando de 10 a 46, tratados com oxaminiquina. Houve melhora da hepatomegalia em 80,9% dos pacientes e 78,7% melhoraram da esplenomegalia. A reversão completa da forma hepatoesplênica para a forma hepatointestinal foi de 15,1%. Segundo, o autor, a resposta terapêutica específica em relação à regressão da doença hepatoesplênica, já pode ser observada a partir dos seis meses do tratamento, consolidando-se essa regressão entre um ano e um ano e meio.

Doehring-Schwerdtfeger *et al.* (1992) relata dados obtidos de seguimento ultrassonográfico por dois anos depois da quimioterapia com 20 mg/kg e 40 mg/kg. Em 322 escolares acompanhados, a diminuição da fibrose é maior nos indivíduos mais jovens. Vinte e três meses depois do tratamento, crianças menores de 11 anos têm tendência a lesões menos severas do que os maiores de 15 anos (86,8% contra 57,6%). O principal achado deste trabalho é a substancial reversibilidade da FP próxima de dois anos depois do tratamento com PZQ em área hiperendêmica com substancial re-exposição a infecção por *S. mansoni*. A resolução das lesões perivasculares portais pode prevenir ou mesmo reverter o desenvolvimento da hipertensão portal, que é uma consequência fatal da infecção por *S. mansoni*.

Boisier *et al.* (1998) avaliaram 289 pessoas em uma área com 65,9% de prevalência para *S. mansoni*, em Madagascar e após três anos de tratamento em massa com PZQ(40 mg/kg),houve redução da prevalência da fibrose periportal de 28% para 10,3%.

Ribeiro de Jesus *et al.* (2000) mostraram através de um estudo da morbidade da esquistossomose em Caatinga do Moura, Bahia, que

houve regressão da fibrose hepática após o tratamento em pacientes hepatoesplênicos avaliados por ultrassonografia. Uma amostra de 164 pacientes foi selecionada de acordo com a intensidade da infecção. A maioria das pessoas (89%) tinha grau I ou II de fibrose hepática. Em 21 pacientes que não haviam sido tratados com PZQ, a ultrassonografia foi repetida um ano depois e a fibrose hepática tinha progredido em 17 deles. Um grupo de 39 pacientes que haviam sido tratados fez ultrassonografia após 06 meses do tratamento e a fibrose hepática tinha regredido em 27 deles.

Richter (2003) fez uma revisão da avaliação da quimioterapia na morbidade da esquistossomose intestinal e mostrou que a patologia hepática regride rapidamente após a quimioterapia. Segundo o autor, para a reversão da morbidade hepática é necessário mais de um tratamento, pelo menos em focos intensos de transmissão da esquistossomose. Neste estudo, a regressão e o ressurgimento da fibrose periportal, conforme detectado pela ultrassonografia, ocorreu de sete meses a 2 anos após o tratamento. Um segundo tratamento com intervalo de menos de um ano pode não permitir a avaliação completa do impacto da primeira administração sob a morbidade hepática. Para o autor, as crianças e adolescentes devem ser o principal alvo da população, por apresentarem risco maior de infecção. A quimioterapia feita por vários anos, pode ter um efeito a longo prazo sobre a reinfeção e a intensidade do desenvolvimento de morbidade grave, mesmo nos focos onde o controle tiver sido interrompido por muitos anos. A fibrose hepática grave pode ser evitada mesmo em focos intensos de transmissão onde mais de dois ciclos de quimioterapia tenham sido feitos na infância. Em áreas onde o controle tem sido alcançado, pôde-se perceber que a morbidade e a mortalidade global diminuíram.

King *et al.* (2003), avaliaram a performance dos componentes qualitativos e quantitativos do Protocolo de Niamey em 3954 indivíduos do Quênia e do Egito. O protocolo com padrões de imagem foi executado rapidamente e os padrões mostraram-se estáveis na variação interobservador. A carga parasitária (opg) no momento do ultrassom foi

um preditor independente de risco de fibrose. Os homens apresentaram significativamente mais achados de fibrose do que as mulheres (OR ajustado=2.6; 95%IC).

Kabatereine *et al.* (2004) estudaram a morbidade e sintomas associados a infecção por *S. mansoni* em Piida, uma comunidade de pescadores próxima ao Lago Albert, Uganda, de novembro de 1996 a janeiro de 1997. O estudo revelou que a infecção por *S. mansoni* é altamente endêmica com uma prevalência de 72%, uma intensidade média de 419,4 opg, sendo que 37,8% dos homens e 33,0% das mulheres eliminavam cerca de 1000 opg. A prevalência e intensidade foram mais altas na faixa etária 10-14 anos e diminuiu com o aumento da idade. Nas mulheres a infecção foi mais baixa que nos homens. Entre os sinais e sintomas, diarreia e dores abdominais foram os mais relatados, porém não houve correlação entre a intensidade da infecção pelo *S. mansoni* e esse sintomas. A hepatomegalia foi associada com infecção severa pelo *S. mansoni*. Nenhuma correlação foi demonstrada entre esplenomegalia e a intensidade de infecção.

Vennervald *et al.* (2005) avaliaram a regressão da morbidade associada a infecções parasitárias em 67 crianças quenianas (7-18 anos). Exames clínicos e ultrassonografia foram realizados, anualmente, durante três anos após o tratamento com PZQ, bem como o tratamento com moluscicida na fonte de infecção (rio). A prevalência de baços com consistência alterada e a magnitude da esplenomegalia avaliados clinicamente diminuíram ao longo do tempo, independentemente da idade; já a hepatomegalia, também medida clinicamente, e a prevalência dos fígados endurecidos diminuíram de um modo idade-específica, sendo mais acentuada entre as crianças com 14 anos ou mais. Já os dados de ultrassom foram menos informativos, e não concordaram com as observações clínicas. Os resultados demonstraram que o tratamento com PZQ reduz a hepatoesplenomegalia na ausência de exposição ao *S. mansoni*.

Magalhães *et al.* (2005), acompanharam 223 indivíduos de área de baixa morbidade e nove hospitalizados com forma hepatoesplênica,

com USG um ano depois do tratamento com 15 mg/kg de oxamniquina. Os autores constataram a redução da fibrose em 57,9% dos pacientes que apresentaram espessamento periportal leve e diminuição significativa dos diâmetros das veias porta e esplênica. Esses dados são semelhantes aos de Doehring-Schwerdtfeger (1992), que demonstrou que o tratamento induz um decréscimo significativo da morbidade no grupo de pacientes em que a morbidade severa não está ainda desenvolvida.

Cota *et al.* (2006) identificaram 84 indivíduos com esquistossomose hepatoesplênica e avaliaram o efeito da quimioterapia com OXA no comportamento da fibrose e esplenomegalia ao longo de um período de quatro anos. Depois disto reexaminaram 42 indivíduos e observaram que a regressão da esplenomegalia ocorreu em 59% deles e do espessamento periportal, em 32%. Usaram o Protocolo de Cairo. O espessamento da parede da vesícula biliar foi um bom marcador de não reversão da fibrose periportal, na ausência do cálculo coleocístico. Os autores não têm explicação para esse fato, mas sugerem que a doença estaria tão avançada que a involução da fibrose não seria possível. Estes resultados confirmam que o decréscimo na carga parasitária após o tratamento favorece a involução da fibrose.

Com relação à fibrose aqueles autores, concluíram que a resposta ou ausência dela nos pacientes não dependeu da idade, do sexo, da contagem do opg antes do tratamento, da presença ou ausência do baço palpável. Eles sugerem que a reinfecção causada pela transmissão constante pode ser uma possível explicação.

No Brasil, a esplenomegalia diagnosticada pela palpação abdominal tem sido usada em estudos de campo, mas sua limitação tem sido demonstrada. A USG é operador dependente e não avalia a textura dos órgãos, o que é considerado importante para identificar a esquistossomose hepatoesplênica. Para superar tais problemas, Cota *et al.* (2006) e Lambertucci *et al.* (2001) indicam os dois métodos. Além disso, os dados daqueles autores mostram a não exatidão da palpação do baço na avaliação da fibrose do fígado e revelam que o

espessamento da parede da vesícula biliar é bom marcador para a não regressão da fibrose periportal após o tratamento.

Andrade (2008) cita que a resolução completa e rápida da fibrose é esperada em infecções recentes (8-10 semanas da exposição cercariana), mas não durante uma infecção prolongada (16-20 semanas). Dados bioquímicos mostram que em ratos infectados com 50 cercárias e com 8 semanas de infecção, o colágeno tipo III, que é presumidamente mais degradável, aumenta 22 vezes enquanto que o tipo I é mais estável e aumenta 11 vezes. Esses dados são confirmados pela imunofluorescência. Por outro lado, o estudo de Andrade & Grimaud (1986) revelou que esses colágenos desaparecem gradualmente e simultaneamente aos granulomas periportais após o tratamento.

Uma possível explicação para a relativa resistência da fibrose à degradação vem do estudo de Ricard-Blum *et al* (1992). O estudo sugere que o colágeno de ligação-cruzada (cross-linking), que aumenta progressivamente com o tempo, foi responsável por tornar a fibrose mais resiliente durante a infecção tardia por esquistossomos. A fibrose hepática avançada em ratos, mesmo quando imitando a fibrose “*pipestem*” (portal) vista na esquistossomose avançada em humanos, foi suscetível a degradação e reabsorção depois do tratamento. A degradação da matriz extracelular, observada após a quimioterapia em infecções recentes e tardias, revelou diferenças no microscópio eletrônico. Na infecção recente, o pico de degradação ocorreu com duas principais mudanças: quebra do colágeno e a internalização de fragmentos no citoplasma de células mesenquimais. Nas infecções tardias, duas alterações foram vistas, ambas em ratos e humanos: uma mudança lítica, representada por áreas multifocais de dissolução de colágeno e uma mudança eletro-densa, com fibras de colágeno aparecendo como pequenas áreas escuras focais de um material finamente granular. Não se sabe ainda se os mesmos fatores envolvidos na degradação “aguda” do colágeno também são responsáveis pelo processo de degradação “crônica”. Historicamente, a esquistossomose hepatoesplênica pode ser considerada a primeira doença humana em

que a fibrose hepática foi demonstrada como suscetível à regressão, tanto clínica quanto patologicamente.

Berhe *et al.* (2008) realizaram tratamento com 40 mg/kg de PZQ e acompanhamento por USG de 6 em 6 meses, por 26 meses. Sujeitos com FP severa não demonstraram melhora. A resolução da FP foi significativamente mais freqüente nos mais jovens e entre aqueles com menor recorrência a infecções por *S. mansoni*. A resolução/melhora da FP foi mais alta no grupo com menor intensidade de infecção pré-tratamento e menor frequência na recorrência de infecção. Em áreas com intensa transmissão, pacientes podem albergar formas imaturas do verme no período em que estão sendo tratados, e essas formas não são sensíveis ao PZQ, portanto, eles podem mostrar recorrência de infecção. Assim, em áreas de transmissão intensa esses pacientes podem continuamente serem expostos a uma variedade de antígenos de ovos e vermes adultos, que induzem a inflamação e a exposição à estímulo fibrótico, diminuindo assim a chance de reversão da FP após o tratamento.

Embora vários estudos mostrem evidências da redução da forma hepatoesplênica após a ação medicamentosa, alguns autores pedem cautela ao se atribuir uma relação de causa e efeito, uma vez que este fenômeno pode ocorrer espontaneamente (Bina & Prata, 1983; Coutinho & Domingues, 1991; Andrade & Peixoto, 1992).

1.7. Ensaios Clínicos com Praziquantel: Avaliação da eficácia e segurança

Os primeiros ensaios clínicos, em colaboração com a OMS, para definir a dose de praziquantel recomendada para o controle da morbidade foram realizados, em 1979, em diferentes áreas endêmicas e espécies de *Schistosoma*: *S. mansoni* no Brasil (Katz *et al.*, 1979), *S. haematobium* na Zâmbia (Davis *et al.*, 1979) e *S. japonicum* no Japão e Filipinas (Ishizaki *et al.*, 1979; Santos *et al.*, 1979). Para

acompanhamento da infecção foram realizados três exames de fezes, em dias consecutivos, um, dois, três, seis e 12 meses após o tratamento, sendo considerados curados os pacientes que não apresentaram ovos do parasito nos exames realizados durante o período. A partir desses estudos, as doses recomendadas foram: 30-40 mg/kg (dose única) para *S. haematobium*, 40-50 mg/kg (doses orais de 1x20, 2x20 ou 3x20mg/kg de PZQ, em intervalos de quatro horas e dose única de 50mg/kg) para *S. mansoni* e 60 mg/kg (divididos em duas doses) para *S. japonicum*. As taxas de cura obtidas com as doses acima recomendadas variaram de 80% a 90%.

Outros estudos clínicos para determinar o melhor regime terapêutico para esse fármaco foram realizados em diferentes regiões. Cunha *et al.* (1987) obtiveram uma taxa de negatificação de 89% seis meses após o tratamento com PZQ 60 mg/kg para *S.mansoni* administrado a pacientes de 15-55 anos em dose fracionada de 2 x 30 mg/kg com intervalo de 4 horas, em Belo Horizonte.

King *et al.* (1989), sob condições de campo enfrentadas pelos programas de controle, compararam a eficácia do tratamento com doses orais únicas de 10, 20, 30 e 40 mg/kg em crianças e adultos de uma região endêmica para *S. haematobium* no Quênia, verificando taxas de negatificação de 26%, 68%, 78% e 84%, respectivamente, dois a três meses após o tratamento.

Fallon *et al.* (1995), sugerem que a dose única de 40 mg/kg é insuficiente em condições de alta intensidade de infecção, permitindo que alguns vermes sobrevivam, mesmo quando a eficácia é de 99% para *S.mansoni*. Esses autores observaram a diminuição da suscetibilidade ao PZQ, em isolados do Senegal, o que em parte é explicada pela baixa taxa de maturação dessa linhagem.

Abu-Elyazeed *et al.* (1997) realizaram um estudo em duas comunidades rurais no Egito onde trataram crianças e adultos portadores de *S. mansoni* com praziquantel 40 mg/kg em dose única e 60 mg/kg (administrado em duas doses fracionadas em intervalo de 6h).

As taxas de negatificação foram 86% e 96%, respectivamente, oito semanas após o tratamento.

Guisse *et al.* (1997), no Senegal, compararam 40 mg/kg (dose única) com 60 mg/kg (administrado em dose fracionada, 2 x 30 mg/kg, com intervalo de 6h) em crianças infectadas por *S. mansoni*, não encontrando diferenças significativas nas taxas de negatificação entre os dois grupos (34% e 44%, respectivamente) seis semanas após o tratamento.

Utzinger *et al.* (2000) avaliaram a ação do PZQ em 253 escolares da Costa do Marfim, na África, uma área altamente endêmica para esquistossomose mansoni. O primeiro tratamento com PZQ 60 mg/kg divididos em duas doses revelou uma taxa da cura de 71,6% e uma taxa da redução de ovos de 79,9%. Trinta e cinco dias após, um segundo tratamento, dose única de 40 mg/kg, foi aos pacientes, o que resultou em um aumento considerável das taxas de cura e redução do número de ovos.

Beck *et al.* (2001) avaliaram a eficácia da dose oral única de 60 mg/kg em residentes de uma comunidade rural da zona canavieira de Pernambuco logo após a introdução do praziquantel nas campanhas de controle da esquistossomose no Brasil. Neste estudo, a taxa de negatificação registrada foi de 82% três meses após o tratamento.

Raso *et al.* (2004) também avaliaram a eficácia do tratamento com PZQ em uma comunidade rural no oeste da Costa do Marfim. A prevalência inicial era de 40,9%, baseada em três exames de fezes realizados com 545 crianças e adultos. Os portadores de infecção foram tratados com uma dose oral única de PZQ (40 mg/kg). Os efeitos adversos relatados foram dor abdominal, tonturas e diarreia e a taxa de cura foi de 60,9%, avaliada 6 semanas pós-tratamento. Infecções moderadas ou graves foram eliminadas em apenas metade ou um terço dos indivíduos, respectivamente. A redução total do número de ovos nas fezes foi de 61,4%.

Tchuenté *et al.* (2004) trataram crianças camaronesas infectadas por *S. haematobium* com 40 mg/kg de PZQ em dose única, obtendo 40% de negatificação três semanas após o tratamento.

Uma série de regimes de tratamento alternativos têm sido propostos para melhorar a eficácia do PZQ e reduzir os eventos adversos, entre eles, o uso combinado de dois esquistomicidas (Utzinger *et al.*, 2003; Mohammed *et al.*, 2008), o emprego de doses repetidas prolongando o tempo de tratamento (Cunha *et al.*, 1987; Ferrari *et al.*, 2003) e o aumento das dosagens administradas.

Stelma *et al.*(1995) avaliaram o impacto da dose de 40mg/kg de PZQ em uma comunidade do Senegal e observaram um aumento na severidade dos efeitos adversos de acordo com a intensidade de infecção antes do tratamento. Os autores citam que a severidade e a frequência das cólicas intestinais estão relacionadas à morte maciça dos vermes nas veias mesentéricas, o que poderia levar a exposição de antígenos e a subseqüentes reações alérgicas.

Gryschek *et al.* (2004) trataram 100 pacientes com 80mg/kg, mas em dose diária de 40mg/kg, por dois dias consecutivos, visando a melhoria da eficácia e a redução nos efeitos adversos. Concluíram que a utilização do PZQ no esquema proposto não mostrou aumento na eficácia, bem como resultou em efeitos adversos semelhantes, em qualidade e frequência, aos observados quando da utilização de dose única desse fármaco.

A dose de PZQ estabelecida pela OMS como padrão é de 40 mg/kg para o tratamento da esquistossomose e ela é adotada pelos programas de controle de vários países endêmicos. No entanto, falhas frequentes de tratamento têm sido relatadas para essa dosagem, em alguns casos associadas com a necessidade de doses mais altas para destruir o parasito (Cioli *et al.*, 1993). No Brasil, desde que o praziquantel foi introduzido nas ações de rotina do programa de controle do Ministério da Saúde o tratamento tem sido administrado em dose única de 50 mg/kg de peso para adultos e de 60 mg/kg para crianças até

15 anos, terapêutica que contrasta com a adotada pela maioria dos países endêmicos.

Até pouco tempo atrás nenhuma pesquisa em condições de campo em área endêmica havia sido realizada para comparar a eficácia da dose única de 60 mg/kg com a dose padrão de 40mg/kg recomendada pela OMS. Por esse motivo, em 2003, o Programa Especial de Pesquisa e Treinamento em Doenças Tropicais (TDR) da OMS lançou um edital para que grupos de pesquisas de diferentes áreas endêmicas desenvolvessem um ensaio clínico para estabelecer a prova de princípio para eficácia e a segurança de uma dose mais alta (60mg/kg) de PZQ ([WHO, 2005](#)). Assim, um ensaio clínico, randomizado, duplo-cego, com protocolo básico padrão e multicêntrico foi desenvolvido em quatro países da Ásia (Filipinas), África (Tanzânia e Mauritânia) e América do Sul (Brasil). O estudo clínico realizado no Brasil foi desenvolvido numa comunidade endêmica de Pernambuco. A metanálise do estudo envolveu 856 adolescentes daqueles quatro países e mostrou que o risco de apresentar ao menos um evento adverso foi maior no grupo que recebeu a dose mais alta (60mg/kg). O evento adverso mais frequente quatro e 24h após o tratamento foi dor abdominal, seguidos de diarreia e dor de cabeça. A dose de 60 mg/kg não ofereceu vantagem significativa sobre a de 40mg/kg, quanto a eficácia para *S. mansoni*. Os resultados obtidos reforçaram a recomendação da dose de 40mg/kg pela OMS (Olliaro *et al.*, 2011).

Queiroz *et al.* (2010), compararam a eficácia e os eventos adversos de duas dosagens de PZQ (80 mg/kg vs. 50 mg/kg) em pacientes com esquistossomose mansoni crônica. As reações adversas relatadas em ambos os grupos foram em ordem de frequência: tonteira, náusea, dor de cabeça, vômito e anorexia. Os efeitos mais frequentes observados 2h depois do tratamento foram náusea e tonteira. Tonteira, fraqueza e sonolência foram mais frequentes 48h depois. As reações adversas foram mais frequentes no grupo que recebeu a dosagem mais alta. Os autores concluem que não há vantagem no aumento da dosagem de PZQ para 80mg/kg em função da eficácia, além de observaram mais reações adversas com a dosagem mais alta.

Monteiro *et al.* (2010) avaliaram a eficácia do tratamento, com dose única de 50mg/kg de PZQ contra a infecção pelo *Schistosoma mansoni* e a relação entre os efeitos colaterais e intensidade de infecção em uma área rural endêmica no Vale do Jequitinhonha, Minas Gerais. Os eventos adversos mais relatados foram tonteira e sonolência e foram mais frequentes em indivíduos com maior carga parasitária anterior ao tratamento.

1.8. Justificativa

O presente trabalho faz parte do estudo clínico multicêntrico patrocinado pela OMS cujo protocolo comum foi aprovado e desenvolvido na África, Brasil e Filipinas no período de 2006 a 2009 (Olliaro *et al.*, 2011). Esse estudo foi conduzido para estabelecer a prova de princípio para eficácia e a segurança de uma dose mais alta (60mg/kg) de PZQ para uso na rotina dos programas de controle em países endêmicos.

O protocolo desenvolvido no Brasil, cujos resultados são o objeto da presente tese, representa uma extensão do protocolo básico, pois incorporou a ultrassonografia como ferramenta de diagnóstico para caracterizar e avaliar a morbidade da esquistossomose em adolescente. A avaliação da morbidade através da ultrassonografia foi introduzida no protocolo uma vez que o objetivo principal do controle da esquistossomose passou a ser a redução e a prevenção da morbidade. Desta forma, a investigação da prevalência da fibrose de Symmer's ganhou importância também nos programas de controle (Homeida *et al.*, 1988).

A escolha dos adolescentes (10-19 anos) se deve ao fato de que este grupo é particularmente vulnerável a infecção por *S. mansoni*, que em geral apresentam as maiores cargas parasitárias, além de atuarem como principais responsáveis pela contaminação dos focos de transmissão da esquistossomose. Como a hepatomegalia está associada com infecção severa pelo *S. mansoni* e vários estudos demonstraram que o tratamento com PZQ reduz a hepatoesplenomegalia na ausência de exposição ao *S. mansoni*, quanto mais cedo for detectado os casos e tratamento administrado, menor será a chance das crianças e jovens adultos desenvolverem formas graves da esquistossomose.

2. OBJETIVOS:

2.1. Objetivo Geral

- Avaliar a segurança da dosagem de praziquantel 60mg/kg no tratamento da esquistossomose, quando comparado à dosagem padrão da OMS de 40 mg/kg em uma comunidade representativa da área endêmica da esquistossomose no Nordeste brasileiro.

2.2. Objetivos secundários

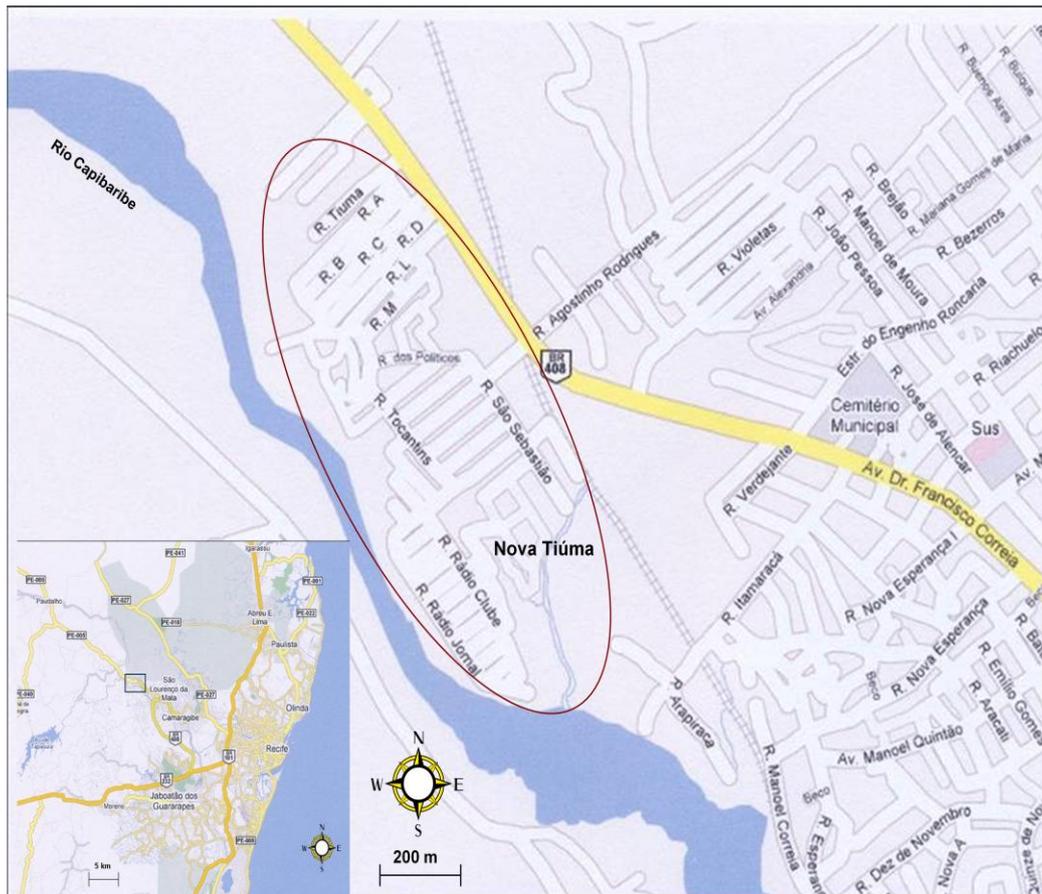
- Avaliar os eventos adversos de cada dosagem de praziquantel, após 4h, 24h e 21 dias;
- Descrever o perfil da morbidade na população antes do tratamento através da avaliação laboratorial, determinando hematócrito, hemoglobina, leucócitos, plaquetas, fosfatase alcalina, bilirrubina total e fracionada;
- Descrever o perfil da morbidade antes do tratamento nos adolescentes através da avaliação clínica empregando ultrassonografia;
- Avaliar o impacto do tratamento na morbidade da doença através da avaliação clínica considerando os aspectos ultrassonográficos abdominais antes e depois (seis e 12 meses) do tratamento.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Caracterização da área de estudo

A localidade Nova Tiúma (07°59'30" S e 35°03'00" O) está situada no município de São Lourenço da Mata (SLM), zona canavieira de Pernambuco, na região de floresta tropical úmida, distando aproximadamente 20 km de Recife. São Lourenço da Mata. Ela abrange uma área de 262,157 km² com cerca de 102.895 habitantes, segundo o Censo 2010 (IBGE,2010). A principal fonte de água é o Rio Capibaribe, que atravessa toda região (Mapa 2). A população vive em precárias condições de moradia e saneamento, com histórico de contato com focos de transmissão da esquistossomose (Fotos 1 e 2), utilizando as coleções hídricas para tarefas domésticas, lazer e pesca.

Essa localidade foi selecionada por estar localizada em uma região com prevalência por *S. mansoni* relativamente elevada, apesar já ter sido alvo de vários ciclos de tratamento (Favre *et al.* 2001). Em 2006, um inquérito parasitológico preliminar, incluindo apenas adolescentes (10-19 anos), foi realizado pela equipe do LECEG/IOC nesta localidade e a positividade registrada para *S. mansoni* foi de 48%. Além disso, um levantamento malacológico realizado na mesma época nas coleções hídricas locais identificou a presença de *Biomphalaria straminea* infectada por *S. mansoni*, confirmando a ocorrência de transmissão ativa da doença na área de estudo (Galvão *et al.* 2008).



Mapa 2: Parte da Região Metropolitana de Recife (quadrante menor) mostrando a localização de Nova Tiúma no município de São Lourenço da Mata. Em destaque, no quadrante maior, a área que compreende Nova Tiúma. (Fonte: Google Maps, 2008)



Foto1: Condições precárias de saneamento em Nova Tiúma.



Foto 2: Contato da população com focos de infecção por *S. mansoni*.

3.2. Desenho do estudo

O estudo é um ensaio clínico duplo-cego, randomizado, realizado no período de março de 2006 a março de 2008, utilizando a dosagem de praziquantel 40 mg/kg como controle em comparação com a de 60 mg/kg.

3.3. Cálculo da amostra

O tamanho da amostra foi calculado com a utilização do Software Package EPI-Info (www.cdc.gov/EpilInfo/) para 80% de chance de detectar uma diferença entre duas proporções dadas com nível de significância de 0.05 (bicaudal). Para este cálculo, a eficácia esperada no que se refere à taxa de cura foi considerada como 60% para a dose de 40 mg/kg e 80% para dose 60 mg/kg. Portanto, 91 observações por grupo seriam necessárias em cada amostra, totalizando 182 indivíduos.

3.4. Etapas do Ensaio Clínico

Esse ensaio incluiu as etapas de Triagem, Recrutamento e Acompanhamento (Figura 2). As etapas de Triagem e Acompanhamento foram realizadas na comunidade de Nova Tiúma, enquanto que as atividades do Recrutamento foram desenvolvidas no ambulatório do Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães da Fiocruz, em Recife. Todos os dados parasitológicos, laboratoriais, ultrassonográficos e antropométricos de cada indivíduo foram registrados no Formulário de Caso Clínico (Anexo B).

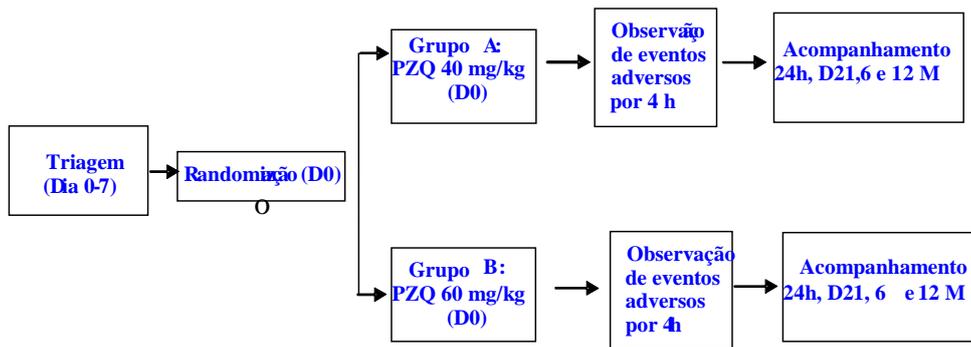


Figura 2: Fluxograma da dinâmica das etapas do Ensaio Clínico.

3.4.1. Triagem

Um inquérito parasitológico foi realizado em 218 residentes entre 10 e 19 anos a fim de detectar indivíduos com mais de 100 ovos de *S. mansoni* por grama de fezes (opg). Os indivíduos que preencheram este requisito (opg > 100) foram entrevistados em suas casas para a avaliação dos critérios de inclusão e exclusão na pesquisa.

Os seguintes casos foram excluídos do estudo: grávidas ou lactantes; doença aguda ou crônica grave, incluindo a esquistossomose hepatoesplênica; uso do praziquantel nos últimos 30 dias; hipersensibilidade detectada associada ao praziquantel; uso corrente de antibióticos e corticosteróides.

Os indivíduos que atenderam aos critérios de inclusão e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para esta etapa (Anexos C e D) receberam potes identificados com seu nome, número da amostra, número da casa e do quarteirão.

Para o diagnóstico parasitológico as amostras recolhidas no dia seguinte à entrega dos potes foram armazenadas em caixas de isopor e levadas para o Serviço de Referência em Esquistossomose (SRE) do CPqAM/Fiocruz, onde foram processadas para o exame pelo método Kato-Katz (Katz *et al*, 1972), produzidos pelo Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos/Fiocruz). Cada indivíduo forneceu

duas amostras de fezes (com intervalo de até cinco dias) e duas lâminas foram preparadas a partir de cada amostra, totalizando quatro lâminas. Para estimativa da carga parasitária (opg) de cada indivíduo, o resultado da leitura de cada lâmina foi multiplicado por 24 e a soma destes ovos nas quatro lâminas foi dividida por quatro.

Ao término dessa etapa, todos os indivíduos positivos para *S. mansoni* que não atenderam ao critério de inclusão, tinham opg<100 e os demais que por qualquer motivo foram excluídos do estudo receberam o tratamento recomendado pelo Ministério da Saúde (50mg/kg ou 60 mg/kg).

3.4.2 Recrutamento

No dia do recrutamento (Dia 0), um médico realizou o exame clínico nos sujeitos selecionados e estes foram entrevistados para nova avaliação dos critérios de inclusão/exclusão.

As adolescentes que já apresentaram menarca foram convidadas a fornecer uma amostra de urina para detecção de gonadotrofina coriônica humana (GCH), através de teste de gravidez (Confirm®, Alamar Tecno Científica LTDA).

Os que assinaram o TCLE para esta etapa (Anexos E e F) participaram da avaliação ultrassonográfica abdominal, da avaliação laboratorial e da avaliação antropométrica.

3.4.2.1. Avaliação ultrassonográfica abdominal

Todas as ultrassonografias foram realizadas pelo mesmo médico, utilizando equipamento portátil ALOKA® SSD-500, com transdutor convexo de 3,5 MHz, de acordo o protocolo da OMS (Niamey, 1996).

A fibrose periportal foi avaliada obedecendo a classificação qualitativa em padrões de imagem de A a F seguindo o mesmo protocolo. Os padrões de imagem foram definidos da seguinte maneira: (i) padrão A, normal, (ii) padrão B, apresentando focos difusos e pequenos na periferia do parênquima, com aspecto de céu estrelado, (iii) padrão C, mostrando anéis que correspondem à fibrose periférica e (iv) padrão D, aparentando fibrose central e na bifurcação da veia porta.

A esplenomegalia foi definida como a presença do baço com diâmetro longitudinal maior que o diâmetro do rim esquerdo. Para os adolescentes com idade abaixo de 14 anos foi utilizada a fórmula $6 + 1/3$ da idade, na medição do diâmetro do baço. Para os que estavam entre 14 e 19 anos, a esplenomegalia foi considerada quando o diâmetro do baço estava acima de 12 cm (Dittrich *et al.*, 1983, Share & Telle, 1991).

A hepatomegalia foi definida quando o fígado apresentava-se aumentado 3 cm abaixo do rebordo costal.

3.4.2.2. Avaliação Laboratorial

Uma alíquota de 10 ml de cada indivíduo foi colhida por punção venosa, por técnicos de laboratório do Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães. As amostras foram armazenadas em caixas de isopor até serem processadas.

A caracterização hematológica obtida pelo hemograma e a contagem de plaquetas foi realizada pelo analisador hematológico Act Coulter. A anemia foi detectada quando o valor da hemoglobina estava abaixo de 11 g/dl (WHO, 1999). A eosinofilia foi detectada quando o valor de eosinófilos não estava entre 50 e 300 /mm³ (10 a 13 anos) e quando ultrapassava 770/mm³ (14 a 19 anos).

Os testes de função hepática foram feitos pelas dosagens de aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), bilirrubina total (BT), bilirrubina direta (BD), bilirrubina indireta (BI) e

fosfatase alcalina (FA), de acordo com IFCC (International Federation of Clinical Chemistry).

As dosagens de aminotransferases foram realizadas pelo método cinético, com os valores normais para AST até 0 a 42 μ /l e ALT de 0 a 41 μ /l. Para as dosagens de bilirrubinas foi empregado o método colorimétrico, sendo considerados como valores normais para a bilirrubina total de 1,2 mg/dl, para bilirrubina direta de 0,4 mg/dl e para bilirrubina indireta, de 0,8 mg/dl. A determinação dos níveis séricos de FA foi realizada pelo método IFCC-SEQC, com os seguintes valores de referência: adolescentes < 13: 151 a 400 U/L, adolescentes > 13: 151 a 730 U/L),(Tietz & Saunders, 1995).

3.4.2.3. Tratamento

Após passar pelas etapas descritas acima, cada paciente era encaminhado para uma sala reservada onde o tratamento foi administrado por uma enfermeira. Os sujeitos foram aleatoriamente designados para o Grupo A (dose oral única de 40 mg/kg) ou Grupo B (dose oral única 60 mg/kg). A OMS forneceu comprimidos de praziquantel (Distocide®, Shin Poong Pharm. Co., LTDA) com três ranhuras, que podiam ser divididos em quatro segmentos de 150 mg cada. A quantidade do medicamento a ser administrado foi ajustada ao peso corporal do paciente pela quebra dos segmentos do comprimido. A Tabela 1 foi utilizada como referência para o número de comprimidos a serem dados de acordo com o regime de tratamento e o peso corporal do paciente. Envelopes selados e numerados contendo o regime de tratamento para cada paciente a ser recrutado foram fornecidos pelo TDR. A cada paciente foi atribuído um número único no estudo (ID).

Tabela 1. Número de comprimidos de praziquantel dados aos pacientes sob o regime de 40mg/kg e 60mg/kg. Nesta tabela, 13-15 kg significa 13.1 kg to 15.9 kg. O mesmo se aplica para as outras faixas de peso.

Regime 40 mg/kg		Regime 60 mg/kg	
Peso (kg)	Número de comprimido	Peso (kg)	Número de comprimido
13-15	1	10	1
16-18	1 ¼	10 - 12.5	1 ¼
19 - 22	1 ½	12.6 – 15	1 ½
23 - 25	1 ¾	15 - 17.5	1 ¾
26 - 29	2	17.6 – 20	2
30 - 33	2 ¼	20 - 22.5	2 ¼
34 - 37	2 ½	22.6 – 25	2 ½
38 - 40	2 ¾	25 - 27.5	2 ¾
41 - 44	3	27.6 – 30	3
45 - 48	3 ¼	30 - 32.5	3 ¼
49 - 52	3 ½	32.6 – 35	3 ½
53 - 55	3 ¾	35 - 37.5	3 ¾
56 - 59	4	37.6 – 40	4
60 - 63	4 ¼	40 - 42.5	4 ¼
64 - 66	4 ½	42.6 – 45	4 ½
67 - 70	4 ¾	45 - 47.5	4 ¾
71 - 75	5	47.6 – 50	5
		50 - 52.5	5 ¼
		52.6 – 55	5 ½
		55 - 57.5	5 ¾
		57.6 – 60	6

3.4.3. Acompanhamento

Após o tratamento, os sujeitos foram acompanhados para avaliação dos eventos adversos e posteriormente para avaliação dos indicadores de infecção, mediante a realização exames de fezes. Esta etapa foi realizada 4h, 24h, 21 dias (D21), seis (D180) e 12 (D360) meses depois do tratamento.

Após o tratamento, durante quatro horas, os sujeitos foram avaliados pelo médico quanto ao aparecimento dos seguintes eventos adversos relacionados ao PZQ: dor abdominal, náusea, vômito, diarreia, anorexia, febre, dor de cabeça, tonteira, reação alérgica com edema, erupções cutâneas, urticária, (Guisse *et al.*, 1997). A severidade de cada evento adverso foi determinada em uma escala de 4 graus (Anexo B, Apêndice A): leve, moderado (sem necessidade de tratamento), moderado (com necessidade de tratamento e severo (requer hospitalização para tratamento).

Quanto à seriedade, cada evento era classificado como não sério ou sério (resulta em morte, oferece risco de vida, requer hospitalização ou prolongamento de hospitalização, resulta em incapacidade/incapacidade, persistente ou significativa).

Para avaliação da casualidade, os eventos foram categorizados como: não relacionado (relacionado ao estado clínico do paciente, intervenção terapêutica ou terapia concomitante), improvável (não segue um padrão de resposta conhecido ao resultado do experimento), possível (segue uma sequência temporal razoável a partir da administração do produto, **mas** pode ter sido produzido por outros fatores), provável (segue uma sequência temporal razoável a partir da administração do produto, e pode ter sido produzido por outros fatores), muito provável (segue uma sequência temporal razoável a partir da administração do produto, e pode ter sido produzido por outros fatores e ocorre imediatamente após a administração do produto ou melhora com a interrupção do produto) ou como dados insuficientes para avaliação

(Anexo B, Apêndice B). Se o sujeito apresentasse vômito em até 30 minutos após o tratamento, a ocorrência era registrada como Evento Adverso e o participante recebia outra dose do mesmo tratamento designado. A enfermeira responsável pelo tratamento registrava o fornecimento da segunda dose.

Nas visitas de acompanhamento 24h e 21 dias após o tratamento (D21), os sujeitos foram novamente avaliados quanto ao aparecimento e/ou persistência de algum evento adverso. Além disso, no D21, quando foi avaliada a eficácia do praziquantel (cura e redução da carga parasitária) os sujeitos foram examinados pelo método Kato-Katz (duas amostras de fezes com cinco dias de intervalo, duas lâminas cada).

Os pacientes diagnosticados para outros helmintos foram tratados com 100 mg de mebendazol (Intention to treat), duas vezes ao dia durante três dias consecutivos, fornecido após a visita no D21.

As visitas de acompanhamento aos seis e 12 meses pós-tratamento tiveram por objetivo avaliar a morbidade quanto à intensidade da infecção e à presença de fibrose periportal e estimar as taxas de repositivação.

3.5. Análise Estatística

Os dados foram armazenados no programa EPI info e analisados no SYSTAT 10.0. Foram estabelecidas medidas para estatística descritiva de frequência (para as variáveis qualitativas) e média e desvio padrão (para as variáveis quantitativas). As possíveis associações entre a variável dependente (receber o tratamento com 40 ou 60 mg/kg) e o aparecimento dos eventos adversos, bem como a análise através do cruzamento da variável dependente (apresentar fibrose periportal) com as independentes (sexo, idade) por meio de tabelas de contingência, foram analisadas pelo teste qui-quadrado. A força das associações foi avaliada pelo cálculo da Odds Ratio.

A análise de regressão logística avaliou as associações entre os dados resultantes das avaliações ultrassonográficas com aqueles dos levantamentos parasitológicos.

3.6. Aspectos Éticos

O estudo seguiu as Diretrizes e Normas Reguladoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos (Resolução 196/1996 do Conselho Nacional de Saúde). O estudo foi registrado no CAEE (0736.0.095.000-05) e aprovado pelo Comitê de Ética do Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães (CEP/CPQAM): 039/05 (Anexo G) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da OMS (Anexo H). Os possíveis participantes do estudo foram informados oralmente sobre os objetivos da pesquisa, procedimentos, riscos, prováveis desconfortos, benefícios, duração e sua liberdade de abandonar o estudo a qualquer momento. Foram utilizados dois termos de consentimento: um para a triagem e outro para o recrutamento (Anexos C, D, E e F). Os menores de 18 anos permaneceram com seus responsáveis durante a leitura e assinatura do termo.

O ensaio clínico foi registrado no Clinical Trials sob o número NCT00403611 (www.clinicaltrials.gov).

4. RESULTADOS

4.1. Descrição dos aspectos parasitológicos, hematológicos e ultrassonográficos nos 196 adolescentes recrutados para o ensaio clínico, antes do tratamento com PZQ.

O inquérito coprológico preliminar em Nova Tiúma contou com a participação de 636 adolescentes de 10 a 19 anos e destes, 309 (48%) estavam positivos para *S. mansoni*.

Após esse inquérito, 220 indivíduos participaram da fase de triagem. Destes, 196 apresentaram opg \geq 100 e foram recrutados para o ensaio clínico, sendo 88 (44,9%) do sexo feminino e 108 (55,1%) do sexo masculino.

Desses 196 recrutados, 98 foram designados aleatoriamente para cada grupo de tratamento (A= 40 mg/kg ou B= 60 mg/kg). Foi excluído um indivíduo do grupo A, segundo critério de exclusão gravidez.

Os grupos de tratamento não diferiram significativamente quanto ao gênero (40mg/kg: 56,1%: homens e 43,9% mulher; 60mg/kg: 54,1% homens e 45,9% mulher, $p= 0,886$), média de idade (40mg/kg:15,2; 60mg/kg:15,0, $p=0,572$) e a intensidade de infecção, expressa em média de ovos por grama de fezes (40mg/kg: 309,7; 60mg/kg: 319,9, $p>0,05$).

4.1.1. Aspectos parasitológicos antes do tratamento com PZQ

Entre os 196 recrutados, 129 (65,8%) apresentavam intensidade de infecção moderada (opg entre 100 e 399) e 67 (34,1%) apresentavam infecção severa (opg $>$ 400) por *S. mansoni*, já que o protocolo exigia que os participantes tivessem opg \geq 100 opg.

Além da infecção por *S. mansoni*, os adolescentes apresentavam infecção por geohelmintos. A prevalência cumulativa (proporção de infectados com pelo menos uma espécie de geohelminto) foi de 61,2%, o que de acordo com a OMS (WHO, 2002), classifica a localidade como de alta prevalência (≥ 50) para geohelmintoses. A prevalência de infectados com um, dois ou três geohelmintos foi 35,2%, 18,9% e 7,1%, respectivamente.

Antes do tratamento a prevalência dos geohelmintos nos adolescentes recrutados para a pesquisa era de 26,6% para *Ascaris lumbricoides*, 40,3% para *Trichuris trichiura* e 27,8% para ancilostomídeos.

A Tabela 2 mostra os dados relativos à prevalência de infecção por ancilostomídeos (ANC), *A. lumbricoides* (AL) e *T. trichiura* (TT), quanto ao sexo e faixa etária, nos 196 recrutados para o ensaio clínico antes do tratamento com mebendazol. Quanto ao gênero, para todas as espécies de geohelmintos a infecção foi maior no sexo masculino, porém só houve diferença significativa na infecção por ancilostomídeos (masculino: 38,9%; feminino: 13,6%). Quanto à faixa etária, a prevalência de cada geohelminto foi maior no grupo de 10-14 anos do que no de 15-19 anos, porém só houve diferença significativa entre os dois grupos etários na prevalência por *A. lumbricoides* (10-14 anos: 36,6% e 15-19 anos: 13%).

A associação entre os geohelmintos foi significativa ($p < 0,05$) entre AL e TT (dos 52 indivíduos positivos para AL, 29 estavam infectados com TT) e entre ANC e TT (dos 79 indivíduos positivos para TT, 31 estavam infectados com ANC). Não houve associação significativa ($p > 0,05$) entre AL e ANC.

Tabela 2: Prevalência de infecção por ancilostomídeos (ANC), *A. lumbricoides* (AL) e *T. trichiura* (TT), quanto ao sexo e faixa etária, nos 196 recrutados para o ensaio clínico, antes do tratamento com mebendazol.

	ANC	AL	TT
	(%)	(%)	(%)
Sexo			
Fem	13,6	22,7	35,2
Mas	38,9	29,6	44,4
P	<0,05*	>0,05^{NS}	>0,05^{NS}
Idade			
10-14	31,2	37,7	46,8
15-19	25,2	19,3	36,1
P	>0,05^{NS}	<0,05*	>0,05^{NS}
*significativo; NS, não significativo.			

*significativo; NS, não significativo.

A Tabela 3 apresenta o número de casos de monoinfecção por *S. mansoni* e de coinfeções por este helminto e geohelmintos nos 196 recrutados para o ensaio clínico, antes do tratamento. No total, 120 adolescentes apresentavam coinfeção, sendo a maioria deles apresentavam biinfecção. Neste caso, a combinação mais prevalente foi a de *S. mansoni* e ASC, atingindo 27,5% dos adolescentes. Quanto a triinfecção, a combinação mais prevalente (14,1%) foi a de *S. mansoni*, ANC e TT.

Quanto à média de ovos de *S. mansoni*, ela foi maior (420,7) nos indivíduos coinfectados com *T. trichiura*. Os indivíduos monoinfectados apresentaram a menor média de opg (279,2), seguidos dos poliinfectados (290,4).

Tabela 3: Prevalência de monoinfecção por *S.mansoni* e co-infecções com geohelmintos e as respectivas médias de opg de *S.mansoni*, nos 196 recrutados para o ensaio clínico.

Tipo de infecção	Prevalência		Média de OPG
	N	%	
Monoinfecção (Sch)	76	38,8	279,2
Coinfecção	120	61,2	
Sch+Anc	18	15	405,5
Sch+Asc	33	27,5	325,8
Sch+Tri	18	15	420,7
Total Bi-infecção	69	57,5	
Sch+Anc+Tri	17	14,1	353,1
Sch+Asc+Tri	15	12,5	263
Sch+Anc+Asc	5	4,2	316,2
Total Tri infecção	37	30,8	
Sch+Anc+Tri+Asc	14	11,7	290,4
Total Poliinfecção	14	11,7	290,4

4.1.2. Aspectos hematológicos antes do tratamento com PZQ:

Dos 196 adolescentes recrutados, 193 participaram do exame de sangue. Estes adolescentes foram avaliados quanto a anemia, eosinofilia e disfunção hepática. Os valores obtidos no hemograma e nas dosagens bioquímicas estão nas Tabelas 4 e 5.

A anemia esteve presente em 11 adolescentes (5,7%) e desses, nove apresentavam intensidade de infecção moderada (média de opg =238) e 2, infecção severa (média de opg=1.377). A média de idade e de opg não variou entre anêmicos (16.3 anos; 307.6) e não anêmicos (15.0 anos; 314.7).

Dos 182 indivíduos não anêmicos, 108 estavam coinfectados com geohelmintos e 74 estavam mono infectados por *S. mansoni*.

Dos 103 (53,4%) adolescentes que apresentaram eosinofilia, 65 tinham infecção moderada e 38, infecção severa. Daquele total, 28 estavam mono infectados com *S. mansoni* e 75 estavam coinfectados com geohelmintos.

A bioquímica hepática não revelou alterações importantes. A maior parte dos indivíduos apresentaram níveis de Fosfatase alcalina (FA), Aspartato transferase (AST), Alanina transferase (ALT) e Bilirrubina total (BilTot), direta (BilDir) e indireta (BilInd) dentro da faixa de normalidade.

A Tabela 4 mostra o resultado do hemograma dos 193 adolescentes que realizaram exame de sangue no recrutamento. O teste não paramétrico Mann Whitney não detectou diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos de tratamento (40 e 60 mg/kg de PZQ) quanto aos valores de hemoglobina ($p=0,164$), hematócrito ($p=0,456$), hemácias ($p=0,630$), leucócitos ($p=0,710$), eosinófilos ($p=0,228$), fosfatase alcalina ($p=0,821$), AST ($P=0,931$), ALT ($P=0,500$).

Tabela 4: Resultados do hemograma quanto aos valores séricos de hemoglobina, hematócrito, hemácias, leucócitos, plaquetas e eosinófilos, em 193 adolescentes portadores da esquistossomose mansoni, em Nova Tiúma, PE.

Resultados do Hemograma						
Variáveis	Status		Limites		Média	dp
	normal (%)	anormal (%)	máximo	mínimo		
Hemoglobina	182 (94,3)	11 (5,7)	17,60	11,10	13,30	1,06
Hematócrito	178 (92,3)	15 (7,7)	47,70	34,10	40,40	2,95
Hemácias	182 (94,3)	11 (5,7)	6,20	3,60	4,80	4,44
Eosinófilos	90 (46,6)	103 (53,4)	770,00	58,00	339,10	200,10
Leucócitos	173 (89,7)	20 (10,3)	10.900,00	4.500,00	7.692,40	1.479,10
Plaquetas	196 (100)	0 (0)	409,00	155,00	256,10	50,26

Tabela 5: Resultados dos indicadores hepáticos fosfatase alcalina (FA), aspartato aminotransferase (AST), alanina transferase (ALT), bilirrubina total (BT), bilirrubina direta (BD) e bilirrubina indireta (BI), em 189 adolescentes portadores da esquistossomose mansoni em Nova Tiúma, PE.

Resultados dos exames laboratoriais						
Variáveis	Status		Limites		Média	dp
	normal (%)	anormal (%)	máximo	mínimo		
FA	161 (84,7)	28 (14,3)	540	45	216,8	15,2
AST	178 (94,2)	11 (5,8)	47	11	26,37	8,86
ALT	185 (97,4)	4 (2,6)	40	6	19,30	6,61
BT	188 (99,5)	1 (0,5)	1,1	0,1	0,396	0,19
BD	187 (98,7)	2 (1,1)	0,4	0,03	0,12	0,05
BI	188 (99,5)	1 (0,5)	0,7	0,01	0,27	0,14

4.1.3 Aspectos ultrassonográficos antes do tratamento:

A participação dos indivíduos recrutados para o ensaio clínico, em cada exame ultrassonográfico, foi de 99,4% (D0), 90,3% (6M) e 87,2% (12M).

Antes do tratamento, a prevalência do padrão A (normal) era 45,6%, presente em 89 indivíduos, enquanto que a do padrão B (fibrose inicial) e C (fibrose periférica) eram respectivamente, 24,6% e 28%, presentes em 48 e 55 adolescentes. O padrão D (fibrose central) apareceu em três (1,6%) indivíduos, maiores de 17 anos (média de idade de 17,3 anos).

4.2. Prevalência de eventos adversos, por grupo de tratamento, quatro, 24 horas e 21 dias depois do tratamento com PZQ

Na visita de 24 horas após o tratamento, compareceram 97 indivíduos do grupo A (40mg/kg) e 95 do grupo B (60 mg/kg). Na visita do dia 21, compareceram 97 indivíduos do grupo 40mg/kg e 94 no grupo 60mg/kg.

A gravidade dos sintomas foi categorizada como leve, moderada, severa. As Tabelas 6, 7 e 8 mostram os resultados dos eventos adversos nos três momentos de acompanhamento.

No total de 138 indivíduos relataram a ocorrência de pelo menos um evento adverso 4h após o tratamento com PZQ. O evento adverso mais prevalente neste momento de acompanhamento foi dor abdominal, para os dois grupos. Apenas vômito e tonteira foram significativamente diferentes entre os grupos, sendo menos prevalentes no Grupo A.

Quanto ao grau de severidade dos eventos adversos observados 4 horas após o tratamento (Tabela 6), não houve relatos de intensidade grave no grupo de 40mg/kg enquanto que no grupo de 60mg/kg foi relatado vômito (7% (n=1)) e tonteira (4% (n=1)). A intensidade

moderada foi observada nas dosagens de 40 mg/Kg e 60 mg/kg, respectivamente, para dor abdominal (64% (n=29)) e (66% (n=32)) e náusea (42% (n=6)) e (41% (n=10)).

Na visita de 24h após o tratamento, 105 indivíduos relataram qualquer evento adverso (Tabela 7). O vômito foi o evento menos prevalente no Grupo A. A severidade leve foi observada nas doses de 40 mg/Kg e 60 mg/kg, respectivamente, para dor de cabeça (95% (n=19)) e (73% (n=19)), tonteira (93% (n=14)) e (86% (n=13)) e náusea (66% (n=12)) e (85% (n=17)). A intensidade moderada foi observada para dor abdominal (33% (n=6)) e (15% (n=3)) e vômito (33% (n=1)) e (30% (n=4)), respectivamente.

Na visita de 21 dias depois do tratamento (Tabela 8), 73 indivíduos ainda relataram algum evento adverso, todos de severidade leve, no entanto, não houve diferença significativa entre as doses.

Os dados acima mostraram que não houve diferença significativa entre os grupos quanto à ocorrência de dor abdominal, náusea, dor de cabeça, diarreia, anorexia, febre ou alergia após 4h, 24 horas e 21 dias da administração de PZQ.

A relação entre os sintomas e a administração do tratamento foi categorizada como não relatado, não provável, possível, provável e mais provável. As Tabelas 9, 10 e 11 mostram os resultados dos eventos adversos relacionados ou não a droga, de acordo com o grupo de tratamento, 4h, 24 h e 21 dias depois do tratamento com PZQ.

Depois de 4h do tratamento (Tabela 9), o evento adverso observado no grupo de 40mg/kg como mais provável com relação ao PZQ foi dor abdominal, que ocorreu em 73,4% dos casos. Os eventos mais provável e provável, relacionados ao tratamento no grupo de 60mg/kg, foram observados para dor abdominal (73% e 20%), náusea (45% e 25%) e tonteira (44% e 36%).

Depois de 24h de tratamento (Tabela 10), no grupo de 40mg/kg, os eventos adversos mais prováveis e prováveis relacionados ao

tratamento foram dor abdominal (22% e 66%), náusea (28% e 50%) e vômito (66% e 33%). No grupo de 60mg/kg, os eventos relacionados ao tratamento, como prováveis e possíveis foram, dor abdominal (45% e 40%), vômito (83% e 16%) e dor de cabeça (30% e 30%).

Aos 21 dias depois (Tabela 11), no grupo de 40mg/kg, apenas um relato de anorexia e um de dor de cabeça foram observados como possíveis em relação ao tratamento. No grupo de 60mg/kg foram observados mais sintomas como possíveis em relação ao tratamento (dor abdominal, anorexia, tonteira, vômito, náusea). Nesse grupo, houve um relato de tonteira, como provável evento em relação à droga.

Tabela 6: Prevalência e graus de severidade dos eventos adversos de acordo com o grupo de tratamento, 4 horas depois da administração do PZQ.

Eventos Adversos	Grupo de tratamento								
	40 mg/kg (n=97)			60 mg/kg (n=98)					p
	Total N (%)	Grau de severidade		Total N (%)	Grau de severidade				
	Leve	Moderada		Leve	Moderada	Severa			
Dor abdominal	45 (46,4)	16 (35,6)	29 (64,4)	48 (49,0)	16 (33,3)	32 (66,7)	0	0,827	
Náusea	14 (14,4)	8 (57,1)	6 (42,8)	24 (24,5)	14 (58,3)	10 (41,7)	0	0,111	
Vômito	3 (3,1)	2 (66,7)	1 (33,3)	13 (13,3)	7 (53,8)	5 (38,4)	1 (7,7)	0,02	
Diarréia	10 (10,3)	8 (80,0)	2 (20,0)	2 (2,0)	2 (100,0)	0	0	0,035	
Anorexia	0	-	-	1 (1,0)	0	1 (100,0)	0	-	
Febre	0	-	-	0	-	-	-	-	
Dor de Cabeça	11 (11,3)	2 (18,2)	9 (81,8)	15 (15,3)	7 (46,7)	8 (53,3)	0	0,546	
Tonteira	6 (6,2)	6 (100,0)	0	25 (25,5)	19 (76,0)	5 (20,0)	1 (4,0)	<0,001	
Reação Alérgica	0	-	-	0	-	-	-	-	
Qualquer evento adverso	62 (63,9)			76 (77,6)				0,053	

Tabela 7: Prevalência e graus de severidade dos eventos adversos de acordo com o grupo de tratamento, 24 horas depois da administração do PZQ.

Eventos Adversos	Grupo de tratamento							
	40 mg/kg (n=97)				60 mg/kg (n=95)			
	Total N (%)	Grau de severidade			Total N (%)	Grau de severidade		p
	Leve	Moderada	Severa		Leve	Moderada		
Dor abdominal	18 (18,6)	12 (66,7)	6 (33,3)	0	20 (21,1)	17 (85,0)	3 (15,0)	0,8
Náusea	14 (14,4)	11 (78,6)	3 (21,4)	0	13 (13,7)	9 (69,2)	4 (30,8)	1
Vômito	3 (3,1)	2 (66,7)	1 (33,3)	0	12 (12,6)	7 (58,3)	5 (41,7)	0,028
Diarréia	7 (7,2)	4 (57,1)	2 (28,6)	1 (14,3)	4 (4,2)	4 (100,0)	0	0,558
Anorexia	8 (8,2)	4 (50,0)	3 (37,5)	1 (12,5)	8 (8,4)	2 (25,0)	6 (75,0)	1
Febre	1 (1,0)	1 (100,0)	0	0	5 (5,3)	5 (100,0)	0	0,116
Dor de Cabeça	20 (20,6)	19 (95,0)	1 (5,0)	0	26 (27,4)	19 (73,1)	7 (26,9)	0,354
Tonteira	15 (15,5)	14 (93,3)	1 (6,7)	0	15 (15,8)	13 (86,7)	2 (13,3)	1
Reação Alérgica	4 (4,1)	2 (50,0)	2 (50,0)	0	3 (3,2)	2 (66,7)	1 (33,3)	1
Qualquer evento adverso	53 (54,6)				52 (54,7)			1

Tabela 8: Prevalência e graus de severidade dos eventos adversos de acordo com o grupo de tratamento, 21 dias depois da administração do PZQ.

Eventos Adversos	Grupo de tratamento							
	40 mg/kg (n=97)				60 mg/kg (n=94)			
	Total N (%)	Grau de severidade			Total N (%)	Grau de severidade		
	Leve	Moderada	Severa		Leve	Moderada		
Dor abdominal	11 (11,3)	11 (100,0)	0	0	9 (9,6)	7 (77,8)	2 (22,2)	0,871
Náusea	4 (4,1)	4 (100,0)	0	0	6 (6,4)	5 (83,3)	1 (16,7)	0,707
Vômito	4 (4,1)	3 (75,0)	1 (25,0)	0	2 (2,1)	0	2 (100,0)	0,707
Diarréia	5 (5,2)	3 (60,0)	2 (40,0)	0	4 (4,3)	3 (75,0)	1 (25,0)	1
Anorexia	10 (10,3)	1 (10,0)	9 (90,0)	0	14 (14,9)	5 (35,7)	9 (64,3)	0,461
Febre	3 (3,1)	1 (33,3)	2 (66,7)	0	5 (5,3)	4 (80,0)	1 (20,0)	0,684
Dor de Cabeça	21 (21,6)	11(52,4)	10 (47,6)	0	19 (20,2)	8 (42,1)	11 (57,9)	0,947
Tonteira	12 (12,4)	11 (91,7)	1 (8,3)	0	9 (9,6)	9 (100,0)	0	0,699
Reação Alérgica	5 (5,2)	0	4 (80,0)	1 (20,0)	1 (1,1)	1 (100,0)	0	0,212
Qualquer evento adverso	40 (41,2)				33 (35,1)			0,47

Tabela 9: Prevalência dos eventos adversos relacionados ou não com a droga de acordo com o grupo de tratamento, 4 h depois da administração do PZQ.

Eventos Adversos	Grupo de tratamento									
	40 mg/kg (n=97)					60 mg/kg (n=98)				
	N (%)					N (%)				
	Não relatado	Não provável	Possível	Provável	Mais Provável	Não relatado	Não provável	Possível	Provável	Mais Provável
Dor abdominal	-	-	-	-	33 (73,4)	-	-	-	10 (20,8)	35 (73,0)
Náusea	-	-	3 (21,4)	2 (14,3)	9 (64,3)	-	-	7 (29,2)	6 (25,0)	11 (45,8)
Vômito	-	-	1 (33,3)	-	2 (66,7)	-	-	6 (46,1)	3 (23,1)	4 (30,8)
Diarréia	-	-	-	5 (50,0)	5 (50,0)	-	-	1 (50,0)	-	1 (50,0)
Anorexia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (100,0)
Febre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dor de Cabeça	-	-	3 (27,3)	2 (18,1)	3 (27,3)	-	2 (13,3)	8 (53,3)	4 (26,7)	1 (6,7)
Tonteira	-	-	-	2 (33,3)	3 (66,7)	-	1 (4,0)	4 (16,0)	11 (44,0)	9 (36,0)
Reação Alérgica	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Outros	-	-	-	3 (75,0)	1 (25,0)	-	1 (11,1)	2 (22,3)	3 (33,3)	3 (3,33)

Tabela 10: Prevalência dos eventos adversos relacionados ou não com a droga de acordo com o grupo de tratamento, 24 h depois da administração do PZQ.

Eventos Adversos	Grupo de tratamento									
	40 mg/kg (n=97)					60 mg/kg (n=95)				
	N (%)					N (%)				
	Não relatado	Não provável	Possível	Provável	Mais Provável	Não relatado	Não provável	Possível	Provável	Mais Provável
Dor abdominal	-	1 (5,5)	1 (5,5)	12 (66,7)	49 (22,2)	-	-	8 (40,0)	9 (45,0)	3 (15,0)
Náusea	-	-	3 (21,4)	7 (50,0)	4 (28,6)	-	1 (7,7)	5 (38,5)	5 (38,5)	2 (15,3)
Vômito	-	-	-	1 (33,3)	2 (66,7)	-	-	2 (16,7)	10 (83,3)	-
Diarréia	-	-	2 (28,5)	5 (71,5)	-	-	-	3 (75,0)	1 (25,0)	-
Anorexia	1 (12,5)	-	4 (50,0)	3 (37,5)	-	-	1 (12,5)	4 (50,0)	3 (37,5)	-
Febre	-	1 (100,0)	-	-	-	-	1 (20,0)	3 (60,0)	-	1 (20,0)
Dor de Cabeça	1 (5,0)	7 (35,0)	3 (15,0)	7 (35,0)	2 (10,0)	-	9 (34,6)	8 (30,8)	8 (30,8)	1 (3,8)
Tonteira	-	3 (20,0)	5 (33,3)	6 (40,0)	1 (6,7)	-	1 (6,7)	7 (46,6)	6 (40,0)	1 (6,7)
Reação Alérgica	-	-	-	4 (100,0)	-	-	-	-	2 (66,7)	1 (33,3)
Outros	1 (11,1)	1 (11,1)	4 (44,4)	2 (22,2)	1 (11,1)	-	5 (29,4)	8 (47,0)	2 (11,8)	2 (11,8)

Tabela 11: Prevalência dos eventos adversos relacionados ou não com a droga de acordo com o grupo de tratamento, 21 dias depois da administração do PZQ.

Eventos Adversos	Grupo de tratamento									
	40 mg/kg (n=97)					60 mg/kg (n=95)				
	N (%)					N (%)				
	Não relatado	Não provável	Possível	Provável	Mais Provável	Não relatado	Não provável	Possível	Provável	Mais Provável
Dor abdominal	2 (18,2)	9 (81,8)	-	-	-	1 (11,1)	5 (55,6)	3 (33,3)	-	-
Náusea	1 (25,0)	3 (75,0)	-	-	-	-	4 (66,7)	2 (33,3)	-	-
Vômito	2 (50,0)	2 (50,0)	-	-	-	1 (50,0)	-	1 (50,0)	-	-
Diarréia	2 (40,0)	3 (60,0)	-	-	-	-	1 (25,0)	3 (75,0)	-	-
Anorexia	-	9 (90,0)	1 (10,0)	-	-	1 (7,1)	9 (64,3)	4 (28,6)	-	-
Febre	2 (66,7)	1 (33,3)	-	-	-	3 (60,0)	2 (40,0)	-	-	-
Dor de Cabeça	4 (19,0)	16 (76,2)	1 (4,8)	-	-	5 (26,3)	13 (68,4)	1 (5,3)	-	-
Tonteira	2 (16,7)	10 (83,3)	-	-	-	2 (22,2)	4 (44,5)	2 (22,5)	1 (11,1)	-
Reação Alérgica	5 (100,0)	-	-	-	-	-	1 (100,0)	-	-	-
Outros	-	3 (100,0)	-	-	-	2 (66,7)	1 (33,3)	-	-	-

4.3. Prevalência e intensidade da infecção por *S. mansoni* nos 196 recrutados para o ensaio clínico, antes e depois do tratamento com PZQ

O gráfico 1 mostra a prevalência da infecção antes (Dia 0) e 21, 180 e 360 dias pós-tratamento com as doses de 40 mg/kg e 60 mg/kg, respectivamente.

Houve queda significativa na prevalência 21 dias ($p < 0,05$), seis meses ($p < 0,05$) e 12 meses ($p < 0,05$) depois do tratamento independentemente da dose.

No entanto, a proporção de positivos foi significativamente maior entre os tratados com 40 mg/kg do que entre os tratados com 60 mg/kg, tanto aos 180 dias (40mg/kg: 23,7%, 60mg/kg = 8,8%, $p < 0,05$) quanto aos 360 dias (40mg/kg= 40,0%, 60mg/kg = 20,0%, $p < 0,05$).

Foram considerados repositivados aqueles indivíduos que não apresentaram ovos de *S. mansoni* seis meses após o tratamento e apresentaram-se positivos doze meses depois. Os não repositivados eram aqueles que estavam negativos seis meses após o tratamento e continuaram negativos doze meses depois.

De um total de 149 indivíduos que entraram no cálculo da repositivação (aqueles que participaram dos 3 inquéritos pós-tratamento: D21, D180 e D360 e estavam negativos aos 6 meses), 35 estavam novamente positivos um ano depois do tratamento. Destes, 22 receberam a dose de 40mg/kg (62,8%) e 13 deles (37,1%) a de 60mg/kg. Dos 114 não repositivados, 46 receberam a dose de 40mg/kg e 68, a de 60mg/kg.

A análise de regressão logística binária mostrou que, quando consideradas as variáveis faixa etária, sexo, dose, coinfeção por geohelmintos e intensidade de infecção, a chance de um indivíduo estar positivo para *S. mansoni* 12 meses após o tratamento com praziquantel

não foi significativamente diferente entre as faixas de 10-14 anos e 15-19 anos.

Com relação à intensidade de infecção aos 12 meses após o tratamento, ela foi significativamente maior para indivíduos do sexo masculino do que para indivíduos do sexo feminino (OR= 2,51; IC: 1,13-5,61); foi significativamente maior para indivíduos infectados com geohelmintos do que nos não infectados (OR:2,48;IC:1,14-5,38) e significativamente maior para indivíduos que foram tratados com PZQ 40 mg/kg do que para indivíduos que foram tratados com PZQ 60 mg/kg (OR= 2,50; IC: 1,15-5,46).

A intensidade de infecção (média geométrica de opg) nos pacientes tratados com 40mg/kg de PZQ foi 309,7 antes do tratamento; 1,96 após seis meses e 3,63 após doze meses. Nos adolescentes tratados com 60mg/kg as médias foram 319,9 opg, 1,28 opg e 2,18 opg, respectivamente.

O único caso de não cura detectado aos 21 dias após o tratamento foi observado na dose de 60mg/kg, porém houve redução da carga parasitária. No entanto, a redução na intensidade da infecção foi significativamente maior ($p < 0.05$) com a dose de 60mg/kg do que na de 40 mg/kg, seis e doze meses depois do tratamento.

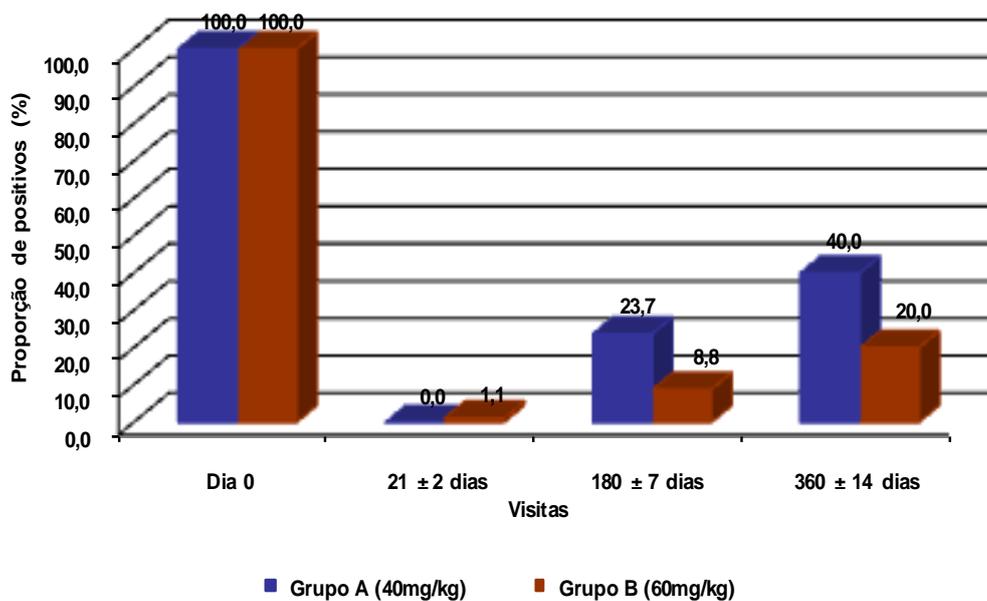


Gráfico 1: Prevalência da infecção por *S. mansoni* nos 196 recrutados para o ensaio clínico, antes, seis e doze meses depois do tratamento. O asterisco indica diferença significativa ($p < 0,05$) entre os valores obtidos no inquérito anterior ao tratamento e cada um dos inquéritos subsequentes.

4.4. Prevalência de Fibrose Periportal (FP), por padrões de imagem, antes, seis e 12 meses depois do tratamento com PZQ

Dos 196 recrutados para o ensaio clínico, uma coorte de 167 indivíduos participou das três avaliações ultrassonográficas (D0, seis e 12 meses depois do tratamento). Neste grupo, a prevalência de FP era de 46,1% antes do tratamento, 43,7% após seis meses e 34,7% após doze meses. Os padrões de imagem (A a D) determinados de acordo com o protocolo da OMS (Niamey) e observados antes e depois do tratamento estão ilustrados no gráfico 2.

Os resultados mostram aumento de 13,7 pontos percentuais (pp) na prevalência do padrão A (normal) um ano depois do tratamento e redução de 15,5 pp nos casos de fibrose inicial (padrão B). No entanto, os padrões C e D permaneceram inalterados, tanto seis quanto doze meses depois.

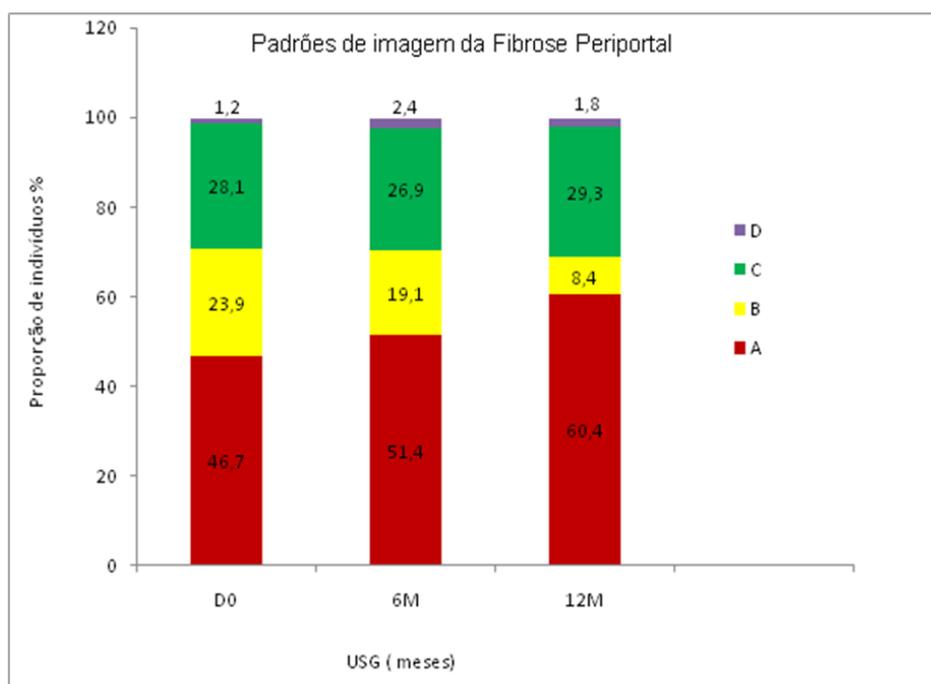


Gráfico 2: Proporção de indivíduos por padrão de imagem de FP, antes, seis e 12 meses depois do tratamento com PZQ.

A análise de variância das diferenças entre os padrões de fibrose quanto à intensidade de infecção, estimada pela média geométrica de $\log_{10}(x+1)$ do número de ovos por grama de fezes (opg), antes e depois do tratamento, mostrou que não houve diferença significativa na intensidade de infecção entre os diferentes padrões de fibrose (Tabela 12).

A associação entre dosagem de PZQ e a proporção de sujeitos que melhoraram o quadro da fibrose seis e doze meses após o tratamento, avaliada por regressão logística, mostrou que não houve melhora significativa de padrão de FP entre os grupos de tratamento (Gráfico 3).

Tabela 12: Comparação entre os padrões de imagem da Fibrose Periportal e a média de opg nos 167 adolescentes acompanhados

durantes os três exames ultrassonográficos realizados antes e seis e 12 meses depois do tratamento com PZQ.

Características	D0		6M		12M	
	N (%)	Média OPG	N (%)	Média OPG	N (%)	Média OPG
Fibrose Periportal						
S	77 (46,1%)		73 (43,7%)		58 (34,7%)	
N	90 (53,9%)		94 (56,3%)		109 (65,3%)	
Padrão de Imagem						
A	78 (46,7%)	330,9	86 (51,4%)	0,61	101 (60,4%)	1,63
B	40 (23,9%)	310,2	32 (19,1%)	0,26	14 (8,4%)	2,18
C	47 (28,1%)	328,6	45 (26,9%)	0,52	49 (29,3%)	1,39
D	2 (1,2%)	1558,6	4 (2,4%)	0	3 (1,8%)	0

D0: antes do tratamento; 6M: seis meses depois do tratamento; 12M: 12 meses depois do tratamento.

Houve diferença significativa no padrão de FP considerando o sexo. O número de meninas que não alterou seu padrão de fibrose, melhorou ou piorou 12 meses depois do tratamento, foi respectivamente: 37, 31 e 14. Enquanto que o número de meninos foi de 45, 18 e 22, respectivamente. Assim, a proporção de meninas (37,8%) que melhoraram o padrão de FP aos 12 meses (Gráfico 4) foi significativamente maior do que a de meninos (21,2%) (OR = 2.263; CI95: 4.491 - 1.140). Não houve melhora significativa dos padrões de FP em relação à faixa etária (10-14 e 15-19 anos) doze meses depois do tratamento (p=0,290).

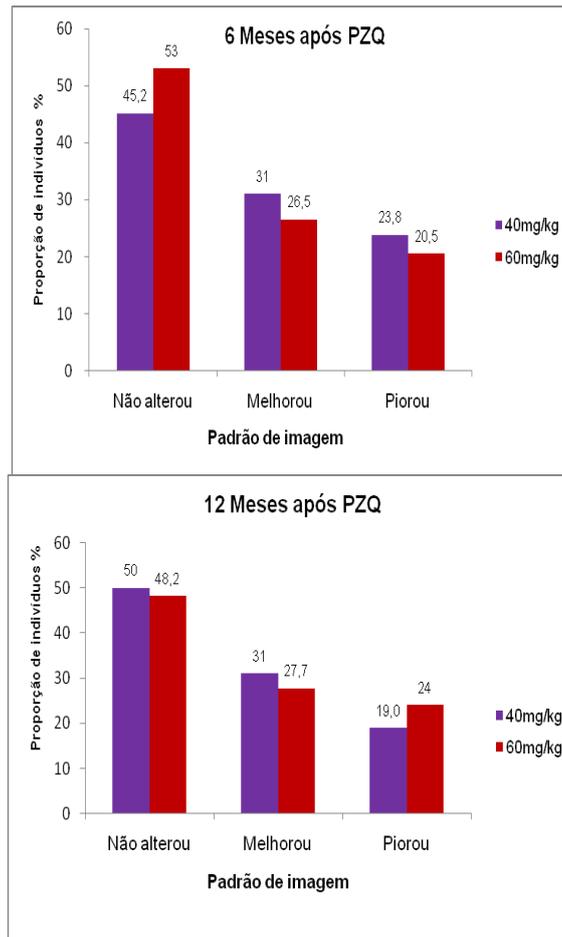


Gráfico 3: Proporção de indivíduos quanto ao status do padrão de FP, nos grupos tratados com 40mg/kg ou 60mg/kg de PZQ, 6 (A) e 12 (B) meses após o tratamento.

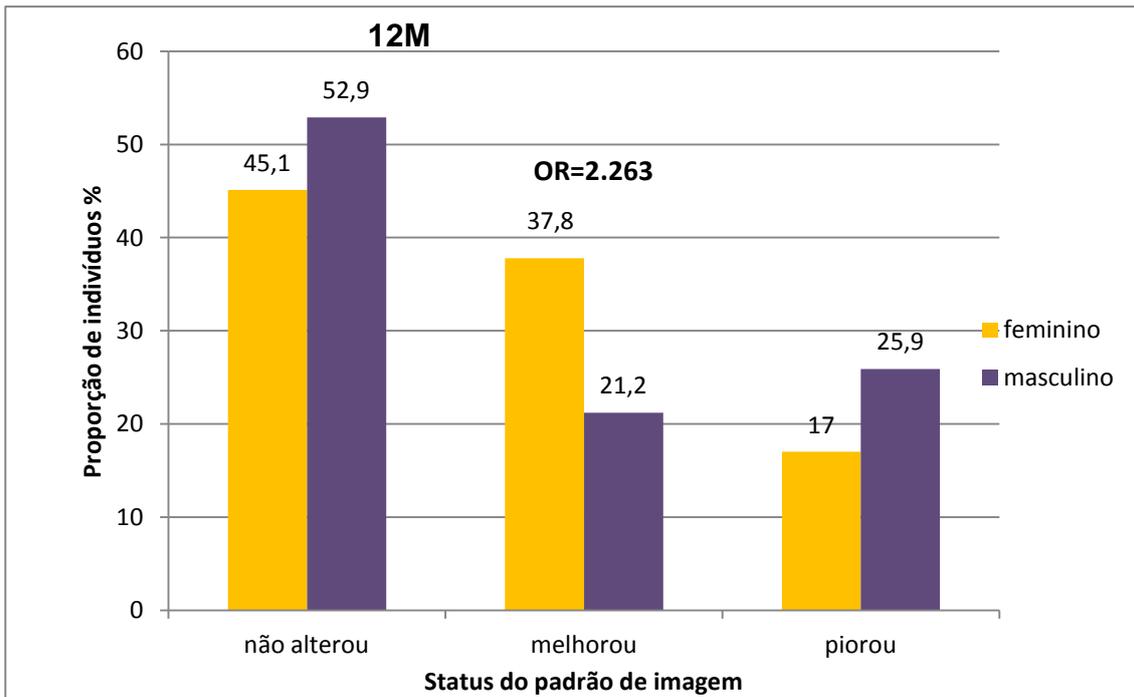


Gráfico 4: Comparação entre o status dos padrões de imagem, por sexo, doze meses depois do tratamento, numa coorte de 167 adolescentes tratados com praziquantel.

4.5. Alteração de Padrão de Fibrose nos indivíduos repositivados seis e doze meses depois do tratamento com PZQ

De 196 indivíduos tratados, 30 (15,3%) estavam novamente positivos seis meses após o tratamento e desses, 27 foram acompanhados pela USG. No dia do tratamento (D0), esses 27 indivíduos apresentavam, os seguintes padrões de fibrose: A: 12 indivíduos; B: sete indivíduos e C: oito indivíduos.

Seis meses após o tratamento, dos 12 indivíduos com padrão A, nove (75%) continuaram com o mesmo padrão, um (8,3%) mudou para o padrão B e dois (16,7%) alteraram o padrão para C. Dos sete indivíduos, inicialmente com padrão B, quatro (57,1%) mudaram para o A, dois (28,6%) para o C e um estava sem dado. Dos oito indivíduos com

padrão C, três (37,5%) continuaram com esse padrão, dois (25%) melhoraram para o A e três (37,5%) mudaram para o B.

Um ano depois do tratamento, dos 30 indivíduos reinfectedos, 24 foram acompanhados pela USG e os resultados foram: (i) quatro (16,7%) pioraram o padrão (um alterou de A para B; um de A para C e dois de B para C); (ii) 10 indivíduos continuaram com o padrão A; (iii) um continuou com padrão B; (iv) seis indivíduos melhoraram o padrão (três alteraram de B para A e três de C para A) e (v) três indivíduos continuaram com padrão C.

5 DISCUSSÃO

5.1 QUANTO AOS ASPECTOS PARASITOLÓGICOS:

A comunidade de Nova Tiúma apresentou uma prevalência para *S.mansoni* de 48% no inquérito preliminar, sendo classificada com prevalência moderada ($\geq 20\% < 50$), como categoria II, segundo OMS (WHO, 2002). Para essa comunidade a recomendação do MS, segundo o Plano Integrado de Ações Estratégicas (Plano de Ação 2011-2015) é tratar coletivamente o maior número possível de indivíduos acima de cinco anos de idade (Brasil, 2012).

Além disso, a elevada prevalência (61,2%) de adolescentes infectados por pelo menos um geohelminto observada em Nova Tiúma confirma que as geohelmintoses ainda representam um agravo a saúde da população desta localidade. Com a descentralização das ações de saúde, que possibilita maior acesso aos antihelmínticos de largo espectro, seria esperado que esse nível de prevalência fosse mais baixo. No entanto, as características sócio-ambientais precárias em que a população vive, favorecem a transmissão e a expansão das geohelmintoses.

É importante ressaltar que a área do estudo se enquadra na recomendação da OMS de efetuar o controle da esquistossomose conjugado ao das geohelmintoses (WHO, 1999). Essa integração se justifica pelo fato de o PZQ ser efetivo também contra os ancilostomídeos. Segundo, Utzinger *et al.* (2003), a terapia combinada com PZQ é mais efetiva na redução da prevalência e da carga parasitária de ancilostomídeos do que a administração apenas de albendazol.

Os resultados sobre coinfeção de *S.mansoni* e geohelminhos estão de acordo com os relatos de Drake & Bundy (2001) em um artigo de revisão, que registra maior prevalência na combinação *A.lumbricoides* e *T.trichiura* e com os de Upatham *et al.* (1989), que observaram alta prevalência na combinação ancilostomídeos e *T.trichiura*, no sul da Tailândia.

As razões para associações positivas podem ser devido a rota de transmissão de ambas as espécies, *A.lumbricoides* e *T.trichiura* (oro-fecal), o que significa que fatores de comportamento que levam a infecção por uma espécie aumentam a probabilidade de infecção pela outra. No entanto, os ancilostomídeos são transmitidos pela rota percutânea e a associação positiva com *T.trichiura* pode ser devido ao aumento da predisposição a múltiplas infecções em alguns indivíduos.

Os resultados sobre biinfecção contrastam com os de Ramalingam *et al.* (1983) , que encontraram maior prevalência para *S.mansoni* e ancilostomídeos, nas Filipinas, enquanto que nesse estudo, a combinação mais prevalente (27,5%) foi *S.mansoni* e *A.lumbricoides*. Tal fato pode ser explicado pelas características desse geohelminto, que aumentam a chance de infecção: apresenta alta fecundidade, alta resistência dos ovos embrionados e maior dispersão no ambiente.

A identificação de indivíduos com múltiplas espécies de helmintos é importante para reduzir a transmissão no ambiente uma vez que estes indivíduos tendem a exibir maior intensidade de infecção (Raso *et al.*, 2004) do que a esperada para cada infecção separadamente. De fato, os resultados aqui obtidos demonstram que a intensidade de infecção por *S. mansoni* foi maior nos coinfectados (média de opg:420,7) do que nos monoinfectados (média de opg: 279,2). Nestes casos, estes indivíduos poliparasitados devem ter um melhor acompanhamento após o tratamento das parasitoses para prevenir ou tratar reinfecções. Estas infecções com múltiplas espécies ocorrem principalmente nos indivíduos com piores condições higiênicas e ambientais.

No entanto, foi observada a redução da intensidade de infecção de *S.mansoni* em indivíduos coinfectados com *A.lumbricoides*, assim como os resultados de Fleming *et al.* (2006).

Além disso, a morbidade pode estar relacionada também ao número de espécies albergadas pelo hospedeiro. Um estudo na Bahia revelou que a chance de raquitismo em crianças em idade escolar aumentou 2,74 vezes (95% IC: 1,32,5,67) nos indivíduos coinfectados com *S.mansoni*, *A. lumbricoides* e *T. trichiura* (Assis *et al.*, 2004).

Quanto a faixa etária, os indivíduos de 10-14 anos apresentaram maiores taxas de prevalência para os três geohelmintos, demonstrando relação direta dessas infecções com a idade.

Quanto ao sexo, a infecção por cada geohelminto foi maior no masculino, porém a associação só foi significativa na infecção por ancilostomídeos. Tal fato pode ser explicado por diferenças no comportamento masculino. Além disso, o solo, fonte infectante de ancilostomídeos, atua como referencial lúdico para estes adolescentes.

A elevada transmissão das geohelmintoses nessa localidade torna necessária a conjugação de outras medidas de controle associadas ao tratamento para reduzir a transmissão no ambiente e também o risco de morbidade. Segundo Colley (2000), essa redução será satisfatória se houverem medidas que tragam melhorias das condições de vida nas comunidades-alvo e se estas estiverem envolvidas na solução desses problemas.

5.2 QUANTO AOS ASPECTOS HEMATOLÓGICOS E BIOQUÍMICOS:

A população estudada apresenta um quadro discreto de anemia, que afeta 5,7% dos adolescentes, embora esse percentual seja considerado preocupante pela OMS (WHO, 2001).

A anemia não esteve relacionada com a idade, com a intensidade de infecção por *S.mansoni* e nem com a coinfeção por geohelmintos. O que contrasta com os achados de um estudo em Jequié, na Bahia, que relata que o risco de anemia entre as crianças coinfectadas com *S. mansoni* e duas ou três espécies de geohelmintos foi significativamente maior do que naquelas monoinfectadas com geohelmintos (Brito *et al.* 2006).

No entanto os resultados aqui obtidos concordam com os de Latham *et al.* (1982) que também não encontraram associação entre a concentração de hemoglobina e infecção por *S. mansoni* em trabalhadores rurais do Quênia, embora o estudo tenha sido realizado em adultos e outros helmintos intestinais não tenham entrado na análise. Por outro lado, alguns estudos sugerem uma relação inversa entre o grau de infecção por *S. mansoni* e a concentração de hemoglobina (Sturrock *et al.* 1996; Salih, 1979). Na infecção por *S. mansoni*, as perdas de sangue são causadas por lesões que podem ocorrer ao longo de todo o intestino, geradas por imunocomplexos e fatores tóxicos liberados pelos ovos do helminto. Essas perdas de sangue são agravadas pela coinfeção com *T. trichiura* e ancilostomídeos, que também se alimentam de sangue. A hemorragia crônica causada por esses helmintos aumenta a demanda de ferro, tornando esse grupo mais predisposto a anemia.

Há provavelmente uma interação complexa de dieta, parasitas, sexo e status sócio-econômico no surgimento da anemia. O exame desses fatores isoladamente pode levar a uma conclusão errada de que um fator ou outro não contribui para esta condição (Brito *et al.*, 2006).

Assim, na população aqui estudada, a anemia pode ser decorrente da ingestão inadequada de ferro devido a carência alimentar, já que a população apresenta características sociais relacionadas a pobreza.

A maioria dos indivíduos apresenta eosinofilia, provavelmente devido ao estímulo de enzimas proteolíticas e imunogênicas, produzidas por ovos de *S. mansoni*, como mencionado por Gryseels *et al.* (2006) e pela presença de geohelmintos.

Quanto aos valores bioquímicos, a concentração sérica das aminotransferases informa o grau da lesão no hepatócito, pois sua liberação no soro pode significar dano ou morte celular. A alteração de FA na esquistossomose está diretamente relacionada a distorções dos ductos biliares intra-hepáticos, provocadas pelos granulomas ovulares ou pela fibrose periportal.

Na esquistossomose, a alta carga parasitária seria um dos mecanismos de elevação de ALT (França *et al.*, 1993) e a inflamação decorrente afetaria os níveis das enzimas hepáticas, embora seja conhecido que o helminto não produza graves distorções na arquitetura do fígado, o que é confirmado nesse estudo através dos exames de avaliação de função hepática, que estiveram dentro dos padrões de normalidade, apesar de discretas alterações nos valores de FA, BT e aminotransferases.

Os efeitos da infecção pelo *S. mansoni* sobre o desempenho do fígado são ainda controversos ((Tao J *et al*, 2003) e as alterações da função hepática na esquistossomose parecem depender, não só do grau de fibrose, mas da intercorrência de outras infecções. Nesse estudo, por se tratar de indivíduos com a formas clínicas mais leves da doença, a intestinal e hepatointestinal, poucos indivíduos apresentaram alguma alteração nas enzimas hepáticas, não sendo possível correlacioná-las a infecção por *S.mansoni*.

Sendo assim, a análise dos valores hematológicos (hematócrito, hemoglobina, leucócitos, eosinófilos e plaquetas) e bioquímicos (fosfatase alcalina, bilirrubina total e fracionada e aminotransferases) antes do tratamento antihelmíntico permitiu caracterizar de forma descritiva a população e mostrar que os dois grupos de tratamento eram homogêneos, já que não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre eles.

5.3 QUANTO AOS ASPECTOS ULTRASSONOGRÁFICOS:

A detecção de casos ainda incipientes de fibrose periportal é importante para prevenir o aparecimento de formas graves da doença, sendo esse o objetivo do controle da morbidade, segundo a OMS (WHO, 2005).

Enquanto os métodos parasitológicos indicam se o paciente foi curado pela quimioterapia, a evolução da patologia que não está diretamente associada ao status da infecção precisa ser avaliada por técnicas de imagem (Richter, 2000).

A USG vem mostrando que a frequência de fibrose periportal é maior do que se supunha (Homeida et al., 1988; Abdel-Wahab et al., 1990) e que muitos indivíduos não apresentam os sinais clínicos hepáticos (consistência dura, superfície nodular e proeminência do lobo esquerdo), que permitem suspeitá-la (Magalhães et al., 2005). Assim, a USG conduz a uma caracterização mais precisa da morbidade.

Este estudo selecionou apenas pacientes com as formas intestinal e hepatointestinal. A presença de forma hepatoesplênica foi critério de exclusão. Isto explica o fato de se ter observado em sua maioria, fibrose periportal leve, e 45,8% dos pacientes sem fibrose.

Os resultados aqui obtidos indicam a prevalência de 54,2% de fibrose na população antes do tratamento com PZQ. Tais resultados estão de acordo com os de Tanabe *et al.* (1997), que encontraram prevalência de 52% de fibrose, com intensidade de infecção moderada, em São Lourenço da Mata, Pernambuco, área desse estudo. Embora haja um intervalo de 27 anos entre os dois trabalhos, a morbidade da infecção nesta área permanece a mesma.

Quanto a faixa etária, alguns autores relatam o aumento da prevalência da fibrose com a idade (Houston *et al.* , 1993; Lambertucci *et al.*, 2001), concordando com os resultados aqui encontrados. Para Lambertucci *et al.* (1996) a essa prevalência aumenta até a faixa etária dos 20 aos 30 anos.

Foi utilizada a Classificação de Niamey, para categorizar a fibrose periportal, que é realizada em comparação com pranchas ou padrões de imagem pré-estabelecidos. Esta é a classificação mais recente, orientada pela OMS. O padrão de imagem de fibrose mais prevalente antes do tratamento foi o C (28%) indicativo de fibrose periférica, leve, seguido do padrão B (24,6%), fibrose discutível ou provável. Os poucos casos de padrão D são explicados pela evolução lenta da fibrose e da forma hepatoesplênica, que segundo Bina & Prata (1983) se estabelece de 10 a 15 anos desde a contaminação.

O Padrão de fibrose leve, descrito na esquistossomose, pode ser observado em outras condições clínicas. Uma delas é o jejum prolongado, principalmente em indivíduos subnutridos, o que causa a diminuição do glicogênio hepático, ocasionando a atenuação do parênquima hepático no exame ultrassonográfico e resultando no aumento da ecogenicidade das regiões periportais (Doehring-Schwerdtfeger *et al.*, 1989, Domingues,1998). Nesse estudo, o período de jejum foi de 4h, o que provavelmente não alterou os resultados ultrassonográficos.

No presente estudo não houve correlação entre fibrose periportal e intensidade de infecção por *S.mansoni*, discordando dos resultados encontrados por Abdel-Wahab *et al* (1990) e Doehring-Schwerdtfeger *et al*(1990) e Richter *et al.*(1992). Isso pode ser explicado pela seleção dos pacientes neste estudo, no qual a maioria dos indivíduos apresentava intensidade de infecção moderada. Doehring-Schwerdtfeger *et al.*(1992) em um segundo estudo, também não encontraram correlação entre excreção de ovos e graus de fibrose.

No entanto, os dois casos encontrados como padrão D antes do tratamento tinham risco de desenvolverem a forma hepatoesplênica com a evolução da doença, caso não tratados, pois a intensidade de infecção apresentada por eles foi acentuada, (opg=1558), o que segundo Bina & Prata (1983) quando crianças e jovens excretam mais de 400 opg, têm maior chance de evoluir para forma hepatoesplênica.

A regressão da fibrose periportal após tratamento específico tem sido descrita em alguns estudos (Boisier *et al.*1998; Ribeiro de Jesus *et al.* 2000;

Richter, 2003) que estão de acordo com os resultados aqui encontrados. De fato, um ano depois do tratamento, o padrão normal (A) aumentou 13,7% e o padrão de fibrose B reduziu em 15,5%. No entanto, não houve alterações nos padrões C e D, de fibrose, já mais estabelecida.

Quando as lesões fibróticas se encontram em estado avançado, o tratamento específico pode reduzi-las, mas não revertê-las completamente (Andrade, 2008). Assim, quanto mais rápido a fibrose for diagnosticada, logo nos mais jovens, melhor a reversão. Os resultados de Doehring-Schwerdtfeger *et al.* (1992), mostram que em 322 escolares acompanhados, a diminuição da fibrose foi maior nos indivíduos mais jovens. Vinte e três meses depois do tratamento, crianças menores de 11 anos apresentaram tendência a lesões menos severas do que os maiores de 15 anos (86,8% contra 57,6%).

Sabe-se que a percentagem de reversibilidade do colágeno pós tratamento específico é maior nas doenças mais recentes do que nas tardias (Ricard-Blum, Ville & Grimaud, 1992.). Esses autores verificaram que à medida que a infecção em camundongos passa da fase aguda para a crônica (da 8^a para 25^a semana), há elevação de um aminoácido de ligação, a piridinolina, que limita a degradação do colágeno, induzindo resistência às collagenases.

Segundo Bina *et al.*(1992), a resposta terapêutica específica em relação à regressão da doença hepatoesplênica, isto é, do tamanho do fígado e baço, já pode ser observada a partir dos seis meses do tratamento, consolidando-se entre um ano e um ano e meio.

No entanto, Richter (2003) cita que a regressão da fibrose periportal, lesão tecidual, e o reaparecimento podem levar de sete meses a dois anos. Talvez, para avaliar a fibrose bem estabelecida (padrões C e D), o período de seguimento deste estudo, que foi de um ano, tenha sido curto. O que pode explicar a ausência de alteração na prevalência desses padrões de imagem, aqui observada.

A regressão de fibrose, por sexo, foi maior nas meninas do que nos meninos, fato observado por King *et al.*(2003) e Berhe *et al.* (2008), que verificaram que o sexo masculino apresentou maiores alterações

ultrassonográficas. Isso pode ser explicado pelo maior risco de infecção a que esse gênero se expõe, repositivando-se com mais frequência.

Quando essa avaliação foi realizada em indivíduos repositivados, neste estudo, um ano depois do tratamento, a maioria dos indivíduos ou manteve o mesmo padrão (10 continuaram A, 1 manteve o B e 3 mantiveram C) ou melhorou (3 mudaram de B para A e 3 de C para A).

No entanto, essa regressão nem sempre ocorre de forma homogênea, como observado nos quatro indivíduos que pioraram de padrão de imagem: 1 alterou de A para B, 1 de A para C e 2 de B para C. Esse fato pode ocorrer porque em áreas com intensa transmissão, indivíduos podem albergar vermes imaturos enquanto são tratados e como estes não são sensíveis ao PZQ, podem ocasionar recorrência de infecção. Estes indivíduos continuam expostos a uma variedade de antígenos de ovos e vermes adultos, mantendo a inflamação e a exposição a antígenos fibróticos e assim, apresentando menores chances de reversão da FP pós-tratamento. Esta evidência foi observada por Berhe *et al.*(2008) após o tratamento de indivíduos com 40 mg/kg de PZQ e acompanhamento por USG de 6 em 6 meses por 26 meses. Segundo esses autores, a resolução da FP foi maior no grupo com menor intensidade de infecção pré tratamento e menor frequência na recorrência de infecção.

Nos dois grupos de tratamento, não houve diferença significativa na regressão da fibrose, que aconteceu independente da dosagem utilizada, o mesmo observado por Mohamed-Ali *et al.* (1991) ao avaliarem 420 escolares tratados com 20 ou 40 mg/kg de PZQ, no Sudão.

Os resultados sobre esses aspectos ultrassonográficos serão publicados no artigo 2 (Anexo J).

5.4 QUANTO A INTENSIDADE DE INFECÇÃO POR *S.MANSONI*:

Para Barreto e Loureiro (1984), a intensidade da infecção é um indicador de morbidade melhor do que prevalência. Nas áreas hiperendêmicas, dos indivíduos que eliminam grandes quantidades de ovos de *S.mansoni* nas fezes, apenas pequena proporção desenvolve a forma hepatoesplênica, sugerindo que embora a maior intensidade da infecção seja fator importante, não é o único responsável pelo determinismo das formas graves.

Os resultados indicam que ambas as dosagens de PZQ (40 mg/kg e 60 mg/kg) não diferiram quanto à eficácia, como é demonstrado pelas altas taxas de cura e redução significativa da média de opg, quando o impacto na infecção é comparado aos 21 dias depois do tratamento. No entanto, a redução na intensidade da infecção foi significativamente maior ($p < 0.05$) com a dose de 60mg/kg do que na de 40mg/kg, seis e doze meses depois do tratamento.

Esses resultados já foram publicados nas Memórias do Instituto Oswaldo Cruz (MIOC-1404 – “Spatial distribution of *Schistosoma mansoni* infection before and after chemotherapy with two praziquantel doses in a community of Pernambuco, Brazil”). O artigo encontra-se no Anexo I.

Foram observados resultados semelhantes nas Filipinas (Belizario et al.2008), cujo agente etiológico é *S. japonicum* e o ensaio clínico mostrou que as doses de 40 mg/kg e 60 mg/kg também apresentaram eficácia alta (95% e 98%, respectivamente) aos 21 dias.

A reversão para positivo aos 12 meses foi significativamente maior ($p < 0,05$) nos tratados com 40mg/kg de PZQ do que com 60mg/kg (OR:2,50;IC:1,15-5,46). Esses resultados concordam com os de Belizario et al (2008), que observaram que o grupo de 60 mg/kg se reinfectou menos (48,5%), um ano depois, do que o grupo de 40mg/kg (62,5%).

Considerando a ausência de ovos do parasita aos seis ou mais meses como critério de cura parasitológica (Ferrari et al. 2003), a proporção significativamente maior de indivíduos nesta condição no grupo de 60 mg/kg um ano depois do tratamento

neste estudo, sugere que a dose mais alta de PZQ apresenta um efeito terapêutico maior e mais duradouro. Segundo Cunha & Pedrosa (1986), a droga pode suprimir temporariamente a ovoposição das fêmeas, pois os vermes migram das veias mesentéricas para o fígado. Assim, se os vermes não forem mortos, podem retornar às veias mesentéricas e retomar a postura de ovos em até três meses após o tratamento com PZQ. Se isto não ocorrer, os indivíduos que apresentam ovos nas fezes após os três meses, poderão ser considerados como casos de repositivação e não de recrudescência. Este estudo não realizou exames de fezes aos três meses após o tratamento, assim ficou difícil avaliar se os casos positivos aos seis meses foram recrudescência ou repositivação. Já os que estavam negativos aos seis meses e positivos um ano após o tratamento são realmente considerados reinfecção.

Fallon *et al.*(1995) sugeriram a insuficiência da dosagem de 40 mg/kg em condições de alta intensidade de infecção, permitindo que alguns vermes sobrevivam, mesmo quando a eficácia é de 99%.

Assim, este estudo sugere que em pacientes jovens, com cargas parasitárias moderadas e intensas a dosagem de tratamento seja a de 60mg/kg.

5.5 QUANTO AOS EVENTOS ADVERSOS DAS DOSAGENS DE 60MG/KG E 40MG/KG:

O estudo confirmou que, independente da dosagem, os principais eventos adversos depois da administração do PZQ foram: dor abdominal, dor de cabeça, vômito e tonteira, embora considerados leves e transitórios. Tais eventos também foram encontrados por Raso *et al.* (2004) ao tratarem uma comunidade rural no oeste da Costa do Marfim com uma dose oral única de PZQ (40 mg/kg)

Queiroz *et al.* (2010) também compararam a eficácia e os eventos adversos de duas dosagens de PZQ (80 mg/kg vs. 50 mg/kg) e os eventos adversos mais frequentes observados 2h depois do tratamento foram náusea e tonteira.

Esses mesmos resultados foram encontrados por Belizario *et al.* (2008), com prevalência maior desses eventos quando foi administrada a dosagem de 60 mg/kg.

Esses autores continuam recomendando a dosagem de 40mg/kg como padrão para o controle da esquistossomose naquele país, devido ao custo-benefício e porque consideram a maior ocorrência de eventos adversos entre os sujeitos tratados com a dose 60mg/kg uma desvantagem para o seu emprego nas campanhas de controle realizadas em comunidades.

Tem sido frequentemente observado que a frequência e a gravidade dos eventos adversos está diretamente correlacionada com a intensidade de infecção, medida pelo número de ovos pré-tratamento. Assim, parece que a proporção de reações é devido à morte dos esquistossomos e a liberação de seus produtos. A morte dos vermes causa um deslocamento destes dos pequenos vasos mesentéricos para o fígado, o que pode levar a exposição de antígenos e a subseqüentes reações alérgicas, além de cólicas (Stelma *et al.*,1995). Vômito e tonteira são eventos relacionados a droga (Kabaterine *et al.*,2003).

Kabaterine *et al.* (2003) relatam que eventos gastrointestinais como dor abdominal e diarreia foram mais frequentes em indivíduos com alta intensidade de infecção, refletindo uma maciça liberação de antígenos localmente, ao tratarem uma população em Uganda com PZQ de 40mg/kg.

Monteiro *et al.* (2010) ao avaliarem a eficácia do tratamento, no Vale do Jequitinhonha, Minas Gerais, com dose única de 50mg/kg de PZQ contra a infecção pelo *S. mansoni*, relataram como eventos adversos mais frequentes tonteira e sonolência.

Os resultados aqui obtidos concordam com os dos autores acima citados quanto aos tipos de eventos adversos encontrados, porém são discordantes quanto a associação com a intensidade de infecção. Neste estudo os dois grupos de tratamento não diferiram quanto a intensidade de infecção, portanto não houve relação entre eventos adversos e essa característica.

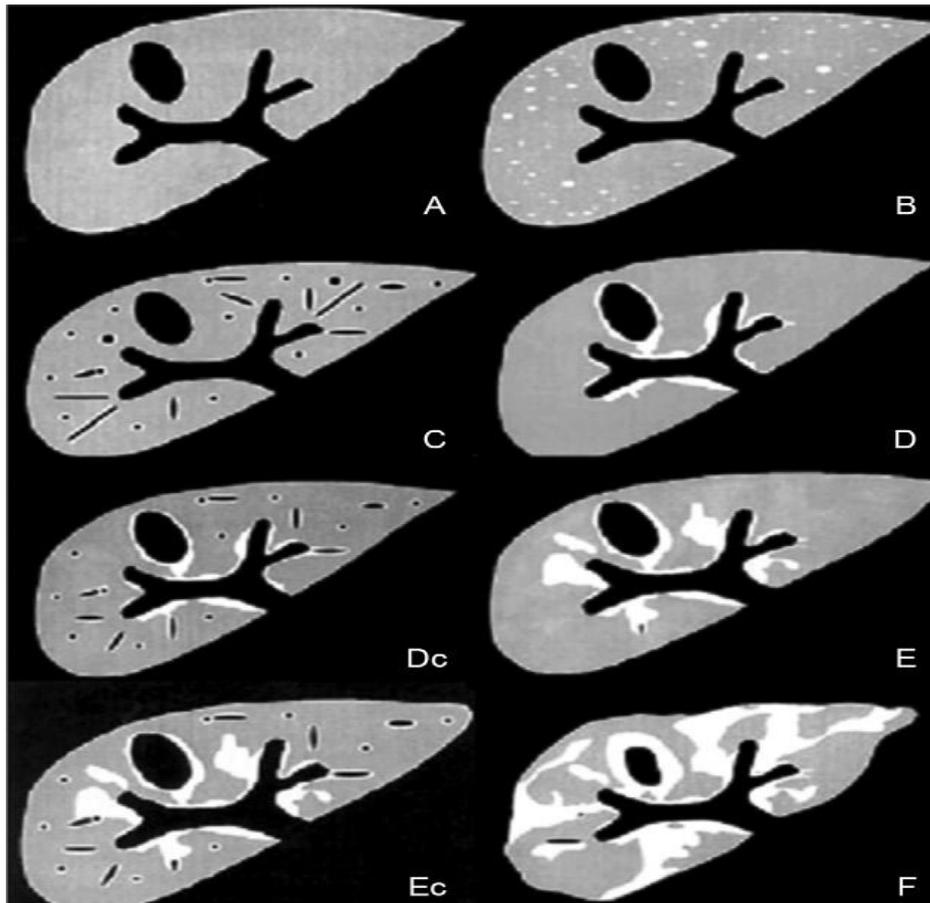
Apesar dos resultados satisfatórios encontrados neste e em outros estudos quanto à eficácia e segurança do praziquantel (Katz *et al.* 1979; King *et al.* 1989; Abu-Elyazeed *et al.* 1997; Belizario *et al.* 2008), há que se considerar a necessidade do surgimento de novos fármacos, pois o PZQ não atua sobre as formas imaturas do parasita e provoca aumento dos eventos adversos com o aumento da dosagem administrada (Cioli; Pica-Mattoccia 2003; Doenhoff *et al.* 2008).

6. CONCLUSÕES:

- O aumento na dosagem de PZQ para 60 mg/kg não melhorou significativamente a eficácia do tratamento quanto a cura, mas a redução da intensidade de infecção foi significativamente maior do que a da dose padrão;
- Indivíduos que receberam a dosagem maior (60 mg/kg) foram capazes de manter níveis de repositivação significativamente menores um ano depois do tratamento do que aqueles que receberam a dosagem padrão;
- Além desses resultados parasitológicos, as dosagens não diferiram quanto a ocorrência de eventos adversos, sendo assim, recomenda-se que a administração de 60mg/kg do PZQ, atualmente restrita à faixa de 2 a 15 anos, alcance adolescentes de 16-19 anos;
- Os pacientes jovens devem ser o alvo na indicação terapêutica mesmo vivendo em áreas endêmicas, uma vez que é nesta fase que as formas graves da doença se instalam.
- A redução nos casos de fibrose recente (B) confirma o benefício do tratamento na prevenção de formas graves;
- A alteração nas dosagens de PZQ não causou diferenças significativas na reversibilidade da fibrose periportal;
- As chances de agravo da FP são maiores em adolescentes do sexo masculino.

ANEXOS

ANEXO A – Padrões de Imagem da Fibrose Periportal (Protocolo de Niamey)



A: aparência normal do fígado, B: ecogenicidade periportal com focos difusos e pequenos na periferia do parênquima, com aspecto de céu estrelado, C: anéis que correspondem ao espessamento periportal periférico, D: espessamento periportal central, Dc: espessamento periportal periférico e central, E: espessamento periportal central com manchas expandindo para o parênquima, Ec: espessamento periférico avançado e espessamento central, F: espessamento central muito avançado e também periférico.

ANEXO B - Formulário de Caso Clínico

AVALIAÇÃO DA DOSAGEM DO PRAZIQUANTEL PARA TRATAMENTO DA ESQUISTOSSOMOSE EM ÁREAS HIPERENDÊMICAS DO NORDESTE BRASILEIRO

FORMULÁRIO DE CASO CLÍNICO

DROGA EM ESTUDO: PRAZIQUANTEL

NOVA TIÚMA

INVESTIGADOR PRINCIPAL: OTÁVIO SARMENTO PIERI

INICIAIS DO SUJEITO: |_|_|_|_|_|

ID DO SUJEITO DA TRIAGEM: |_|_|_|_|_|

ID DO SUJEITO DO ESTUDO: |_|_|_|_|_|

PATROCINADOR: UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and
Training in Tropical Diseases (TDR), Geneva, Switzerland

Se todas as respostas acima forem N(Não), prossiga.

Critérios para triagem – marque os quadrados apropriados:		
1) Podendo e querendo ser acompanhado por 12 meses	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> N
2) Consentimento livre e esclarecido Data do consentimento (dd/mm/aa): ____/____/____	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> N

Se ambas as respostas forem S(Sim), prossiga

Se o sujeito for elegível para triagem, colete duas amostras de fezes no intervalo de cinco dias.

Coleta de amostras para triagem
Data da primeira coleta de fezes (dd/mm/aa): ____/____/____
Consistência das fezes: <input type="checkbox"/> sólida <input type="checkbox"/> pastosa <input type="checkbox"/> solta <input type="checkbox"/> líquida
Data da segunda coleta de fezes (dd/mm/aa): ____/____/____
Consistência das fezes: <input type="checkbox"/> sólida <input type="checkbox"/> pastosa <input type="checkbox"/> solta <input type="checkbox"/> líquida

Assinatura do encarregado

Data: ____/____/____

dd mm aa

COLETA DE AMOSTRAS E RESULTADOS NA TRIAGEM.

Resultado do exame parasitológico (KK) da primeira coleta de amostra de fezes:

1ª lâmina: _____ ovos/grama

2ª lâmina: _____ ovos/grama

Resultado do exame parasitológico (KK) da segunda coleta de amostra de fezes:

1ª lâmina: _____ ovos/grama

2ª lâmina: _____ ovos/grama

Média da contagem de ovos na triagem: _____ ovos/grama

VISITA DE RECRUTAMENTO

Data da entrevista de recrutamento (dd/mm/aa): ____/____/____

Critério de inclusão para recrutamento – marque os quadrados apropriados:

- | | | |
|--|----------------------------|----------------------------|
| 1) Idade: 10-19 anos | <input type="checkbox"/> S | <input type="checkbox"/> N |
| 2) Podendo e querendo ser acompanhado por 12 meses | <input type="checkbox"/> S | <input type="checkbox"/> N |
| 3) Caso confirmado de esquistossomose, com duas amostras de fezes coletadas e mais de 100 ovos de <i>Schistosoma mansoni</i> por grama de fezes. | <input type="checkbox"/> S | <input type="checkbox"/> N |
| 4) Consentimento livre e esclarecido | <input type="checkbox"/> S | <input type="checkbox"/> N |

Data do consentimento (dd/mm/aa): ____/____/____

Se qualquer resposta aos itens acima for N (Não),o sujeito não é incluído

Critério de exclusão para recrutamento – marque os quadrados apropriados		
1) Gravidez (confirmada por teste de gravidez) ou amamentação	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> N
2) Hipersensibilidade conhecida ao praziquantel	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> N
3) Sinais/sintomas clínicos de doença aguda, além de esquistossomose, caracterizada por::	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> N
<input type="checkbox"/> Febre (temp > 37.5°C)	<input type="checkbox"/> incapacidade para sentar,	
<input type="checkbox"/> dor muscular e/ou articular	ficar em pé ou caminhar	
	<input type="checkbox"/> Outra, especifique: _____	
4) Doença crônica severa, incluindo esquistossomose crônica, caracterizada por	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> N
:		
<input type="checkbox"/> hepato-esplenomegalia	<input type="checkbox"/> telangectasia	
<input type="checkbox"/> icterícia	<input type="checkbox"/> diarreia com sangue (> 3 episódios nas últimas 24 hs)	
<input type="checkbox"/> ascite	<input type="checkbox"/> Outra, especifique: _____	
<input type="checkbox"/> cabeça de medusa		
5) História de uso de praziquantel nos últimos 30 dias	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> N
6) Usando (hoje ou na semana passada) corticóide.	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> N

Se qualquer resposta aos itens acima nos critérios de exclusão for S (Sim), o sujeito é excluído

Se o/a paciente não preencher todos os critérios de inclusão e/ou exclusão, ele/ela deve ser excluído do estudo.

Assinatura do encarregado

Data: ____/____/____

dd mm aa

ESTADO NUTRICIONAL

Peso: _____ Kg Altura _____ m Idade: _____ anos _____ meses
--

Valores NCHS: <input type="checkbox"/> <P3 <input type="checkbox"/> P3-P10 <input type="checkbox"/> P10-P90 <input type="checkbox"/> P90-P97 <input type="checkbox"/> P>97
--

Valor IMC:

Assinatura do encarregado

Data: ____/____/____
 dd mm aa

ULTRASSONOGRAFIA (USG)

Exame USG – marque os quadrados apropriados:		
1) Fibrose periportal	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> N

Se a resposta for S(sim), complete os passos seguintes

2) Grau de fibrose I	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> N
II	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> N
III	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> N
3) Padrão de Fibrose: <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> F		
4) Hepatomegalia	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> N
Esplenomegalia	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> N

Assinatura do encarregado

Data: ____/____/____
dd mm aa

TRATAMENTO

Peso do paciente: _____ Kg

Abra o envelope com o ID # do estudo e o código de tratamento correspondente: praziquantel 40 mg/Kg ou praziquantel 60 mg/Kg.

Ponha o adesivo do ID do estudo no boletim de triagem e nesta página. Mantenha os outros adesivos anexados a este formulário.

*De acordo com o peso do paciente e o tratamento designado, forneça o número de comprimidos de praziquantel como especificado na **Tabela de tratamento** junto com um pouco de água, e observe o paciente engolindo o medicamento.*

Recoloque o código de tratamento no envelope, sele-o e assine-o.

O tratamento com Praziquantel foi administrado ao paciente em:

Data: ____/____/____, Horário: ____:____

dd mm aa

hh min

Assinatura da pessoa que administrou a medicação

A OBSERVAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS COMEÇA AGORA

Você deve informar ao/à paciente que solicite assistência se ele/ela apresentar alguma reação nas próximas 4 horas.

Se o/a paciente vomitar durante os 30 minutos posteriores à administração do praziquantel, o medicamento deve ser administrado novamente.

Se houver reação referida ou observada nas próximas 4 horas, preencha imediatamente o **Formulário de Eventos Adversos no Dia 0 (D0)** específico.

Se durante as 4 horas de observação nenhum Evento Adverso for registrado, preencha o formulário **Resumo de Eventos Adversos no Dia 0 (D0)**.

Assinatura do encarregado

Data: ____/____/____
dd mm aa

FORMULÁRIO DE EVENTOS ADVERSOS NO DIA 0

Para **cada** evento adverso, forneça as seguintes informações:

Marque os eventos adversos observados:

<input type="checkbox"/> Dor abdominal <input type="checkbox"/> Náusea <input type="checkbox"/> Vômito	<input type="checkbox"/> Diarréia <input type="checkbox"/> Anorexia <input type="checkbox"/> Febre (Temp= ____ °C)	<input type="checkbox"/> Dor de cabeça <input type="checkbox"/> Tonteira <input type="checkbox"/> Reação alérgica
Outro, especifique: _____		
Há quanto tempo você tem estes sintomas?		
o desde a administração do PZQ Horário: ____:____ hh mm	<input type="checkbox"/> 1 dia <input type="checkbox"/> 2 dias <input type="checkbox"/> 3 dias <input type="checkbox"/> 4 dias <input type="checkbox"/> 5 dias <input type="checkbox"/> > 5 dias Eles se tornaram piores desde a administração do PZQ? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Caso sim, em que horário eles pioram (hh:mm): ____:____ .	
<p><i>Prossiga nas classificações abaixo:</i></p>		
Severidade (Apêndice A)	Seriidade (Apêndice B)	Relação de Causa-efeito com PZQ (Apêndice B)
<input type="checkbox"/> 1= leve <input type="checkbox"/> 2= moderado <input type="checkbox"/> 3= severo <input type="checkbox"/> 4= risco de vida	<input type="checkbox"/> 1= não sério <input type="checkbox"/> 2= sério*	<input type="checkbox"/> 1= não relacionado <input type="checkbox"/> 2= improvável <input type="checkbox"/> 3= possível <input type="checkbox"/> 4= provável <input type="checkbox"/> 5= muito provável <input type="checkbox"/> 6= dados insuficientes

Para **cada** evento adverso, forneça as seguintes informações:

Marque os eventos adversos observados:

<input type="checkbox"/> Dor abdominal	<input type="checkbox"/> Diarréia	<input type="checkbox"/> Dor de cabeça
<input type="checkbox"/> Náusea	<input type="checkbox"/> Anorexia	<input type="checkbox"/> Tonteira
<input type="checkbox"/> Vômito	<input type="checkbox"/> Febre (Temp= ____ °C)	<input type="checkbox"/> Reação alérgica
Outro, especifique: _____		
Há quanto tempo você tem estes sintomas?		
o desde a administração do PZQ	<input type="checkbox"/> 1 dia <input type="checkbox"/> 2 dias <input type="checkbox"/> 3 dias <input type="checkbox"/> 4 dias <input type="checkbox"/> 5 dias <input type="checkbox"/> > 5 dias	
Horário: ____:____ hh mm	Eles se tornaram piores desde a administração do PZQ?	
	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
	Caso sim, em que horário eles pioram (hh:mm): ____:____ .	
Prossiga nas classificações abaixo:		
Severidade (Apêndice A)	Seriedade (Apêndice B)	Relação de Causa-efeito com PZQ (Apêndice B)
<input type="checkbox"/> 1= leve <input type="checkbox"/> 2= moderado <input type="checkbox"/> 3= severo <input type="checkbox"/> 4= risco de vida	<input type="checkbox"/> 1= não sério <input type="checkbox"/> 2= sério*	<input type="checkbox"/> 1= não relacionado <input type="checkbox"/> 2= improvável <input type="checkbox"/> 3= possível <input type="checkbox"/> 4= provável <input type="checkbox"/> 5= muito provável <input type="checkbox"/> 6= dados insuficientes

FORMULÁRIO DE EVENTOS ADVERSOS NO DIA 0

Para **cada** evento adverso, forneça as seguintes informações:

Marque os eventos adversos observados:

<input type="checkbox"/> Dor abdominal	<input type="checkbox"/> Diarréia	<input type="checkbox"/> Dor de cabeça
<input type="checkbox"/> Náusea	<input type="checkbox"/> Anorexia	<input type="checkbox"/> Tonteira
<input type="checkbox"/> Vômito	<input type="checkbox"/> Febre (Temp= ____ °C)	<input type="checkbox"/> Reação alérgica
Outro, especifique: _____		

Há quanto tempo você tem estes sintomas?	
o desde a administração do PZQ Horário: ____:____ hh mm	<input type="checkbox"/> 1 dia <input type="checkbox"/> 2 dias <input type="checkbox"/> 3 dias <input type="checkbox"/> 4 dias <input type="checkbox"/> 5 dias <input type="checkbox"/> > 5 dias Eles se tornaram piores desde a administração do PZQ? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Caso sim, em que horário eles pioram (hh:mm): ____:____ .

Prossiga nas classificações abaixo:

Severidade (Apêndice A)	Seriidade (Apêndice B)	Relação de Causa-efeito com PZQ (Apêndice B)
<input type="checkbox"/> 1= leve <input type="checkbox"/> 2= moderado <input type="checkbox"/> 3= severo <input type="checkbox"/> 4= risco de vida	<input type="checkbox"/> 1= não sério <input type="checkbox"/> 2= sério*	<input type="checkbox"/> 1= não relacionado <input type="checkbox"/> 2= improvável <input type="checkbox"/> 3= possível <input type="checkbox"/> 4= provável <input type="checkbox"/> 5= muito provável <input type="checkbox"/> 6= dados insuficientes

FORMULÁRIO DE EVENTOS ADVERSOS NO DIA 0

Para **cada** evento adverso, forneça as seguintes informações:

Marque os eventos adversos observados:

<input type="checkbox"/> Dor abdominal <input type="checkbox"/> Náusea <input type="checkbox"/> Vômito	<input type="checkbox"/> Diarréia <input type="checkbox"/> Anorexia <input type="checkbox"/> Febre (Temp= ____ °C)	<input type="checkbox"/> Dor de cabeça <input type="checkbox"/> Tonteira <input type="checkbox"/> Reação alérgica
Outro, especifique: _____		
Há quanto tempo você tem estes sintomas?		
o desde a administração do PZQ Horário: ____:____ hh mm	<input type="checkbox"/> 1 dia <input type="checkbox"/> 2 dias <input type="checkbox"/> 3 dias <input type="checkbox"/> 4 dias <input type="checkbox"/> 5 dias <input type="checkbox"/> > 5 dias Eles se tornaram piores desde a administração do PZQ? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Caso sim, em que horário eles pioram (hh:mm): ____:____ .	
<p><i>Prossiga nas classificações abaixo:</i></p>		
Severidade (Apêndice A)	Seriidade (Apêndice B)	Relação de Causa-efeito com PZQ (Apêndice B)
<input type="checkbox"/> 1= leve <input type="checkbox"/> 2= moderado <input type="checkbox"/> 3= severo <input type="checkbox"/> 4= risco de vida	<input type="checkbox"/> 1= não sério <input type="checkbox"/> 2= sério*	<input type="checkbox"/> 1= não relacionado <input type="checkbox"/> 2= improvável <input type="checkbox"/> 3= possível <input type="checkbox"/> 4= provável <input type="checkbox"/> 5= muito provável <input type="checkbox"/> 6= dados insuficientes

FORMULÁRIO DE EVENTOS ADVERSOS NO DIA 0

Para **cada** evento adverso, forneça as seguintes informações:

Marque os eventos adversos observados:

<input type="checkbox"/> Dor abdominal	<input type="checkbox"/> Diarréia	<input type="checkbox"/> Dor de cabeça
<input type="checkbox"/> Náusea	<input type="checkbox"/> Anorexia	<input type="checkbox"/> Tonteira
<input type="checkbox"/> Vômito	<input type="checkbox"/> Febre (Temp= ____ °C)	<input type="checkbox"/> Reação alérgica
Outro, especifique: _____		

Há quanto tempo você tem estes sintomas?

o desde a administração
do PZQ

1 dia 2 dias 3 dias 4 dias 5 dias > 5 dias

Horário: ____:____

hh mm

Eles se tornaram piores desde a administração do PZQ?

Sim Não

Caso sim, em que horário eles pioram (hh:mm): ____:____ .

Prossiga nas classificações abaixo:

Severidade (Apêndice A)	Seriidade (Apêndice B)	Relação de Causa-efeito com PZQ (Apêndice B)
<input type="checkbox"/> 1= leve <input type="checkbox"/> 2= moderado <input type="checkbox"/> 3= severo <input type="checkbox"/> 4= risco de vida	<input type="checkbox"/> 1= não sério <input type="checkbox"/> 2= sério*	<input type="checkbox"/> 1= não relacionado <input type="checkbox"/> 2= improvável <input type="checkbox"/> 3= possível <input type="checkbox"/> 4= provável <input type="checkbox"/> 5= muito provável <input type="checkbox"/> 6= dados insuficientes

RESUMO DOS EVENTOS ADVERSOS NO DIA 0

Este formulário deve ser preenchido 4 horas após a administração do PZQ (impreterivelmente).

Horário : _____:_____

hh min

Sintoma/sinal clínico	Ausente ou presente	Grau de severidade	Seriedade	Relação com a droga
	A= ausente ou P= presente	Grau 1= leve Grau 2= moderado Grau 3= severo Grau 4= risco de vida (Apêndice A)	1= não sério 2= sério* (Apêndice B)	1 = não relacionado 2= improvável 3= possível 4= provável 5= Muito provável 6= Dados insuficientes
Dor abdominal				
Náusea				
Vômito				
Diarréia				
Anorexia				
Febre				
Dor de cabeça				
Tonteira				
Reação alérgica				
Outros, especifique:				

--	--	--	--	--

* Se o Evento Adverso for sério, preencha o formulário apropriado.

Assinatura do encarregado

Data: ____/____/____

dd mm aa

VISITA DE ACOMPANHAMENTO NO DIA 1

Esta visita deve ser feita 24 hs (+/- 2 horas) após a administração do praziquantel.

O paciente foi entrevistado em:

Data: ____/____/____, Horário: ____:____

dd mm aa

hh min

De acordo com o paciente, ele/ela apresentou alguma **nova** reação desde a administração do praziquantel? Se a resposta for sim, marque o sintoma que foi relatado no quadrado apropriado e marque com **E** (espontâneo) na coluna 2.

Após o registro da resposta espontânea, pergunte sobre cada um dos sinais/sintomas listados abaixo. Se a resposta for sim, marque o sintoma que foi relatado no quadrado apropriado e marque com **A** (ativo) na coluna 2.

Para cada sinal/sintoma relatado, classifique de acordo com a severidade, seriedade e relação com a droga de acordo com os **Apêndices A e B**.

EVENTOS ADVERSOS RELATADOS NO DIA 1.

Sintoma/sinal clínico	Esponâneo ou Ativo	Grau de severidade	Seriedade	Relação com a droga
	E= espontâneo ou A= ativo	Grau 1= leve Grau 2= moderado Grau 3= severo Grau 4= risco de vida. (Apêndice A)	1= não sério 2= sério* (Apêndice B)	1 = não relacionado 2= improvável 3= possível 4= provável 5= Mais provável 6= Dados insuficientes
Dor abdominal <input type="checkbox"/>				
Náusea <input type="checkbox"/>				
Vômito <input type="checkbox"/>				
Diarréia <input type="checkbox"/>				
Anorexia <input type="checkbox"/>				
Febre <input type="checkbox"/>				
Dor de cabeça <input type="checkbox"/>				
Tonteira <input type="checkbox"/>				
Reação alérgica <input type="checkbox"/>				
Outra, especifique:				

**Se o evento adverso for sério, preencha o formulário apropriado.*

Assinatura do encarregado

Data: ____/____/____

dd mm aa

PARÂMETROS SANGUÍNEOS

Dados hematológicos – marque os quadrados apropriados:			
1) Hemoglobina	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Anormal, valor: _____ g/dl	Significativo? <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N
2) Hematócrito	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Anormal, valor: _____ %	Significativo? <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N
3) Contagem de eritrócito	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Anormal, valor: _____ x 10 ⁵ /mm ³	Significativo? <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N
4) Leucócitos	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Anormal, valor: _____ /mm ³	Significativo? <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N
5) Neutrófilos	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Anormal, valor: _____ /mm ³	Significativo? <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N
6) Linfócitos	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Anormal, valor: _____ /mm ³	Significativo? <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N
7) Eosinófilos	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Anormal, valor: _____ /mm ³	Significativo? <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N

Dados bioquímicos – marque os quadrados apropriados:			
1) Bilirrubina sérica total	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Anormal, valor: _____ mg%	Significativo? <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N
2) Bilirrubina sérica direta	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Anormal, valor: _____ mg%	Significativo? <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N
3) Bilirrubina sérica indireta	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Anormal, valor: _____ mg%	Significativo? <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N
4) Fosfatase alcalina	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Anormal, valor: _____ u/L	Significativo? <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N
5) AST	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Anormal, valor: _____ u/L	Significativo? <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N
6) ALT	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Anormal, valor: _____ u/L	Significativo? <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N

			<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N
--	--	--	---

Dados Imunológicos – complete:

1) Título de IgG:	SEA:	SWAP:
2) IFN-gama (pg/ml):	SEA:	SWAP:
3) IL-4 (pg/ml):	SEA:	SWAP:

Assinatura do encarregado

Data: ____/____/____

dd mm aa

VISITA DE ACOMPANHAMENTO 21 DIAS

Esta visita deve ser feita 21 dias (+/- 2 dias) após a administração do praziquantel.

O paciente foi entrevistado em: ____/____/____

dd mm aa

De acordo com o paciente, ele/ela apresentou alguma **nova** reação desde a administração do praziquantel? Se a resposta for sim, marque o sintoma que foi relatado no quadrado apropriado e marque com **E** (espontâneo) na coluna 2.

Após o registro da resposta espontânea, pergunte sobre cada um dos sinais/sintomas listados abaixo. Se a resposta for sim, marque o sintoma que foi relatado no quadrado apropriado e marque com **A** (ativo) na coluna 2.

Para cada sinal/sintoma relatado, classifique de acordo com a severidade, seriedade e relação com a droga de acordo com os **Apêndices A e B**.

EVENTOS ADVERSOS RELATADOS NO DIA 21.

Sintoma/sinal clínico	Espontâneo ou Ativo	Grau de severidade	Seriedade	Relação com a droga
	E= espontâneo ou A= ativo	Grau 1= leve Grau 2= moderado Grau 3= severo Grau 4= risco de vida (Apêndice A)	1= não sério 2= sério* (Apêndice B)	1 = não relacionado 2= improvável 3= possível 4= provável 5= Mais provável 6= Dados insuficientes
Dor abdominal <input type="checkbox"/>				
Náusea <input type="checkbox"/>				
Vômito <input type="checkbox"/>				
Diarréia <input type="checkbox"/>				

Anorexia	<input type="checkbox"/>				
Febre	<input type="checkbox"/>				
Dor de cabeça	<input type="checkbox"/>				
Tonteira	<input type="checkbox"/>				
Reação alérgica	<input type="checkbox"/>				
Outra, especifique:					

** Se o Evento Adverso for sério, preencha o formulário apropriado.*

O paciente teve outra doença durante este período?	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> N
Caso sim, que doença?		
O paciente fez uso de outro medicamento durante este período?	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> N
Caso sim, que medicamento?		
O paciente tomou praziquantel ou oxamniquine durante este período?	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> N

O paciente sofre atualmente de outra doença?	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> N
Caso sim:		
1) Qual?		
2) Que medidas foram tomadas?		

3) Que medicação foi prescrita?

Assinatura do encarregado

Data: ____/____/____
dd mm aa

COLETA DE AMOSTRAS E RESULTADOS NO DIA 21.

Data da primeira coleta de amostra de fezes: ____/____/____

dd mm aa

Consistência das fezes: sólida pastosa solta líquida

Resultado do exame parasitológico (KK):

1ª lâmina: _____ ovos/grama

2ª lâmina: _____ ovos/grama

Data da segunda coleta de amostra de fezes: ____/____/____

dd mm aa

Consistência das fezes: sólida pastosa solta líquida

Resultado do exame parasitológico (KK):

1ª lâmina: _____ ovos/grama

2ª lâmina: _____ ovos/grama

Média da contagem de ovos na visita do Dia 21: _____ ovos/grama

Taxa de redução de ovos: _____ %.

(Estimativa da diferença na contagem de ovos entre *D21* e triagem)

Baseado no exame de fezes da triagem e no exame hematológico do recrutamento, você forneceu ao paciente algum dos medicamentos a seguir?

mebendazol

albendazol

suplemento de ferro

Assinatura do encarregado

Data: ____/____/____

dd mm aa

VISITA DE ACOMPANHAMENTO 6 MESES

Esta visita deve ser feita 6 meses (+/- 7 dias) após a administração do praziquantel

Data em que o paciente foi entrevistado: ____/____/____

dd mm aa

O paciente fez uso de praziquantel ou oxamniquine durante este período? S N

ULTRASSONOGRAFIA (USG)

Exame USG – marque os quadrados apropriados:

1) Fibrose periportal S N

Se a resposta for S(sim), complete os passos seguintes

2) Grau de fibrose I S N

II S N

III S N

3) Padrão de Fibrose: A B C D E F

4) Hepatomegalia S N

Esplenomegalia S N

Assinatura do encarregado

Data: ____/____/____

dd mm aa

COLETA DE AMOSTRAS E RESULTADOS DA VISITA MÊS 6.

Data da primeira coleta de amostra de fezes: ____/____/____

dd mm aa

Consistência das fezes: sólida pastosa solta líquida

Resultado do exame parasitológico (KK):

1ª lâmina: _____ ovos/grama

2ª lâmina: _____ ovos/grama

Data da segunda coleta de amostra de fezes: ____/____/____

dd mm aa

Consistência das fezes: sólida pastosa solta líquida

Resultado do exame parasitológico (KK):

1ª lâmina: _____ ovos/grama

2ª lâmina: _____ ovos/grama

Média da contagem de ovos na visita do mês 6: _____ ovos/grama

Assinatura do encarregado

Data: ____/____/____

dd mm aa

VISITA DE ACOMPANHAMENTO 12 MESES

Esta visita deve ser feita 12 meses (+/- 14 dias) após a administração do praziquantel

Data em que o paciente foi entrevistado: ____/____/____

dd mm aa

O paciente fez uso de praziquantel ou oxamniquine durante este período? S N

ULTRASSONOGRAFIA (USG)

Exame USG – marque os quadrados apropriados:

1) Fibrose periportal S N

Se a resposta for S(sim), complete os passos seguintes

2) Grau de fibrose I S N

II S N

III S N

3) Padrão de Fibrose: A B C D E F

4) Hepatomegalia S N

Esplenomegalia S N

Assinatura do encarregado

Data: ____/____/____

dd mm aa

COLETA DE AMOSTRAS E RESULTADOS DA VISITA MÊS 12.

Data da primeira coleta de amostra de fezes: ____/____/____

dd mm aa

Consistência das fezes: sólida pastosa solta líquida

Resultado do exame parasitológico (KK):

1ª lâmina: _____ ovos/grama

2ª lâmina: _____ ovos/grama

Data da segunda coleta de amostra de fezes: ____/____/____

dd mm aa

Consistência das fezes: sólida pastosa solta líquida

Resultado do exame parasitológico (KK):

1ª lâmina: _____ ovos/grama

2ª lâmina: _____ ovos/grama

Média da contagem de ovos na visita do mês 12: _____ ovos/grama

Assinatura do encarregado

Data: ____/____/____

dd mm aa

APÊNDICE A

Escala de gradação para a determinação da severidade dos eventos adversos:

Sintomas clínicos	grau 1	grau 2	grau 3	grau 4
Dor abdominal (2)	Leve	Moderado (sem necessidade de tratamento)	Moderado (necessidade de tratamento)	Severo (hospitalização para tratamento)
Náusea (1)	Desconforto leve; com ingestão moderada	Desconforto moderado; ingestão diminuída significativamente; algumas atividades limitadas	Desconforto severo; nenhuma ingestão significativa; atividades limitadas	Ingestão fluida mínima
Vômito (2)	1 episódio/dia	2-3 episódios/dia	4-6 episódios/dia	Mais de 6 episódios/dia ou Vômito incontrolável
Diarréia (2)	Leve mudança na consistência e/ou frequência das fezes	Fezes líquidas	Fezes líquidas mais de 4x a quantidade ou frequência normal para esta criança	Fezes líquidas mais de 8x a quantidade ou frequência normal para esta criança
Anorexia (2)	-----	Diminuição do apetite	Apetite muito diminuído, sem ingestão de alimentos sólidos	Sem ingestão de sólidos ou líquidos
Febre (1)	37.7 – 38.5 ° C	38.6 – 39.5 ° C	39.6 – 40.5 ° C	> 40.5 ° C
Dor de cabeça (1)	Leve, sem necessidade de tratamento	Passageira, moderada; tratamento necessário	Severa; responde à terapia narcótica inicial	Intratável; requer terapia narcótica repetida
Sonolência(3)	Não interferindo na função	Interferindo na função, mas não interferindo com as atividades do dia-a-dia	Interferindo com as atividades do dia-a-dia	Acamado, Incapacitante
Reação alérgica (1)	Prurido sem rash cutâneo	Urticária localizada	Urticária generalizada; angioedema	Anafilaxia

Adaptado do (1) WHO Toxicity Grading Scale, (2) Division of Microbiology and Infectious Diseases (DMID/NIH) Pediatric Toxicity Tables, e (3) National Cancer Institute (NCI) Toxicity Grading Scale.

Gradação de severidade para outros eventos adversos deve ser estimada como se segue:

Grau 1	Leve. Desconforto leve ou passageiro (< 48hs); sem necessidade de intervenção médica/terapia
Grau 2	Moderado. Limitação leve a moderada nas atividades, necessidade de algum tipo de assistência; sem/com necessidade mínima de intervenção médica/terapia
Grau 3	Severo. Atividade limitada, alguma assistência necessária; intervenção médica/terapia necessária, possível hospitalização.
Grau 4	Risco de vida. Limitação extrema nas atividades, necessidade de assistência significativa; necessidade de intervenção médica/terapia significativa, hospitalização provavelmente necessária.

APÊNDICE B

1. Definição de Eventos Adversos Sérios (EAS)

Um evento adverso sério é qualquer ocorrência médica refratária ao tratamento, em qualquer dose, com uma ou mais das características abaixo:

- *Resulta em morte,*
- *Oferece risco de vida*,*
- *Requer hospitalização ou prolongamento da hospitalização,*
- *Resulta em incapacidade/incapacidade, persistente ou significativa ou*
- *é uma anomalia congênita.*

*Nota: O termo "risco de vida" na definição de "sério" se refere a um evento no qual o paciente corria o risco de morrer durante o evento; não se refere a um evento que poderia ter causado a morte se fosse mais severo.

Também devem ser considerados EAS aqueles eventos médicos importantes que constituem ameaças de vida iminentes ou não resultam diretamente em morte ou hospitalização, mas que podem pôr a vida do paciente em risco ou requerer intervenção para prevenção de outros efeitos listados acima.

Todos os relatos de eventos adversos sérios (EASs) devem ser enviados ao Monitor Clínico ou Supervisor em até 24 horas da identificação da ocorrência do EAS

(ICH Guideline for GCP – Clinical Safety Data Management)

2. Termos para avaliação de causalidade

Não relacionado: O evento está claramente relacionado a outros fatores, tais como o estado clínico do paciente, intervenção terapêutica ou terapia concomitante.

Improvável: O evento foi provavelmente produzido por outros fatores tais como o estado clínico do paciente, intervenção terapêutica ou terapia concomitante, e não segue um padrão de resposta conhecida ao resultado do experimento.

Possível: O evento:

segue uma seqüência temporal razoável com o momento de administração do produto; *e/ou*

segue um padrão de resposta conhecido ao produto estudado; *mas*

pode ter sido produzido por outros fatores, tais como o estado clínico do paciente, intervenção terapêutica ou terapia concomitante.

Provável: O evento:

segue uma seqüência temporal razoável a partir da administração do produto; *e/ou*

segue um padrão de resposta conhecido ao produto estudado; *e*

pode ter sido produzido por outros fatores tais como o estado clínico do paciente, intervenção terapêutica ou terapia concomitante.

Muito provável: O evento:

segue uma seqüência temporal razoável a partir da administração do produto; *e/ou*

segue um padrão de resposta conhecido ao produto sob estudo; *e*

pode ter sido produzido por outros fatores tais como o estado clínico do paciente, intervenção terapêutica ou terapia concomitante, *e*

também ocorre imediatamente após a administração do produto, ou melhora com a interrupção do produto ou há uma reação positiva no local de aplicação.

Dados insuficientes para avaliação: Não existe informação clínica e/ou laboratorial para sugerir a relação do evento com o produto em experimentação.

APÊNDICE C

Valores médios normais para parâmetros hematológicos e bioquímicos

Teste-Lab	Parâmetros	Valores médios normais
Hematológico	Hemoglobina	13.0 a 17.8 g/dl (H) 12.0 a 16.0 g/dl (M)
	Hematócrito	39% a 53% (H) 35% a 47% (M)
	Contagem de eritrócito	5.5×10^5 a 6.1×10^5 / mm ³ (H) 4.0×10^5 a 5.5×10^5 / mm ³ (M)
	Contagem de leucócito	4,000 a 11,000/mm ³
	Eosinófilo	40-660/mm ³
	Linfócito	800 a 4,400/mm ³
Bioquímico	Bilirrubina sérica: total direta indireta	0.2 a 0.8 mg% 0.1 a 0.4 mg% 0.2 a 0.7 mg%
	Fosfatase alcalina	62 a 176 u/l (H) 56 a 155 u/l (M)
	Aspartato aminotransferase sérica	10 a 30 u/l
	Alamina aminotransferase sérica	5 a 30 u/l

H= homem, M=mulher

ANEXO C

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para os responsáveis por menores de 18 anos - triagem

Nome do Investigador Principal: Otávio Sarmento Pieri

Nome da Instituição: Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães – Fiocruz (CPqAM/Fiocruz)

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido dos pais/responsáveis pelos moradores de Nova Caiará com idade entre 10 e <18 anos (menores), que vão participar da triagem para a pesquisa “Avaliação da dosagem do praziquantel para tratamento da esquistossomose em áreas hiperendêmicas do Nordeste brasileiro”

Meu filho/filha foi convidado (a) para participar da fase de triagem da pesquisa acima sobre uma doença chamada esquistossomose, também conhecida como xistose. Meu filho/filha foi informado(a) de que essa doença é muito comum em Pernambuco, principalmente nesta área, transmitida por caramujos que vivem em valas, riachos, pântanos e lagoas de água doce, podendo causar dor e inchaço na barriga (barriga d'água). Hoje em dia existe um remédio muito bom contra essa doença. Duas dosagens diferentes desse remédio são usadas para tratar a doença, mas ainda não se sabe qual das duas é a melhor. Para descobrir qual é a melhor dosagem do remédio para curar as pessoas com esquistossomose, é preciso primeiro saber quais são as pessoas que tem a doença. Por isso é que meu filho/filha foi convidado(a) para participar dessa fase inicial da pesquisa.

Fui informado(a) de que, se eu concordar que meu filho/filha participe dessa fase inicial da pesquisa, ele/ela será entrevistado(a) e precisará fornecer 2 amostras de fezes no intervalo de 5 dias. Os pesquisadores lhe entregarão os potes para coletar as fezes e passarão na casa dele/dela para recolhê-los. Se minha filha está em idade fértil, ela também que fornecer uma amostra de urina para o teste de gravidez. Em menos de 1 semana os pesquisadores virão de novo à casa dele/dela para comunicar o resultado dos exames.

Fui informado(a) de que, se meu filho/filha participar desta fase da pesquisa, os pesquisadores providenciarão o tratamento de qualquer problema de saúde porventura identificado pelos exames de fezes. Além desse benefício pessoal, a participação dele/dela na pesquisa ajudará a curar melhor as pessoas com esquistossomose em todo o Nordeste.

Fui informado(a) de que os pesquisadores providenciarão, se necessário, um atestado para abonar faltas ou atrasos de meu filho/filha, e de pais ou responsáveis na escola e/ou no trabalho.

Fui informado(a) de que todas as informações a respeito de meu filho/filha obtidas na pesquisa, inclusive os resultados dos exames, serão confidenciais.

Fui informado(a) de que meu filho/filha não é obrigado(a) a participar desta pesquisa. Mesmo que meu filho/filha não queira participar dela, continuará a ter todos os benefícios que teria participando da pesquisa, inclusive atendimento e tratamento no Posto de Saúde.

Fui informado(a) de que meu filho/filha pode deixar de participar desta pesquisa a qualquer tempo, se assim o desejar, sem perder qualquer direito como paciente. O tratamento dele/dela no Posto de Saúde não será afetado de forma alguma, mesmo que ele/ela desista de participar da pesquisa.

Fui informado(a) de que esta proposta foi revista e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães (CEP-CPqAM), Fiocruz, que tem como tarefa garantir que os participantes da pesquisa estão protegidos de qualquer dano. Se eu quiser ter mais informações sobre esse Comitê, posso procurar a Dra. Ana Maria Aguiar, no CPqAM, Av. Moraes Rego, s/n, Campus da Universidade Federal de Pernambuco (Cidade Universitária), tel.: 2101-2500, em Recife.

Se eu tiver qualquer dúvida agora ou depois, eu posso entrar em contato com a responsável médica pela pesquisa, Ana Lúcia Coutinho, no Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Medicina Clínica – UFPE, Rua prof. Moraes Rêgo, s/nº - Hospital das Clínicas, Cidade Universitária – Recife, CEP 50670-420, PE – Brasil, E-mail: alcoutinho@superiq.com.br, telefone: (552181) 3221-0758 e (552181) 32718534.

Eu posso também contatar pesquisador principal, Dr. Otávio Sarmiento Pieri e a Dra Constança Simões Barbosa, Chefe do Departamento de Parasitologia do CPqAM, Av. Moraes Rego, s/n, Campus da Universidade Federal de Pernambuco (Cidade Universitária), tel.: 2101-2572, em Recife.

Eu li as informações acima, ou elas foram lidas para mim. Eu tive a oportunidade de fazer perguntas sobre elas, e todas as perguntas que fiz foram respondidas satisfatoriamente. Eu concordo livremente que meu filho/filha participe desta pesquisa e entendo que é direito dele/dela desistir de participar da pesquisa a qualquer tempo, sem que isso afete os direitos dele/dela aos cuidados médicos.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será assinado em duas vias, e uma delas me pertence.

Nome do participante: _____

Endereço do participante: _____

Assinatura pelo responsável: _____

Data: ___/___/_____ Local: _____

O participante deu consentimento oral?

Sim Não Não aplicável*

* Não aplicável a crianças com menos de 14 anos que, pelo julgamento do investigador, não compreendem as informações concernentes ao estudo.

Se analfabeto

Assinado pelo pesquisador: _____

Nome do pesquisador: _____

Na presença de uma testemunha independente alfabetizada (se possível, indicada pelo participante).

Nome da testemunha: _____

Endereço da testemunha: _____

Data: ___/___/____ Local: _____

ANEXO D

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para triagem de pacientes entre 18 e 19 anos

Nome do Investigador Principal: Otávio Sarmiento Pieri

Nome da Instituição: Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães – Fiocruz
(CPqAM/Fiocruz)

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido dos moradores de Nova Caiará com idade entre 18 e 19 anos (adultos), que vão participar da triagem para a pesquisa “Avaliação da dosagem do praziquantel para tratamento da esquistossomose em áreas hiperendêmicas do Nordeste brasileiro”

Eu fui convidado(a) para participar da fase de triagem da pesquisa acima sobre uma doença chamada esquistossomose, também conhecida como xistose. Fui informado(a) de que essa doença é muito comum em Pernambuco, principalmente nesta área, transmitida por caramujos que vivem em valas, riachos, pântanos e lagoas de água doce, podendo causar dor e inchaço na barriga (barriga d’água). Hoje em dia existe um remédio muito bom contra essa doença. Duas dosagens diferentes desse remédio são usadas para tratar a doença, mas ainda não se sabe qual das duas é a melhor. Para descobrir qual é a melhor dosagem do remédio para curar as pessoas com esquistossomose, é preciso primeiro saber quais são as pessoas que tem a doença. Por isso é que eu fui convidado para participar dessa fase inicial da pesquisa.

Fui informado de que, se eu concordar em participar dessa fase inicial da pesquisa, serei entrevistado e precisarei fornecer 2 amostras de fezes no intervalo de 5 dias. Os pesquisadores me entregarão os potes para coletar as fezes e passarão na minha casa para recolhê-los. Mulheres em idade fértil terão também que fornecer uma amostra de urina para o teste de gravidez. Em menos de 1 semana eles virão de novo à minha casa e para me comunicar o resultado dos exames.

Fui informado de que, se eu participar desta fase da pesquisa, os pesquisadores providenciarão o tratamento de qualquer problema de saúde porventura identificado pelos exames de fezes. Além desse benefício pessoal, minha participação na pesquisa ajudará a curar melhor as pessoas com esquistossomose em todo o Nordeste.

Fui informado de que os pesquisadores providenciarão, se necessário, um atestado para abonar faltas ou atrasos meus, de meus pais ou responsáveis na escola e/ou no trabalho.

Fui informado de que todas as informações a meu respeito obtidas na pesquisa, inclusive os resultados dos meus exames, serão confidenciais.

Fui informado de que não sou obrigado a participar desta pesquisa. Mesmo que eu não queira participar dela, continuarei a ter todos os benefícios que teria participando da pesquisa, inclusive atendimento e tratamento no Posto de Saúde.

Fui informado de que posso deixar de participar desta pesquisa a qualquer tempo, se assim o desejar, sem perder qualquer direito como paciente. Meu tratamento no Posto de Saúde não será afetado de forma alguma, mesmo que eu desista de participar da pesquisa.

Fui informado de que esta proposta foi revista e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães (CEP-CPqAM), Fiocruz, que tem como tarefa garantir que os participantes da pesquisa estão protegidos de qualquer dano. Se eu quiser ter mais informações sobre esse Comitê, posso procurar a Dra. Ana Maria Aguiar, no CPqAM, Av. Moraes Rego, s/n, Campus da Universidade Federal de Pernambuco (Cidade Universitária), tel.: 2101-2500, em Recife.

Se eu tiver qualquer dúvida agora ou depois, eu posso entrar em contato com a responsável médica pela pesquisa, Ana Lúcia Coutinho, no Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Medicina Clínica – UFPE, Rua prof. Moraes Rêgo, s/nº - Hospital das Clínicas, Cidade Universitária – Recife, CEP 50670-420, PE – Brasil, E-mail: alcoutinho@superig.com.br, telefone: (552181) 3221-0758 e (552181) 32718534.

Eu posso também contatar o pesquisador principal, Dr. Otávio Sarmiento Pieri e a Dra Constança Simões Barbosa, Chefe do Departamento de Parasitologia do CPqAM, Av. Moraes Rego, s/n, Campus da Universidade Federal de Pernambuco (Cidade Universitária), tel.: 2101-2572, em Recife.

Eu li as informações acima, ou elas foram lidas para mim. Eu tive a oportunidade de fazer perguntas sobre elas, e todas as perguntas que fiz foram respondidas satisfatoriamente. Eu concordo livremente em participar desta pesquisa e entendo que é meu direito desistir de participar dela a qualquer tempo, sem que isso afete meus direitos aos cuidados médicos.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será assinado em duas vias, e uma delas me pertence.

Nome do participante: _____

Endereço do participante: _____

Assinado pelo próprio participante: _____

Data: ___/___/_____ Local: _____

Se analfabeto

Assinado pelo pesquisador: _____

Nome do pesquisador: _____

Na presença de uma testemunha independente alfabetizada (se possível, indicada pelo participante).

Nome da testemunha: _____

Endereço da testemunha: _____

Data: ___/___/_____ Local: _____

ANEXO E

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para os responsáveis por menores de 18 anos - recrutamento

Nome do Investigador Principal: Otávio Sarmiento Pieri

Nome da Instituição: Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães – Fiocruz (CPqAM/Fiocruz)

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido dos moradores de Nova Caiará com idade entre 10 e <18 anos (menores), que vão participar da pesquisa “Avaliação da dosagem do praziquantel para tratamento da esquistossomose em áreas hiperendêmicas do Nordeste brasileiro”

Meu filho/filha foi convidado(a) para participar da pesquisa acima sobre uma doença chamada esquistossomose, também conhecida como xistose. Fui informado(a) de que essa doença é muito comum em Pernambuco, principalmente nesta área, transmitida por caramujos que vivem em valas, riachos, pântanos e lagoas de água doce, podendo causar dor e inchaço na barriga (barriga d'água). Fui informado também de que já existe um remédio muito bom contra essa doença e que duas dosagens diferentes desse remédio são usadas para tratar a doença, mas ainda não se sabe qual das duas é a melhor. Foi para descobrir qual é a melhor dosagem do remédio para curar as pessoas com esquistossomose, que os pesquisadores convidaram meu filho/filha para participar dessa pesquisa.

Fui informado de que a maneira certa de fazer essa pesquisa é dividir todos os participantes em dois grupos, de modo que cada pessoa tenha a mesma chance de ficar num grupo ou no outro. Para isso será feito um sorteio. Para saber o efeito real do remédio, ninguém saberá a dosagem recebida por mim e pelos outros participantes até o final da pesquisa, a não ser a pessoa responsável por fornecer o remédio. No entanto, os pesquisadores e doutores irão acompanhar meu filho/filha com atenção especial. Caso necessário, eles poderão quebrar esse segredo para saber a dosagem do remédio que ele/ela receber.

Fui informado de que meu filho/filha será levado(a) ao Ambulatório do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Campus da Universidade Federal de Pernambuco, Av. Moraes Rego s/n, em Recife, no dia e hora marcados. Lá será atendido(a) por um agente de saúde que anotarás as seguintes informações em uma ficha: nome completo, idade, sexo, endereço, nomes dos pais ou responsáveis. Para saber as condições de saúde de meu filho/filha, um médico o(a) examinará usando um aparelho chamado estetoscópio. Em seguida o peso e altura de meu filho/filha serão medidos e uma enfermeira experiente usará uma seringa para tirar cinco mililitros de sangue de uma veia do seu braço, numa quantidade igual à de uma colher de chá. O exame de sangue também será usado para testar a presença de substâncias que ajudam o

corpo a lutar contra as doenças. Depois desses exames meu filho tomará o remédio e permanecerá na Unidade de Saúde por mais quatro horas, para ser observado sobre a ocorrência de qualquer mal-estar ou problema de saúde. No dia seguinte, mais ou menos no mesmo horário em que ele/ela tomar o remédio, os pesquisadores visitarão meu filho/filha em casa para saber se ocorreu algum mal-estar ou problema desde a tomada do remédio. Mais ou menos 21 dias depois do tratamento os pesquisadores voltarão a visitar meu filho/filha em casa para saber se ocorreu algum mal-estar ou problema de saúde desde a última visita. Se acontecer qualquer problema sério de saúde nos intervalos das visitas, poderei procurar a Unidade de Saúde para que as devidas providências sejam tomadas. Nessa visita os pesquisadores entregarão potes de fezes para que meu filho/filha colete duas amostras de fezes no intervalo de 5 dias. Os pesquisadores voltarão para recolher as amostras de fezes. Seis meses e um ano após o tratamento, os pesquisadores voltarão a procurar meu filho/filha em casa para dois novos exames de fezes, como na visita anterior. Estes exames servirão para saber se eu estou curado. O peso e altura dele/dela serão medidos novamente, e se necessário o exame de ultrassom será repetido. Depois desses exames, a participação de meu filho/filha na pesquisa estará terminada, tendo totalizado 12 meses.

Se ao final de 1 ano ele/ela não estiver curado, receberá um novo tratamento para esquistossomose.

Fui informado de que esse remédio tem sido usado amplamente pelo Ministério da Saúde desde 1999 para tratar as pessoas com esquistossomose, sem que tenha havido problemas. Os doutores tentarão diminuir as chances de qualquer risco para meus filhos como resultado do tratamento. Porém, se qualquer acontecimento desfavorável acontecer, eles providenciarão o atendimento na Unidade de Saúde, ou no Hospital Municipal de Itambé, e acompanharão meu filho/filha até o completo desaparecimento do problema.

Fui informado de que os pesquisadores providenciarão o tratamento de qualquer problema de saúde porventura identificado pelos exames que fizerem em meu filho/filha. Além desse benefício pessoal para ele/ela, a sua participação na pesquisa ajudará a descobrir qual é a melhor dosagem do remédio para curar as pessoas com esquistossomose em todo o Nordeste.

Fui informado de que os pesquisadores providenciarão um atestado para abonar faltas ou atrasos de meu filho/filha, pais ou responsáveis na escola e/ou no trabalho.

Fui informado de que todas as informações a respeito de meu filho/filha obtidas na pesquisa, inclusive os resultados dos exames, serão confidenciais. Essas informações serão guardadas em um arquivo que não terá o nome do meu filho escrito nele, mas sim um número de código. Esse código será mantido em um cofre e só será divulgado para as autoridades da Organização Mundial da Saúde e para o médico encarregado, em caso de necessidade.

Fui informado de que meu filho/filha não é obrigado a participar desta pesquisa. Mesmo que não queira participar dela, ele/ela continuará a ter todos os benefícios que teria participando da pesquisa, inclusive atendimento e tratamento na Unidade de Saúde.

Fui informado de que meu filho pode deixar de participar desta pesquisa a qualquer tempo, se assim o desejar, sem perder qualquer direito como paciente aqui. O

tratamento dele/dela na Unidade de Saúde não será afetado de forma alguma, mesmo que ele/ela desista de participar da pesquisa.

Fui informado de que, se meu filho/filha não quiser participar da pesquisa, ou desistir de continuar participando dela, poderá ter a opção de escolher o tratamento normalmente usado.

Fui informado de que esta proposta foi revista e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães (CEP-CPqAM), Fiocruz, que tem como tarefa garantir que os participantes da pesquisa estão protegidos de qualquer dano. Se eu quiser ter mais informações sobre esse Comitê, posso procurar a Dra. Ana Maria Aguiar, no CPqAM, Av. Moraes Rego, s/n, Campus da Universidade Federal de Pernambuco (Cidade Universitária), tel.: 2101-2500, em Recife.

Se eu tiver qualquer dúvida agora ou depois, posso entrar em contato com a responsável médica pela pesquisa, Ana Lúcia Coutinho, no Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Medicina Clínica – UFPE, Rua prof. Moraes Rêgo, s/nº - Hospital das Clínicas, Cidade Universitária – Recife, CEP 50670-420, PE – Brasil, E-mail: alcoutinho@superiq.com.br, telefone: (552181) 3221-0758 e (552181) 32718534

Eu posso também contatar o pesquisador principal, Dr. Otávio Sarmiento Pieri e a Dra Constança Simões Barbosa, Chefe do Departamento de Parasitologia do CPqAM, Av. Moraes Rego, s/n, Campus da Universidade Federal de Pernambuco (Cidade Universitária), tel.: 2101-2572, em Recife.

Eu li as informações acima, ou elas foram lidas para mim. Eu tive a oportunidade de fazer perguntas sobre elas, e todas as perguntas que fiz foram respondidas satisfatoriamente. Eu concordo livremente que meu filho/filha participe como sujeito desta pesquisa e entendo que é meu direito desistir que meu filho/filha participe dela a qualquer tempo, sem que isso afete os direitos dele/dela aos cuidados médicos.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será assinado em duas vias, e uma delas me pertence.

Nome do participante: _____

Endereço do participante: _____

Assinatura pelo responsável: _____

Data: ___/___/_____ Local: _____

O participante deu consentimento oral?

Sim Não Não aplicável*

* Não aplicável a crianças com menos de 14 anos que, pelo julgamento do investigador, não compreendem as informações concernentes ao estudo.

Se analfabeto

Assinado pelo pesquisador: _____

Nome do pesquisador: _____

Na presença de uma testemunha independente alfabetizada (se possível, indicada pelo participante).

Nome da testemunha: _____

Endereço da testemunha: _____

Data: ___/___/_____ Local: _____

ANEXO F

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para recrutamento de pacientes entre 18 e 19 anos

Nome do Investigador Principal: Otávio Sarmento Pieri

Nome da Instituição: Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães – Fiocruz (CPqAM/Fiocruz)

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido dos moradores de Nova Caiará com idade entre 18 e 19 anos (adultos), que vão participar da pesquisa “Avaliação da dosagem do praziquantel para tratamento da esquistossomose em áreas hiperendêmicas do Nordeste brasileiro”

Eu fui convidado(a) para participar da pesquisa acima sobre uma doença chamada esquistossomose, também conhecida como xistose. Fui informado(a) de que essa doença é muito comum em Pernambuco, principalmente nesta área, transmitida por caramujos que vivem em valas, riachos, pântanos e lagoas de água doce, podendo causar dor e inchaço na barriga (barriga d'água). Fui informado também de que já existe um remédio muito bom contra essa doença e que duas dosagens diferentes desse remédio são usadas para tratar a doença, mas ainda não se sabe qual das duas é a melhor. Foi para descobrir qual é a melhor dosagem do remédio para curar as pessoas com esquistossomose, que os pesquisadores me convidaram para participar dessa pesquisa.

Fui informado de que a maneira certa de fazer essa pesquisa é dividir todos os participantes em dois grupos, de modo que cada pessoa tenha a mesma chance de ficar num grupo ou no outro. Para isso será feito um sorteio. Para saber o efeito real do remédio, ninguém saberá a dosagem recebida por mim e pelos outros participantes até o final da pesquisa, a não ser a pessoa responsável por fornecer o remédio. No entanto, os pesquisadores e doutores irão me acompanhar com atenção especial. Caso necessário, eles poderão quebrar esse segredo para saber a dosagem do remédio que eu receber.

Fui informado de que serei levado(a) ao Ambulatório do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Campus da Universidade Federal de Pernambuco, Av. Moraes Rego s/n, em Recife,, no dia e hora marcados. Lá serei atendido(a) por um agente de saúde que anotarás as seguintes informações em uma ficha: nome completo, idade, sexo, endereço, nomes dos pais ou responsáveis. Para saber minhas condições de saúde, um(a) médico(a) me examinará usando um aparelho chamado estetoscópio. Em seguida meu peso e altura serão medidos e uma enfermeira experiente usará uma seringa para tirar cinco mililitros de sangue de uma veia do meu braço, uma quantidade igual à de uma colher de chá. O exame de sangue também será usado para testar a presença de substâncias que ajudam meu corpo a lutar contra as

doenças. Depois desses exames eu tomarei o remédio e permanecerei na Unidade de Saúde por mais quatro horas, para ser observado sobre a ocorrência de qualquer mal-estar ou problema de saúde. No dia seguinte, mais ou menos no mesmo horário em que eu tomar o remédio, os pesquisadores me visitarão em casa para saber se ocorreu algum mal-estar ou problema desde a tomada do remédio. Mais ou menos 21 dias depois do tratamento os pesquisadores voltarão a me visitar em casa para saber se ocorreu algum mal-estar ou problema de saúde desde a última visita. Se acontecer qualquer problema sério de saúde nos intervalos das visitas, poderei procurar a Unidade de Saúde para que as devidas providências sejam tomadas. Nessa visita os pesquisadores me entregarão potes de fezes para que eu colete 2 amostras de fezes no intervalo de 5 dias. Os pesquisadores voltarão à minha casa para recolher as amostras de fezes. Seis meses e um ano após o tratamento, os pesquisadores voltarão a me procurar em casa para dois novos exames de fezes, como na visita anterior. Estes exames servirão para saber se eu estou curado. Meu peso e altura serão medidos novamente, e se necessário o exame de ultrassom será repetido. Depois desses exames, minha participação na pesquisa estará terminada, tendo totalizado 12 meses.

Se ao final de 1 ano eu não estiver curado, receberei um novo tratamento para esquistossomose.

Fui informado de que esse remédio tem sido usado amplamente pelo Ministério da Saúde desde 1999 para tratar as pessoas com esquistossomose, sem que tenha havido problemas. Os doutores tentarão diminuir as chances de qualquer risco para mim como resultado do tratamento. Porém, se qualquer acontecimento desfavorável acontecer, eles providenciarão meu atendimento na Unidade de Saúde, ou no Hospital Municipal de Itambé, e me acompanharão até o completo desaparecimento do problema.

Fui informado de que os pesquisadores providenciarão o tratamento de qualquer problema de saúde porventura identificado pelos exames que fizerem em mim. Além desse benefício pessoal para mim, minha participação na pesquisa ajudará a descobrir qual é a melhor dosagem do remédio para curar as pessoas com esquistossomose em todo o Nordeste.

Fui informado de que os pesquisadores providenciarão um atestado para abonar faltas ou atrasos meus, de meus pais ou responsáveis na escola e/ou no trabalho.

Fui informado de que todas as informações a meu respeito obtidas na pesquisa, inclusive os resultados dos meus exames, serão confidenciais. Essas informações serão guardadas em um arquivo que não terá meu nome escrito nele, mas sim um número de código. Esse código será mantido em um cofre e só será divulgado para as autoridades da Organização Mundial da Saúde e para o médico encarregado, em caso de necessidade.

Fui informado de que não sou obrigado(a) a participar desta pesquisa. Mesmo que não queira participar dela, continuarei a ter todos os benefícios que teria participando da pesquisa, inclusive atendimento e tratamento na Unidade de Saúde.

Fui informado de que posso deixar de participar desta pesquisa a qualquer tempo, se assim o desejar, sem perder qualquer direito como paciente aqui. Meu tratamento na

Unidade de Saúde não será afetado de forma alguma, mesmo que eu desista de participar da pesquisa.

Fui informado de que, se eu não quiser participar da pesquisa, ou desistir de continuar participando dela, poderei ter a opção de escolher o tratamento normalmente usado.

Fui informado de que esta proposta foi revista e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães (CEP-CPqAM), Fiocruz, que tem como tarefa garantir que os participantes da pesquisa estão protegidos de qualquer dano. Se eu quiser ter mais informações sobre esse Comitê, posso procurar a Dra. Ana Maria Aguiar, no CPqAM, Av. Moraes Rego, s/n, Campus da Universidade Federal de Pernambuco (Cidade Universitária), tel.: 2101-2500, em Recife.

Se eu tiver qualquer dúvida agora ou depois, eu posso entrar em contato com a responsável médica pela pesquisa, Ana Lúcia Coutinho, no Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Medicina Clínica – UFPE, Rua prof. Moraes Rêgo, s/nº - Hospital das Clínicas, Cidade Universitária – Recife, CEP 50670-420, PE – Brasil, E-mail: alcoutinho@superig.com.br, telefone: (552181) 3221-0758 e (552181) 32718534.

Eu posso também contatar o pesquisador principal, Dr. Otávio Sarmiento Pieri e a Dra Constança Simões Barbosa, do Departamento de Parasitologia do CPqAM, Av. Moraes Rego, s/n, Campus da Universidade Federal de Pernambuco (Cidade Universitária), tel.: 2101-2572, em Recife.

Eu li as informações acima, ou elas foram lidas para mim. Eu tive a oportunidade de fazer perguntas sobre elas, e todas as perguntas que fiz foram respondidas satisfatoriamente. Eu concordo livremente em participar como sujeito desta pesquisa e entendo que é meu direito desistir de participar dela a qualquer tempo, sem que isso afete meus direitos aos cuidados médicos.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será assinado em duas vias, e uma delas me pertence.

Nome do participante: _____

Endereço do participante: _____

Assinatura do participante: _____

Data: ___/___/_____ Local: _____

Se analfabeto

Assinado pelo pesquisador: _____

Nome do pesquisador: _____

Na presença de uma testemunha independente alfabetizada (se possível, indicada pelo participante).

Nome da testemunha: _____

Endereço da testemunha: _____

Data: ___/___/_____ Local: _____

Endereço da testemunha: _____

Data: ___/___/_____ Local: _____

ANEXO G – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do CPqAM



Ministério da Saúde

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO CPqAM/FIOCRUZ

Título do Projeto: "Avaliação da dosagem do praziquantel para tratamento da esquistossomose em áreas hiperendêmicas do nordeste brasileiro."

Pesquisador responsável: Otávio Sarmiento Pieri

Instituição onde se realizará o projeto: CPqAM/FIOCRUZ

Data de apresentação ao CEP: 14/10/2005

Registro no CEP/CPqAM/FIOCRUZ: 39/05

Registro no CAEE: 0736.0.095.000-05

PARECER

O Comitê avaliou as modificações introduzidas e considera que os procedimentos metodológicos do Projeto em questão estão condizentes com a conduta ética que deve nortear pesquisas envolvendo seres humanos, de acordo com o Código de Ética, resolução CNS 196/96, e complementares.

O projeto está aprovado para ser realizado em sua última formatação apresentada ao CEP, bem como o modelo do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE apresentado. Este parecer tem validade até 05 de dezembro de 2008 e em caso de necessidade de renovação do Parecer, encaminhar relatório e atualização do projeto.

Recife, 05 de dezembro de 2005

Ana Maria A. Santa

Dr^a Ana Maria Aguiar dos Santos
Médica
Coordenação
CEP/CPqAM/FIOCRUZ

Observação:

Qualquer modificação realizada no projeto final aprovado e não submetida à nova avaliação deste Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/CPqAM), o pesquisador- responsável estará assumindo total responsabilidade pelo descumprimento da Resolução N° 196/96 vigente, que trata do assunto Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, e demais códigos Cíveis e Penais que garantam a proteção à vida humana e à cidadania daqueles que se sentirem lesados em quaisquer um de seus direitos.

ANEXO H – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da OMS

14/05/04 15:47 FAX 4122 791 48 54 TDR



World Health Organization
Secretariat Committee on Research Involving Human Subjects
(SCRIHS)

001
Chitsulo
19/2/04
PIERI

Project Numbers: A 30008, A20000, A20805, A20764

Meeting Date: 15.01.04

SCRIHS REVIEW SUMMARY

Project Title: Efficacy and safety of increased dosage of praziquantel in treatment of schistosomiasis

Responsible Officer: Chitsulo, L

WHO Programme: CDS/DR

This project with complete documentation submitted to the Secretariat on 16.12.03

- | | |
|--|-------------------------------------|
| 1. Was exempted from review | <input type="checkbox"/> |
| 2. Underwent expedited review | <input type="checkbox"/> |
| 3. Was reviewed by SCRIBS at its meeting on 15.01.04 | <input checked="" type="checkbox"/> |
| 4. Was reviewed by the Secretariat | <input type="checkbox"/> |

The comments from the Committee/Review Group/Secretariat are given below:

Note:

The clearance certificate for conducting medical research in Tanzania is not an ethics approval for that site. The proposal should be reviewed by the ethics review body of the Institution or by a National ethics review body.

Protocol

- 1 Amendments
 - 1.1 Provide the preceding data or reference to justify the increased dose of the drug in children and adolescents
 - 1.2 There is a concern that either inclusion or exclusion of children from a trial in a school setting could be stigmatising for different reasons. The investigators should provide more information on how this is going to be handled.
 - 1.3 There is also concern that any girl who is excluded on the grounds of pregnancy from the trial, in a school setting is likely to be stigmatised. The investigators should provide more information on how this will be addressed.
- 2 Clarifications
 - 2.1 Clarify that the recording of adverse events will be done according to the master protocol at each site.

Initialled by Staff Specialist to SCRIBS
Chitsulo

Page 1 of 3



World Health Organization
Secretariat Committee on Research Involving Human Subjects
(SCRIHS)

Project Numbers: A 30008, A30000, A20805, A20764

Meeting Date: 15.01.04

Informed Consent Forms

3 Amendments

- 3.1 Attempt should be made to take assent from all children - even those who are between 10-14 years. In any case information about the study should be given to all the children in a language that they can understand, and the information sheet for that provided to the secretariat.
- 3.2 The information sheet and the consent form for the parents should be adapted such that it addresses the parents, and gives them an opportunity to say whether or not they wish their child to take part in the research.
- 3.3 The informed consent form from Mauritania should strengthen the confidentiality section (phrases like 'difficult to identify, only a few people' etc should be made more specific)
- 3.4 The information sheet and consent form from the Brazilian site should provide the name of an accessible person from the research team as a contact person, and not the head of a department.

4 Clarifications

- 4.1 Clarify whether or not treatment for schistosomiasis is provided free. If it is, then it should not be listed as a benefit in the information sheet.



World Health Organization
Secretariat Committee on Research Involving Human Subjects
(SCRHS)

Project Numbers: A 30008, A30000, A20805, A20764

Meeting Date: 15.01.04

Based on the above comments, the Committee has the following recommendation for this proposal:

- The proposal is Approved as submitted
- The proposal is Approved subject to the Amendments requested above being incorporated into the proposal to the satisfaction of the Responsible Officer and SCRHS
- The proposal is Approved subject to the Clarifications requested above being provided to the satisfaction of the Responsible Officer and SCRHS
- The proposal is Deferred but can be resubmitted after revision to address the Reasons for Deferral given above
- The proposal is Disapproved for the reasons stated above

Chairperson *Ram Patel*

Date *21.01.04*

FOR THE SECRETARIAT *This approval does not cover A 30008, from which a revised ICF is awaited*
 Amendments approved on *17/01/04* *M. Mahapatra* *Ram Patel* *18.02.2004*
 Clarifications accepted on *17/02/04* *M. Mahapatra* *Ram Patel* *18.02.2004*

Note
Any changes to the proposal or to the attachments (informed consent/ questionnaires etc.) should be approved by SCRHS before being implemented.

The approval for this proposal is valid for a period of one year only. Please resubmit this proposal for a Continuing Review at least 2 months before the next re-approval period.

Initialled by Staff Scientist SCRHS

M. Mahapatra

Spatial distribution of *Schistosoma mansoni* infection before and after chemotherapy with two praziquantel doses in a community of Pernambuco, Brazil

Aline F Calvão¹, Tereza C Favre¹, Ricardo JPS Guimarães^{2,3}, Ana PB Pereira¹,
Luciana C Zani¹, Katariny T Felipe¹, Ana Lúcia C Domingues⁴, Omar S Carvalho⁵,
Constança S Barbosa⁶, Otávio S Pieri^{1,†}

¹Laboratório de Ecoepidemiologia e Controle da Esquistossomose e Geohelminthoses, Instituto Oswaldo Cruz-Fiocruz, Av. Brasil 4565, 21040-360 Rio de Janeiro, RJ, Brazil ²Laboratório de Helminthoses e Malacologia Médica, Instituto de Pesquisas René Rachou-Fiocruz, Belo Horizonte, MG, Brazil ³Programa de Pós-Graduação, Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, Belo Horizonte, MG, Brazil ⁴Departamento de Medicina Clínica, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brazil ⁵Departamento de Parasitologia, Instituto Aggeu Magalhães-Fiocruz, Recife, PE, Brazil

Praziquantel chemotherapy has been the focus of the Schistosomiasis Control Program in Brazil for the past two decades. Nevertheless, information on the impact of selective chemotherapy against Schistosoma mansoni infection under the conditions confronted by the health teams in endemic municipalities remains scarce. This paper compares the spatial pattern of infection before and after treatment with either a 40 mg/kg or 60 mg/kg dose of praziquantel by determining the intensity of spatial cluster among patients at 180 and 360 days after treatment. The spatial-temporal distribution of egg-positive patients was analysed in a Geographic Information System using the kernel smoothing technique. While all patients became egg-negative after 21 days, 17.9% and 30.9% reverted to an egg-positive condition after 180 and 360 days, respectively. Both the prevalence and intensity of infection after treatment were significantly lower in the 60 mg/kg than in the 40 mg/kg treatment group. The higher intensity of the kernel in the 40 mg/kg group compared to the 60 mg/kg group, at both 180 and 360 days, reflects the higher number of reverted cases in the lower dose group. Auxiliary, preventive measures to control transmission should be integrated with chemotherapy to achieve a more enduring impact.

Key words: schistosomiasis - praziquantel - geographical information systems - spatial clustering - epidemiology

Schistosomiasis mansoni remains a serious public health problem in Brazil, as it is estimated to affect 6-7 million people primarily in the North-East Region (Coura & Amaral 2004). Since the decentralization of the Schistosomiasis Control Program (PCE) within the Unified Health System (SUS) in the 1990s, surveillance and control actions have been carried out at the municipal level under the supervision of the states in accordance with the guidelines established by the Ministry of Health (MS) (Amaral et al. 2006). At present, the MS recommends an active search of infected persons through periodic stool surveys of whole communities. The MS also recommends treatment of the infected individuals with 50-60 mg/kg of praziquantel (PZQ) to prevent an increase in morbidity and to establish auxiliary control measures such as health education and environment sanitation to reduce transmission (MS 2007). According

to the Computerized System of the PCE (MS 2008), out of a total of 13,652,085 stool examinations performed between January 2001-October 2008 in the country, 852,473 (6.2%) were positive for *Schistosoma mansoni* eggs. Of the positive cases, 77,630 (9.1%) were from the endemic area of the state of Pernambuco (PE). In this area, 2,499 localities were surveyed by the PCE within the SUS (PCE-SUS) over that period while 1,252 (50.1%) had a proportion of positive examinations above 5%. According to recent guidelines by the MS (MS 2007), prevalence above 5% requires special attention of the health teams that supervise schistosomiasis surveillance and control in the area.

Few municipalities have executed sustained actions of surveillance and control under the PCE-SUS due to material and human limitations (Favre et al. 2006a, b). In fact, of the 3.4 million people inhabiting the endemic area of that state, only 828,365 (24%) were examined until now (MS 2008). Therefore, there is a dearth of information on the present status of the infection and the impact of PZQ treatment under the conditions faced by the PCE-SUS in that highly endemic area.

The Geographical Information System (GIS) is a powerful tool that could be used to understand disease transmission better because schistosomiasis is determined by spatial and temporal risk factors. GIS can be used to identify environmental features which allows the determination of risk factors and delimitation of risk areas, lead-

Financial support: UNICEF/UNDP/WorldBank/WHO/TDR.(A20764), NIH-Fogarty (5D43TW007012)

† Corresponding author: opieri@ioc.fiocruz.br
Received 12 February 2009
Accepted 13 November 2009

ing to the optimization of resources and the improvement of actions against the specific conditions of the disease (Bergquist 2002, Guimarães et al. 2006, 2008).

Schistosomiasis tends to cluster within communities due to the focality of risk factors and transmission (Gazzinelli et al. 2006). Studies on disease clustering involve the identification of areas with a higher temporal or spatial (or both) risk of disease, or the assessment of elevated risk around presumed sources of hazard (Bailey 2001). Cluster analysis of the spatial distribution of *S. mansoni* infection in Brazil that was aimed at identifying high-risk areas was used by Gazzinelli et al. (2006) in Virgem das Graças, Minas Gerais and by Araújo et al. (2007) in Porto de Galinhas, PE to verify the correlation between snail foci and human cases. In China, Zhang et al. (2009) also used cluster analysis to identify high-risk regions for *Schistosoma japonicum* infection. In Kenya, Clennon et al. (2004) identified significant clustering of high infection by *Schistosoma haematobium* among children. Despite these reports, little is known about the effects of chemotherapy on the spatial distribution of the disease.

Clinical studies to determine the best PZQ treatment regimen on the different schistosoma species for different regions were performed on hospital patients (Chen et al. 1985, da Cunha et al. 1987) and under field conditions encountered by the health teams of the control programs (King et al. 1989, Abu-Elyazeed et al. 1997, Guisse et al. 1997, Beck et al. 2001, Tchuente et al. 2004). Only recently have multi-country clinical trials been conducted under the same core protocol in different endemic areas to compare the efficacy of 60 mg/kg single dose of PZQ with the standard dose of 40 mg/kg recommended by the World Health Organization (WHO) (WHO 2006), which has low effectiveness in certain areas.

The data published here have resulted from a series of trials coordinated by the WHO Special Program for Research and Training in Tropical Diseases (TDR), which is aimed at optimizing the use of PZQ. The trials compared the efficacy and safety of the most common single dosages (40 mg/kg and 60 mg/kg) used in the treatment of schistosomiasis. The work done with *S. japonicum* in the Philippines (Belizario et al. 2008) showed that the two dose regimens resulted in comparable egg-negative rates (ENR) (95% and 98%, respectively) after 21 days. However, the proportion of subjects who reverted to the egg-positive condition one year post-treatment was significantly higher in the 40 mg/kg dose than in the 60 mg/kg (62.5% and 48.5%, respectively). As the 40 mg/kg dose was shown to be better tolerated than the higher dose, the authors recommended the lower dose for the treatment of schistosomiasis japonica in that country.

The objective of this study was to compare the spatial pattern of the infection before and after treatment with two different PZQ doses (40 and 60 mg/kg) in an area endemic for schistosomiasis mansoni and to determine the magnitude of spatial clustering among patients to examine changes in the prevalence of infection at 180 and 360 days after drug administration. The data on safety/tolerability of the two treatment regimens will be discussed in a future publication.

PATIENTS, MATERIALS AND METHODS

Study area - The locality chosen for the present study (Nova Tiúma) belongs to the municipality of São Lourenço da Mata, which is located in the sugar-cane zone of PE at a distance of 16.3 km from the state capital, Recife. The climate of the area is tropical, primarily hot and humid. The average temperature is 25°C and the yearly cumulative rainfall is 2,000 mm, with a marked rainy season from April-July. There exist fresh-water marshland plants in the vicinity of watercourses and on humid lowlands, as well as on the remains of the original rainforest on the hilly areas. However, these vegetation patterns have been extensively altered by sugar-cane plantation. The main watercourses are the rivers Capibaribe and two of its perennial tributaries, Tapacurá and Goitá (FIDEM 2003). The area is also plentifully endowed with small water collections such as streams, marshes and pools, particularly in the rainy season (Pieri & Thomas 1987).

The municipality encompasses an area of 264.35 km² with an estimated population of 95,304 (IBGE 2009). The population is primarily urban; however, the economic activities are predominantly rural, such as subsistence and cash-crop agriculture, cattle ranching and aviculture. The region has a history of relatively high prevalence of persisting *S. mansoni* infection despite successive cycles of population surveys and treatment campaigns carried out by the MS from 1977-1995, which was prior to the decentralization of PCE (Pieri et al. 1995, 1998, Moza et al. 1998, Beck et al. 2001, Favre et al. 2001). A total of 69 localities were covered in that period, varying from 26 in 1977 to 62 in 1995. An average of 10,270 residents was examined per cycle and the prevalence rates were: 34.8% (1977), 18% (1979), 16.2% (1982), 29.8% (1986) and 24.7% (1995). After the PCE was decentralized within the SUS, only 17 localities were covered from 2005-2007, where a total of 23,177 residents were examined and 1,536 (6.6%) were egg-positive.

A sketch map of Nova Tiúma is shown in Fig. 1. According to the Information System on Primary Health Care, in 2006 Nova Tiúma had 760 families distributed in 54 blocks of houses, with a total population of 2,975 residents (1,418 males and 1,557 females). The age-group distribution was: 484 (< 10 years), 629 (10-19 years), 1,121 (20-39 years) and 741 (> 39 years). Piped water and garbage collection by the municipal department of public works reached 78% and 79% of the households respectively. However, only 39% of the households had access to the public sewage disposal system; the remainder made use of pits (51%) and open-air sewage ditches (10%).

The main water course of Nova Tiúma is the Capibaribe River, which runs southwards on the western limit of the locality. The river is used by the population primarily for leisure, household tasks, fishing, fording and washing animals. Two seasonally drying streams flow across the locality into the Capibaribe River. One runs on the southeastern boundary of the locality and is heavily polluted by industrial waste from a nearby slaughterhouse; the other flows along the streets retaining water in isolated pools and ditches even during the dry season. Other potential breeding places for the inter-

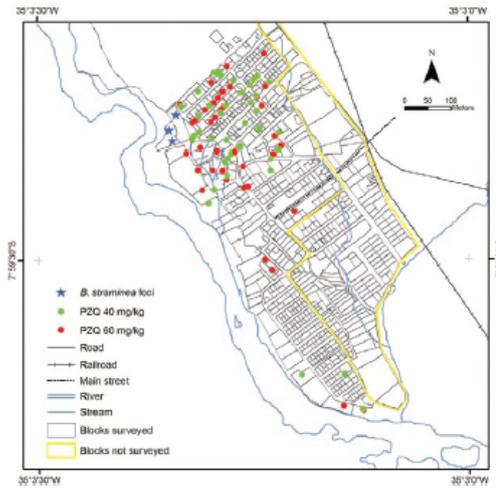


Fig. 1: sketch map of Nova Tiúma showing the spatial distribution of the patients treated with either 40 mg/kg (green circles) or 60 mg/kg (red circles) single dose of praziquantel (PZQ). The *Biomphalaria straminea* foci are indicated by stars. The blocks inside the yellow contour were not surveyed.

mediate host snails were provided by small backwaters, springs and constant runoff from taps and latrines.

A malacological survey conducted in the vicinity of Nova Tiúma identified through the polymerase chain reaction the presence of *Biomphalaria straminea* infected by *S. mansoni*, confirming the occurrence of active transmission of the disease in the study area (Melo et al. 2006).

Subjects - A preliminary parasitological survey among adolescents (10-19 years) was conducted by the Fiocruz Schistosomiasis Reference Service of Aggeu Magalhães Research Center (CPqAM-Fiocruz) in August 2006 that covered 34 of the 54 blocks. The locality was divided into two sets of 27 blocks: one southeast and the other northwest of the main street (Fig. 1). Due to operational difficulties, the survey covered only 12 of the southeastern blocks and 22 of the northwestern ones. A total of 547 adolescents were registered, of which 422 (77.2%) lived northwest of the main street. Of the total registered, 454 were examined by the Kato-Katz method (Katz et al. 1972) and 204 (45%) had eggs of *S. mansoni* in the faeces (1 sample, 2 slides). Of the egg-positive adolescents, 29 (14.2%) lived in the southeast and 175 (85.8%) resided in the northwest of the locality.

All adolescents identified as egg-positives for *S. mansoni* in the preliminary survey were invited to participate in the study. They were interviewed at their homes regarding the fulfilment of the following inclusion criteria: 10-19 years of age and written informed consent agreeing to participate in the screening phase of the trial. The participants received stool vials and were asked to provide stool samples (2 samples within a 5-day interval) that were

collected at their homes the following days and examined by the Kato-Katz method (2 slides for each sample). Only those who had at least 100 eggs per gram of faeces (epg) in the screening phase were enrolled for treatment and follow-up. The interval between screening and treatment was shorter than seven days. The exclusion criteria, as evaluated by a physician, were pregnancy or lactation, acute or chronic severe diseases, use of PZQ in the last 30 days, known hypersensitivity associated with PZQ, current use of other medication that could affect the results of the trial such as antibiotics and corticosteroids and any medical condition that hampered subject participation.

Treatment and follow-up - Enrolled subjects were randomly assigned to one of the following treatment groups: Group A (single oral dose of PZQ 40 mg/kg) or Group B (single oral dose of PZQ 60 mg/kg). The randomization was generated in blocks of four at a rate of 1:1 for each group. TDR provided the PZQ 600 mg tablets (Shin Poong Pharmaceutical Co Ltd, Korea) as well as the sealed and numbered envelopes containing the treatment regimen for each sequential patient. Two stool samples (2 slides each) collected within five-day intervals were examined by the Kato-Katz method at 21 ± 2 days, 180 ± 7 days and 360 ± 14 days after treatment. Participants who for any reason were excluded from the study and had positive *S. mansoni* diagnosis received standard schistosomiasis treatment (MS 2007) with PZQ provided by the Institute of Drug Technology (Farmanguinhos/Fiocruz). Subjects identified as positive for other helminths (*Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* and hookworms) were treated with mebendazole 600 mg (100 mg twice daily for 3 days) in the visits at 21 and 360 days. Mebendazole was provided by the Aeronautics Chemical and Pharmaceutical Laboratory.

Parasitological assessment and analysis - The status of *S. mansoni* infection from each subject was assessed by counting the eggs of the Kato-Katz slides. The egg of faeces for each time point was determined as the average count of the four slides prepared for each individual multiplied by 24. Subjects were considered egg-negative if the egg count of the four slides was zero. The proportion of egg-positive participants was presented as percentage of the total examined. The intensity of infection was given by the geometric mean egg count (GMEC), which was calculated from $\log_{10}(\text{epg} + 1)$ transformed values so that the logarithm of zero egg count (for negative result) could be computed.

The impact of treatment on the prevalence of infection was assessed by determining the ENR as the proportion of participants who became negative 21 days after treatment. The impact of treatment on the intensity of infection was assessed by calculating the egg reduction rate (ERR) for each subject by the formula: $[1 - (\text{epg2}/\text{epg1})] \times 100$, where epg1 and epg2 were the epg of faeces at the screening survey and at the 21st day post-treatment survey. Egg-positive rates (EPR) were determined as the proportion of participants who were egg-negative after treatment (21 or 180 days) and reverted to egg-positive at a subsequent examination (180 or 360 days).

Parasitological data were entered in an Excel spreadsheet (Microsoft Office 2007, Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) and transferred to the Systat 11 (Systat Software, Inc, Richmond, CA, USA) statistical package for analysis. The impact of treatment on the prevalence of infection was evaluated by comparing the ENR at 21 days between the groups using contingency tables (Chi-square test or Fisher exact test). Contingency tables were also used to evaluate significant differences at the 0.05 level (2 tailed) in EPR between the treatment groups both at 180 and 360 days.

The impact of treatment on intensity of infection was analysed by comparing the GMEC between the groups using repeated measures analysis of variance (ANOVA) to identify significant differences at baseline and at 21 days. ANOVA for repeated measures was also used to identify significant differences in the GMEC as regards dose regimen, assessment time (180 and 360 days) and the interaction effect between assessment time and dose.

Malacological assessment - The water-bodies of the study area were identified and potential transmission foci were demarcated as collecting stations for monthly surveying of the local intermediate host snails, *B. straminea*. This allowed the detection of active transmission foci and the estimation of focal infection rates as described by Favre et al. (2002). Snails were individually screened at weekly intervals over one month for cercarial shedding and then crushed to verify the presence of early larval stages of *S. mansoni*.

Spatial analysis - A digitalised map was acquired from the Municipal Development Foundation (FIDEM

2003) for creation of the Nova Tiúma cartographic base. This included blocks of houses, streets, lots and water collections. The geographical coordinates of the residential address of each patient and of the *B. straminea* foci were captured using a hand-held Global Positioning System receiver (12XL Personal Navigator, GARMIN Corporation, Kansas, USA) and recorded in a Universal Transverse Mercator coordinate system (SAD 69 datum). Spatial data were stored and analysed in a GIS, ArcGis 9.3 software (Environmental Systems Research Institute, Redlands, CA, USA) for manipulation and linking the descriptive attributes to the graphical shape, as well as visualisation, spatial analysis and update of the data in the system.

The spatial-temporal distribution of the study subjects prior to and after treatment was analysed through the kernel smoothing technique, a nonparametric method used to estimate the amount of events per area unit in each cell of a regular grid covering the area (Bailey & Gatrell 1995). Clusters of egg-positive patients were generated by this technique and defined as a geographically bound group of close values unlikely to have occurred at random (Mitchell 2005). A bandwidth of 50 m was used for estimating kernel density of egg-positive patients. The results were depicted as thematic maps.

Ethics - This research protocol follows the Guidelines and Regulations for Research Involving Human Beings (resolution 196/1996 of the National Health Council) and complies with the principles of the Declaration of Helsinki 1975 as revised in 1983. It was approved by the Research Ethical Committee of CPqAM-Fiocruz, CAEE:

TABLE

Number and percentage of *Schistosoma mansoni* egg-positive patients and geometric mean of individual egg counts (GMEC) per gram of faeces (epg) using $\log_{10}(\text{epg} + 1)$ transformation at baseline (screening survey) and at 21, 180 and 360 days after treatment with either 40 mg/kg (Group A) or 60 mg/kg (Group B) of praziquantel

Assessments	Infection	Group A n = 64	Group B n = 59	Total n = 123
Baseline	Number of egg-positive	64	59	123
	%	100	100	100
	GMEC	322.8	348.3	335
Day 21	Number of egg-positive	0	0	0
	%	0	0	0
	GMEC	0	0	0
Day 180	Number of egg-positive	17	5	22
	%	26.6	8.5	17.9
	GMEC	2.1	1.3	1.7
Day 360	Number of egg-positive	26	12	38
	%	40.6	20.3	30.9
	GMEC	3.9	2.4	3.1

n: number of patients followed up to day 360.

0736.0.095.000-05 and by the WHO Secretariat Committee on Research Involving Human Subjects (SCRIHS) on 18 February 2004. Collection, transportation and maintenance of the schistosomiasis intermediate host snail were licensed (11297-1) from the Brazilian Institute of Environment and Renewable Natural Resources.

RESULTS

One hundred and thirty-eight subjects were enrolled and 69 were randomly assigned for each treatment group. Within the study population, 71 were females and 67 were males. Fourteen subjects in the study (3 females, 11 males) were lost to follow-up and one was excluded because the geographical coordinates of his residential address were not recorded. Therefore, 123 patients were considered for the study, with 64 in the 40 mg/kg treatment group (Group A) and 59 in the 60 mg/kg treatment group (Group B). Fig. 1 depicts the cartographic base of Nova Truima including housing, streets and potential habitats for the host snails and the spatial distribution of the study patients. All 123 subjects had the geographical coordinates of their residential address registered to a total of 79 households, varying from 1-4 individuals per household. Ten households were southeast and 69 were northwest of the main street. The 64 subjects treated with 40 mg/kg PZQ occupied 52 households; five resided southeast and 47 lived northwest of the main street. The 59 subjects of the 60 mg/kg treatment group occupied 50 households; five were southeast and 45 were northwest of the main street (Fig. 1).

The Table shows the parasitological data before and after treatment. At baseline (screening survey) there was no significant difference in the GMEC between Group

A and B (A = 322.8 epg, B = 348.3 epg, $p = 0.594$). At 21 days after treatment all subjects became negative for infection by *S. mansoni*. As a result, both the ENR and the ERR were 100% regardless of the dose regimen. The proportion of positives in group A was significantly higher than in group B both at 180 days (A = 26.6%, B = 8.5%, $p = 0.009$) and at 360 days (A = 40.6%, B = 20.3%, $p = 0.015$) (Table).

Of the 123 subjects, 46 reverted to egg-positive at a subsequent examination, 32 (69.6%) belonged in Group A and 14 (30.4%) in Group B. Therefore, the EPR was significantly higher ($p = 0.003$) at the 40 mg/kg dose regimen than among those who received the 60 mg/kg dose. In addition, 22 (47.8%) of the 46 reverted cases were detected at 180 days after treatment, with 17 belonging in Group A and five in Group B. The remaining 24 (52.2%) were detected at 360 days, with 15 in Group A and nine in Group B. It is interesting to note that the proportion of subjects who were egg-positive at 180 and remained so at 360 days was statistically similar ($p = 0.848$) for the two doses (11 in 17 for Group A and 3 in 5 for Group B).

Post-treatment GMEC was significantly higher in Group A (40 mg/kg) than in Group B (60 mg/kg) both at 180 (A = 2.1 epg, B = 1.3 epg) and 360 days after treatment (A = 3.9 epg, B = 2.4 epg). Repeated measures ANOVA detected significant differences both in dose ($p = 0.026$) and assessment time ($p = 0.000$). There was no significant interaction effect between assessment time and dose ($p = 0.892$).

Seven collecting stations of *B. straminea* were demarcated and georeferenced, four along the Capibaribe River left margins and three in a peridomiliary area at the northwestern corner of the locality. This area served

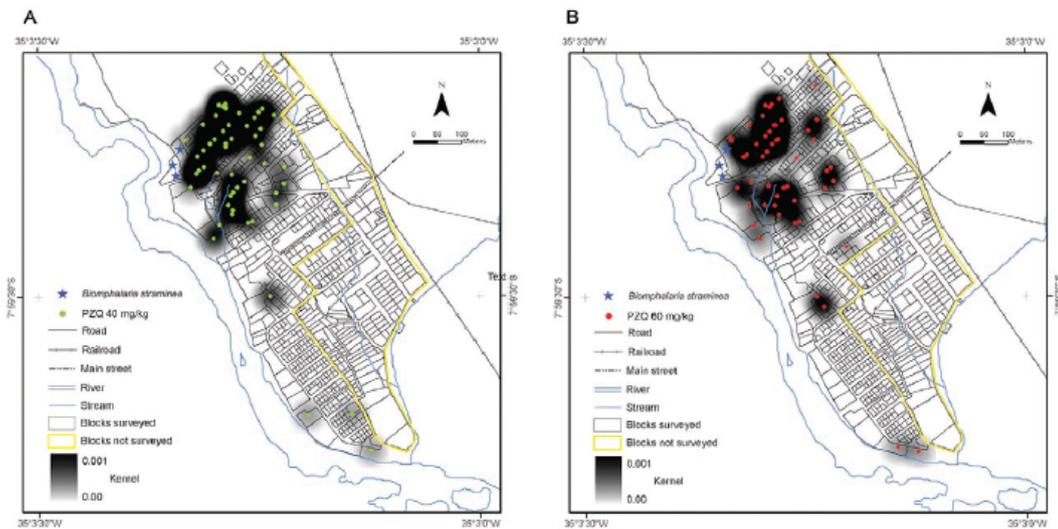


Fig. 2: kernel density estimates for egg-positive patients at baseline (screening survey), prior to treatment with either praziquantel (PZQ) 40 mg/kg (A) or PZQ 60 mg/kg (B).

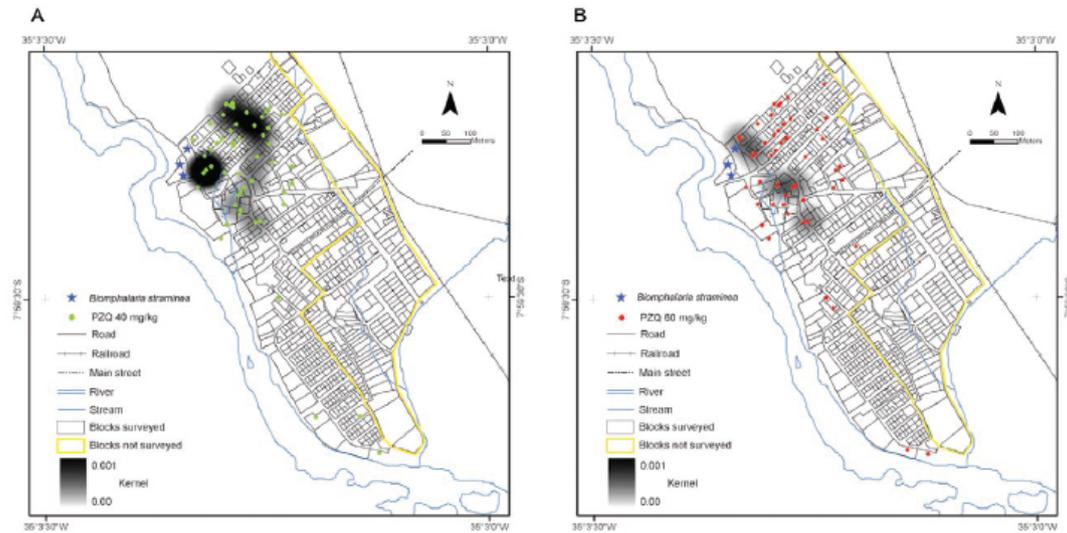


Fig. 3: kernel density estimates for egg-positive patients at 180 days after treatment with either praziquantel (PZQ) 40 mg/kg (A) or PZQ 60 mg/kg (B).

as a pathway for the local population to assess the river and provided an opportunity of constant water contact, particularly during the rainy season. No snails were found in the Capibaribe River stations over the follow-up period. However, a total of 3,149 snails were collected from the three peridomestic stations, all of which harboured snails that had been infected with *S. mansoni* at least once between 180–360 days of follow-up resulting in a collection of 15 specimens: eight with cercarial shedding and seven with early larval stages (Fig. 1). The monthly focal infection rates of *B. straminea* ranged from 0–2.2%.

Fig. 2 shows clusters of the study subjects prior to the treatment with either PZQ 40 mg/kg (A) or PZQ 60 mg/kg (B). The highest density of cases was concentrated northwest of the main street, as most of the enrolled subjects lived in that area. Comparison of the spatial distribution between groups A and B showed that their kernel density was visually similar regarding shading intensity and extension. The analysis of the spatial distribution 21 days after treatment was not accomplished because all patients were egg-negative.

Figs 3 and 4 depict the clusters of those patients who were egg-positive at 180 and 360 days respectively. Comparison of the spatial distribution of patients who reverted to the egg-positive condition at 180 days showed that clusters of the 40 mg/kg group had a higher intensity than the 60 mg/kg group. A similar pattern was also observed at 360 days.

DISCUSSION

The parasitological results indicate that both 40 mg/kg and 60 mg/kg PZQ single dose therapy had an exceedingly high and comparable impact on infection at 21 days after treatment. However, subjects given the higher dose

(60 mg/kg) were able to maintain significantly lower levels of both prevalence and intensity of infection up to one year after treatment than those given the standard dose (40 mg/kg). Assuming that the absence of eggs at six months or longer after treatment constitutes a reliable criterion for parasitological cure (Ferrari et al. 2003), the significantly higher proportion of egg-negative subjects found in the 60 mg/kg group up to 360 days after treatment indicates that the higher dose regimen has a higher therapeutic efficacy. As pointed out by da Cunha & Pedrosa (1986), the drug may temporarily suppress oviposition by females as the worms migrate from the mesenteric veins to the liver. If the worms are not killed, they may return to the mesenteric veins and resume egg-laying up to three months after PZQ treatment. If this does not occur, subjects who subsequently revert to the egg-positive condition may be regarded as cases of re-infection and not recrudescence. In the present paper, 24 of the 46 reverted cases were indeed re-infections, as they were detected only at 360 days after treatment. However, the 22 reverted cases that were detected at 180 days could neither be confirmed to be re-infection nor recrudescence as all patients remained at risk of infection during the follow-up period. Thus, further work is necessary to distinguish between re-infection and recrudescence under such conditions.

The patterns of the spatial distribution by dose regimen and assessment time is depicted in Figs 2–4 and reflect changes in the parasitological status of the subjects in the trial (Table). At baseline, the observed similar distribution was not unexpected as patients were randomly allocated to either group. The higher intensity of the kernel in the 40 mg/kg group than in the 60 mg/kg group, both at 180 and 360 days, reflects the higher number of reverted cases found in the lower dose group along the trial.

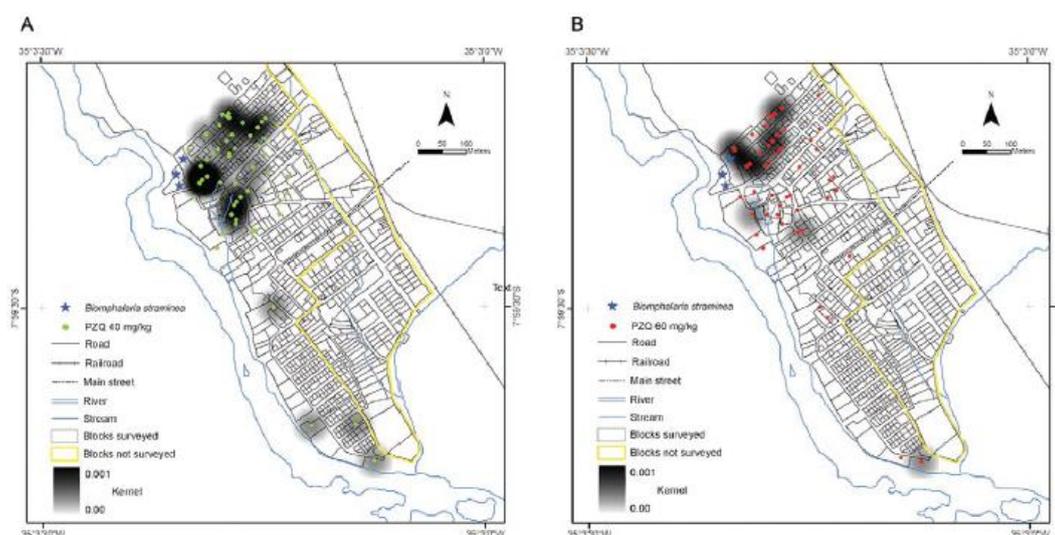


Fig. 4: kernel density estimates for egg-positive patients at 360 days after treatment with either praziquantel (PZQ) 40 mg/kg (A) or PZQ 60 mg/kg (B).

It is interesting to note that the increasing intensity of the clustering patterns of egg-positive subjects in both treatment groups among baseline 180 and 360 days post-treatment may be ascribed to the maintenance of favourable conditions for transmission after treatment, as shown by the detection of naturally infected snails in the same collecting stations over the follow-up period.

The present results support the use of the higher (60 mg/kg) PZQ dose for the treatment of schistosomiasis mansoni in the endemic areas of Northeast Brazil not only because of its higher therapeutic efficacy, but also for its longer lasting impact on the spatial distribution of the reverted cases following treatment. However, it is also clear from this study that drug treatment alone is unable to interrupt transmission due to recrudescence/re-infection. Considering that untreated cases also contribute to the maintenance of transmission in such high-risk areas, preventive measures such as health education, environmental sanitation, safe water supply and snail control should be combined with chemotherapy to achieve a more enduring impact (King 2009).

ACKNOWLEDGEMENTS

To the staff of the Fiocruz Schistosomiasis Reference Service of Aggeu Magalhães Research Center, for the technical support throughout the study, specially to Sebastião Alves dos Santos, for his valuable field work, to the community leader Edileuza Felix da Luz and the people of Nova Tiúma, for their cooperation, to the State Secretary of Health of Pernambuco and the São Lourenço da Mata Municipal Secretary of Health, for providing information from the Information System on Primary Health Care, to the Laboratory of National Reference in Medical Malacology-Fiocruz, for the identification of the larval stages of *Schistosoma mansoni*, and to Dr. Ubiraci Guida (*in memoriam*), from The National Health Foundation, for providing the parasitological data from the municipality of São Lourenço da Mata in the period 1977-1995.

REFERENCES

- Abu-Elyazeed RR, Youssef FG, Merrell BR, El-Gamal RL, El-Khoby TA, Hassanein YA, Cummings CE 1997. Praziquantel in the treatment of *Schistosoma mansoni* infection: comparison of 40 and 60 mg/kg bodyweight regimens. *Am J Trop Med Hyg* 56: 404-407.
- Amaral RS, Tauil PL, Lima DD, Engels D 2006. An analysis of the impact of the Schistosomiasis Control Programme in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 101 (Suppl. I): 79-85.
- Araújo KCGM, Resendes APC, Souza Santos R, Silveira Júnior JC, Barbosa CS 2007. Análise espacial dos focos de *Biomphalaria glabrata* e de casos humanos de esquistossomose mansônica em Porto de Galinhas, Pernambuco, Brasil, no ano 2000. *Cad Saude Publica* 23: 409-417.
- Bailey TC 2001. Spatial statistical methods in health. *Cad Saude Publica* 17: 1083-1098.
- Bailey TC, Gatrell AC 1995. *Interactive spatial data analysis*. Longman, Harlow, 413 pp.
- Beck L, Favre TC, Pieri OS, Zani LC, Domas GG, Barbosa CS 2001. Replacing oxamniquine by praziquantel against *Schistosoma mansoni* infection in a rural community from the sugar-cane zone of Northeast Brazil: an epidemiological follow-up. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 96: 165-167.
- Belizario Jr VY, Amarillo MLE, Martinez RM, Mallari AO, Tai CMC 2008. Efficacy and safety of 40 mg/kg and 60 mg/kg single doses of praziquantel in the treatment of schistosomiasis. *Pediatr Infect Dis J* 3: 27-34.
- Bergquist NR 2002. Schistosomiasis: from risk assessment to control. *Trends Parasitol* 18: 309-314.
- Chen MG, Hua XJ, Wang MJ, Xu RJ, Yu CB, Jiang SB 1985. Dose finding double-blind clinical trial with praziquantel in schistosomiasis japonica patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 16: 228-233.
- Clennon JA, King CH, Muchiri EM, Kariuki HC, Ouma JH, Mungai P, Kitron U 2004. Spatial patterns of urinary schistosomiasis in-

- fection in a highly endemic area of coastal Kenya. *Am J Trop Med Hyg* 70: 443-448.
- Coura JR, Amaral RS 2004. Epidemiological and control aspects of schistosomiasis in Brazilian endemic areas. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 99 (Suppl. I): 13-19.
- da Cunha AS, Cançado JR, de Rezende GL 1987. Therapeutical evaluation of different dose regimens of praziquantel in schistosomiasis mansoni, based on the quantitative oogram technique. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 29: 295-304.
- da Cunha AS, Pedrosa RC 1986. Double-blind therapeutical evaluation based on the quantitative oogram technique, comparing praziquantel and oxamniquine in human schistosomiasis mansoni. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 28: 337-351.
- Favre TC, Pieri OS, Barbosa CS, Beck L 2001. Evaluation of control measures implemented from 1977 to 1996 in the endemic area of schistosomiasis in Pernambuco, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 34: 569-576.
- Favre TC, Pieri OS, Zani LC, Ferreira JM, Domás GG, Beck LH, Barbosa CS 2002. A longitudinal study on the natural infection of *Biomphalaria straminea* and *B. glabrata* by *Schistosoma mansoni* in an endemic area of schistosomiasis in Pernambuco, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 97: 465-475.
- Favre TC, Ximenes RAA, Galvão AF, Pereira APB, Wanderley TN, Barbosa CS, Pieri OS 2006a. Attaining the minimum target of resolution WHA 54.19 for schistosomiasis control in the Rainforest Zone of the state of Pernambuco, Northeastern Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 101 (Suppl. I): 125-132.
- Favre TC, Ximenes RAA, Galvão AF, Pereira APB, Wanderley TN, Barbosa CS, Pieri OS 2006b. Reliability of current estimates of schistosomiasis prevalence in the Rainforest Zone of the state of Pernambuco, Northeastern Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 101 (Suppl. I): 73-78.
- Ferrari ML, Coelho PM, Antunes CM, Tavares CA, da Cunha AS 2003. Efficacy of oxamniquine and praziquantel in the treatment of *Schistosoma mansoni* infection: a controlled trial. *Bull World Health Organ* 81: 190-196.
- FIDEM - Fundação de Desenvolvimento Municipal 2003. *Planta diretora do município de São Lourenço da Mata*, FIDEM, Recife, 78 pp.
- Gazzinelli A, Hightower A, LoVerde PT, Haddad JPA, Pereira WR, Bethony J, Correa-Oliveira R, Kloos H 2006. The spatial distribution of *Schistosoma mansoni* infection before and after chemotherapy in the Jequitinhonha Valley in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 101 (Suppl. I): 63-71.
- Guimarães RJ, Freitas CC, Dutra LV, Moura AC, Amaral RS, Drummond SC, Scholte RG, Carvalho OS 2008. Schistosomiasis risk estimation in Minas Gerais state, Brazil, using environmental data and GIS techniques. *Acta Trop* 108: 234-241.
- Guimarães RJPS, Freitas CC, Dutra LV, Moura ACM, Amaral RS, Drummond SC, Guerra M, Scholte RGC, Freitas CR, Carvalho OS 2006. Analysis and estimative of schistosomiasis prevalence for the state of Minas Gerais, Brazil, using multiple regression with social and environmental spatial data. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 101 (Suppl. I): 91-96.
- Guisse F, Polman K, Stelma FF, Mbaye A, Talla I, Niang M, Deelder AM, Ndir O, Gryseels B 1997. Therapeutic evaluation of two different dose regimens of praziquantel in a recent *Schistosoma mansoni* focus in Northern Senegal. *Am J Trop Med Hyg* 56: 511-514.
- IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística 2009. IBGE Cidades. [cited 2009 Jan 5]. Available from: <http://www.ibge.gov.br/cidadesat/topwindow.htm?1>.
- Katz N, Chaves A, Pellegrino J 1972. A simple device for quantitative stool thick-smear technique in schistosomiasis mansoni. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 14: 397-400.
- King CH 2009. Toward the elimination of schistosomiasis. *N Engl J Med* 360: 106-109.
- King CH, Wiper DW 3rd, De Stigter KV, Peters PA, Koech D, Ouma JH, Arap Siongok TK, Mahmoud AA 1989. Dose-finding study for praziquantel therapy of *Schistosoma haematobium* in Coast Province, Kenya. *Am J Trop Med Hyg* 40: 507-513.
- Melo FL, Gomes AL, Barbosa CS, Werkhauser RP, Abath FG 2006. Development of molecular approaches for the identification of transmission sites of schistosomiasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 100: 1049-1055.
- Mitchell A 2005. *The ESRI guide to GIS analysis: spatial measurements and statistics*, ESRI Press, Redlands, 252 pp.
- Moza PG, Pieri OS, Barbosa CS, Rey L 1998. Fatores sócio-demográficos e comportamentais relacionados à esquistossomose em uma agrovila da zona canavieira de Pernambuco, Brasil. *Cad Saude Publica* 14: 107-115.
- MS - Ministério da Saúde/Secretaria de Atenção à Saúde/Departamento de Atenção Básica 2007. *Vigilância em saúde: dengue, esquistossomose, hanseníase, malária, tracoma e tuberculose*, Normas e Manuais Técnicos, Série A, Cadernos de atenção básica 21, MS, Brasília, 199 pp.
- MS - Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde 2008. *Programa de Controle da esquistossomose*. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde - DATASUS. [cited 2009 Jan 5]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinan/pce/cnv/pce.def>.
- Pieri OS, Barbosa CS, Moza PG 1998. Schistosomiasis control based on repeated chemotherapy in a rural village of the sugar-cane zone in Northeast Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 93 (Suppl. I): 259-264.
- Pieri OS, Gonçalves JF, Sarquis O 1995. Repeated focal mollusciciding for snail control in a sugar-cane area of Northeast Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 90: 535-536.
- Pieri OS, Thomas JD 1987. Snail host control in the eastern coastal areas of Northeast (NE) Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 82 (Suppl. IV): 197-201.
- Tchuenté LA, Shaw DJ, Polla L, Cioli D, Verucruysse J 2004. Efficacy of praziquantel against *Schistosoma haematobium* infection in children. *Am J Trop Med Hyg* 71: 778-782.
- WHO - World Health Organization/Department of Control of Neglected Tropical Diseases (NTD) 2006. *Preventive chemotherapy in human helminthiasis. Coordinated use of anthelmintic drugs in control interventions: a manual for health professionals and programme managers. Preventive chemotherapy and transmission control (PCT)*, WHO, Geneva, 74 pp.
- Zhang Z, Clark AB, Bivand R, Chen Y, Carpenter TE, Peng W, Zhou Y, Zhao G, Jiang Q 2009. Nonparametric spatial analysis to detect high-risk regions for schistosomiasis in Guichi, China. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 103: 1045-1052.

Aspectos ultrassonográficos da Fibrose Periportal em adolescentes infectados por *S.mansoni* em São Lourenço da Mata, área endêmica da esquistossomose em Pernambuco, Brasil.

Luciana Carvalho Zani¹, Otávio Pieri^{1*}, Tereza Cristina Favre¹, Aline Galvão¹, Ana Paula Brás Pereira¹, Ana Lucia Coutinho Domingues²

¹ Laboratório de Eco-Epidemiologia e Controle da Esquistossomose e Geohelmintoses, Instituto Oswaldo Cruz-Fiocruz, Av. Brasil 4365, CEP 21045-900 – Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

² Departamento de Medicina Clínica, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Av. Moraes Rego s/nº, CEP 50670-420, Recife, PE, Brasil.

Resumo:

Um ensaio clínico randomizado e duplo cego foi realizado em adolescentes para avaliar a eficácia e segurança da dosagem de 60 mg/kg de Praziquantel em comparação com a de 40 mg/kg em uma comunidade representativa da área endêmica da esquistossomose. A fibrose periportal (FP) e sua reversão, seis e doze meses após o tratamento foi avaliada pela ultrassonografia. Um total de 196 adolescentes com mais de 100 ovos por grama de fezes (opg) pelo método Kato-Katz (dois exames, duas lâminas cada) foram recrutados. Uma coorte de 167 indivíduos foi acompanhada. A presença/ausência de fibrose periportal e os padrões de imagem (A a F) foram determinados de acordo com o protocolo da OMS (Niamey). Nos tratados com 40mg/kg de PZQ, as médias geométricas de opg foram 313.1 antes do tratamento, 0.96 após seis meses e 2.31 após doze meses; nos tratados com 60mg/kg as médias foram, respectivamente, 350.6 opg, 0.13 opg e 0.97 opg. A redução da carga parasitária não foi significativamente diferente entre os grupos de tratamento. Não houve relação entre a severidade da fibrose e a intensidade da infecção. A prevalência de FP era de 46,1% antes do tratamento, 43,7% após seis meses e 34,7% após doze meses. Houve diferença na reversão da FP quanto ao sexo. A proporção de meninas (37,8%) que melhoraram o padrão de fibrose ao final de um ano foi significativamente maior do que a de meninos (21,8%), (OR=2.263;IC 95:4.491-1.140). Os padrões de fibrose encontrados antes do tratamento foram: A (46,7%), B (23,9%), C (28,1%) e D (1,2%). O tratamento resultou em melhora nos padrões de fibrose doze meses depois A (60,4%), B (8,4%). A redução nos casos de FP recente (B) confirma o benefício do tratamento na prevenção das formas graves, o que ocorreu neste estudo independentemente da diferença na dosagem do PZQ. As chances de agravamento da FP são maiores em adolescentes do sexo masculino. O agravamento da FP, nesta área endêmica, não está relacionado à intensidade de infecção.

Palavras-chaves: esquistossomose mansoni – ultrassonografia – fibrose periportal – Classificação de Niamey – Praziquantel

***Autor Correspondente:** Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Oswaldo Cruz/Fiocruz.

Laboratório de Ecoepidemiologia e Controle da Esquistossomose e Geohelmintoses. Av. Brasil, 4365, Manguinhos, Rio de Janeiro, RJ, Brazil. CEP 21040-360. Fax: +55 21 2560-6474; E-mail: opieri@ioc.fiocruz.br

INTRODUÇÃO:

A esquistossomose é segunda doença parasitária de maior importância sócio-econômica e de saúde pública em países de áreas tropicais e subtropicais, sendo superada apenas

pela Malária (Chitsulo *et al.*, 2000) . Considerada uma doença negligenciada (Hotez *et al.*, 2006), aflige mais de 200 milhões de pessoas em 76 países da África, Ásia e Américas dos quais cerca de seis milhões no Brasil (WHO,2002; Coura & Amaral, 2004).

Em Pernambuco, a esquistossomose mansoni é endêmica nas áreas que circundam a faixa litorânea, na Zona da Mata e Agreste, estando distribuída em 72 (39%) dos 185 municípios do estado (Quinino *et al.*, 2009).

O principal objetivo dos programas de controle da esquistossomose é reduzir a morbidade, prevenindo o desenvolvimento de formas graves da doença. No entanto, a maioria dos estudos que avaliam o sucesso das intervenções utiliza como parâmetro a contagem de ovos que revela o nível da infecção, mas não evidencia as alterações patológicas (Richter *et al.*, 1996).

A existência e a extensão de fibrose hepática, determinadas pelos padrões de imagem através de exames ultrassonográficos, auxiliam na avaliação da morbidade da esquistossomose (Who, 2000).

A ultrassonografia permite detectar casos ainda incipientes de fibrose periportal e facilita no seguimento dos pacientes em estudos de campo nas áreas endêmicas, contribuindo para as pesquisas epidemiológicas nas comunidades antes, durante e após a realização de ações de controle (Domingues, 2008).

No passado, a fibrose hepática era considerada como lesão irreversível se estivesse muito avançada. Atualmente, o tratamento quimioterápico tem conseguido resultados importantes em sua reversão (Cota *et al.*, 2006; Andrade, 2008).

Os resultados publicados aqui são parte do estudo clínico multicêntrico patrocinado pela OMS cujo protocolo comum foi aprovado e desenvolvido na África, Brasil e Filipinas no período de 2006 a 2009 (Olliaro *et al.*, 2011). Esse estudo foi conduzido para estabelecer a prova de princípio para eficácia e a segurança de uma dose mais alta (60mg/kg) de PZQ para uso na rotina dos programas de controle em países endêmicos.

O protocolo desenvolvido no Brasil, representa uma extensão do protocolo básico, pois incorporou a ultrassonografia como ferramenta de diagnóstico para caracterizar e avaliar a morbidade da esquistossomose em adolescente. A avaliação da morbidade através da ultrassonografia foi introduzida no protocolo uma vez que o objetivo principal do controle da esquistossomose passou a ser a redução e a prevenção da morbidade. Desta

forma, a investigação da prevalência da fibrose de Symmer's ganhou importância também nos programas de controle (Homeida *et al.*, 1988).

A escolha dos adolescentes (10-19 anos) se deve ao fato de que este grupo é particularmente vulnerável a infecção por *S. mansoni*, que em geral apresentam as maiores cargas parasitárias, além de ser um dos principais responsáveis pela contaminação dos focos de transmissão da esquistossomose.

Este trabalho tem como objetivo identificar as alterações ultrassonográficas indicativas de morbidade em adolescentes (10-19 anos) antes e depois (seis e doze meses) do tratamento com 40mg/kg ou 60 mg/kg de praziquantel (PZQ) através da análise qualitativa da fibrose periportal relacionando-a com a intensidade de infecção, dosagem e sexo.

MATERIAL E MÉTODOS:

Um ensaio clínico duplo-cego, randomizado, foi realizado no período de março de 2006 a março de 2008 a fim de avaliar a eficácia e a segurança de uma dosagem mais alta (60mg/kg) de PZQ, utilizando a de 40 mg/kg como controle ([WHO, 2005](#)).

Esse ensaio multicêntrico seguiu um protocolo comum em quatro áreas endêmicas: Tanzânia, Mauritânia, Filipinas e Brasil, cujos resultados foram publicados recentemente (Olliaro *et al.*,2011).

O presente trabalho é parte deste estudo, com o diferencial de que o grupo do Brasil foi o único que realizou a análise ultrassonográfica da fibrose periportal nos infectados por *S.mansoni*.

Área de estudo

A localidade Nova Tiúma (07°59'30" S e 35°03'00" O) está situada no município de São Lourenço da Mata (SLM), zona canavieira de Pernambuco, na região de floresta tropical úmida, distando aproximadamente 20 km de Recife. A população vive em precárias condições de moradia e saneamento, com histórico de contato com focos de transmissão

da esquistossomose, utilizando as coleções hídricas para tarefas domésticas, lazer e pesca. Essa área foi selecionada por estar localizada em uma região com taxas de prevalência por *S. mansoni* relativamente elevadas, apesar de sucessivas campanhas de controle (Favre *et al.* 2001).

Sujeitos:

Um inquérito parasitológico foi realizado em 220 residentes. Aqueles que estavam positivos para *S. mansoni* foram entrevistados em suas casas para a avaliação dos critérios de inclusão: ter entre 10 e 19 anos e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para esta etapa (triagem). Os sujeitos receberam potes identificados com nome, número da amostra, número da casa e do quarteirão para a coleta de amostra de fezes. Tais amostras foram armazenadas em caixas de isopor e levadas para o Serviço de Referência em Esquistossomose do Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães/Fiocruz, onde foram processadas pelo método Kato-Katz (Katz *et al.*, 1972). Cada indivíduo forneceu duas amostras de fezes (com intervalo de até cinco dias). Duas lâminas foram preparadas a partir de cada amostra, totalizando quatro lâminas. O resultado da leitura de cada lâmina foi multiplicado por 24 para estimativa da carga parasitária de cada indivíduo, a soma de ovos nas quatro lâminas foi dividida por quatro. Ao término dessa etapa, os indivíduos positivos para *S. mansoni* com ovos por grama de fezes (opg) <100 e aqueles que por qualquer motivo foram excluídos do estudo receberam o tratamento recomendado pelo Ministério da Saúde.

Os sujeitos que apresentaram $\text{opg} \geq 100$ foram examinados por um médico para nova avaliação dos critérios de inclusão/exclusão.

As adolescentes que apresentaram menarca foram convidadas a fornecer uma amostra de urina para detecção de gonadotrofina coriônica humana (GCH), através de teste de gravidez (Confirm®, Alamar Tecno Científica LTDA).

Os seguintes casos foram excluídos do estudo: grávidas ou lactantes; doença aguda ou crônica severa (grave), incluindo a esquistossomose hepatoesplênica; uso do praziquantel nos últimos 30 dias; hipersensibilidade detectada associada ao praziquantel; uso corrente de antibióticos e corticosteróides.

Os que assinaram o TCLE para esta etapa (recrutamento) participaram da avaliação ultrassonográfica abdominal e do tratamento.

Avaliação ultrassonográfica abdominal

Todas as ultrassonografias foram realizadas pelo mesmo médico, utilizando equipamento portátil ALOKA® SSD-500, com transdutor convexo de 3,5 MHz, de acordo o protocolo da OMS (Niamey,1996).

A fibrose periportal foi avaliada obedecendo a classificação qualitativa em padrões de imagem de A a F seguindo esse mesmo protocolo. O padrão A foi definido como normal, o B apresentando focos difusos e pequenos na periferia do parênquima, com aspecto de céu estrelado, o C mostrando anéis que correspondem à fibrose periférica e o D aparentando fibrose central e na bifurcação da veia porta, o E apresenta faixas que estendem-se da veia porta e bifurcações para o parênquima, condizente com a fibrose periportal avançada e o padrão F mostra faixas que estendem-se da veia porta e bifurcações para a superfície hepática, indicando fibrose periportal muito avançada (Richter *et al.*,2000).

Tratamento

Os sujeitos foram aleatoriamente designados no Grupo A (dose oral única de 40 mg/kg) ou Grupo B (dose oral única 60 mg/kg). A randomização foi gerada em blocos de quatro, na razão de 1:1, para cada grupo. A OMS forneceu comprimidos de praziquantel (Distocide®, Shin Poong Pharm. Co., LTD) com três ranhuras, que podiam ser divididos em quatro segmentos de 150 mg cada. A quantidade do medicamento a ser administrado foi ajustada ao peso corporal do paciente pela quebra dos segmentos do comprimido. Envelopes selados e numerados contendo o regime de tratamento para cada paciente a ser recrutado foram fornecidos pelo TDR. O tratamento foi administrado por uma enfermeira.

Acompanhamento dos sujeitos:

Esta etapa foi realizada 4h, 24h, 21 dias, 6 e 12 meses depois do tratamento.

Nas visitas 4h, 24h e 21 dias após o tratamento, os sujeitos foram avaliados quanto ao aparecimento e/ou persistência de algum evento adverso relacionado ao PZQ.

Na visita do dia 21, quando foi avaliada a eficácia do praziquantel, os sujeitos foram examinados pelo método Kato-Katz. Os pacientes diagnosticados para outros helmintos foram tratados com 100mg de mebendazol (Laboratório Químico Farmacêutico da Aeronáutica) duas vezes ao dia durante três dias consecutivos, fornecido após essa visita.

As visitas de acompanhamento aos seis e 12 meses pós-tratamento tiveram por objetivo avaliar a morbidade quanto a intensidade da infecção e a presença de fibrose periportal e estimar as taxas de repositivação.

Aspectos Éticos

O estudo seguiu as Diretrizes e Normas Reguladoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos (Resolução 196/1996 do Conselho Nacional de Saúde), foi registrado no CAEE (0736.0.095.000-05) e aprovado pelo Comitê de Ética do Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães (CEP/CPQAM): 039/05. Foram utilizados dois termos de consentimento: um para a triagem e outro para o recrutamento.

Análise Estatística:

Os dados foram armazenados no programa EPI info e analisados no SYSTAT 10.0. Foram estabelecidas medidas para estatística descritiva de frequência (para as variáveis qualitativas) e média e desvio padrão (para as variáveis quantitativas). A análise através do cruzamento da variável dependente (apresentar fibrose periportal) com as

independentes (sexo, idade) por meio de tabelas de contingência, foi realizada pelo teste qui-quadrado. A força das associações foi avaliada pelo cálculo do Odds Ratio.

A análise de regressão logística avaliou as associações entre os dados resultantes das avaliações ultrassonográficas com aqueles dos levantamentos parasitológicos.

Resultados

Um total de 636 adolescentes participaram do inquérito parasitológico preliminar e destes, 309 (48%) estavam positivos para *S. mansoni*. Após esse inquérito, 220 indivíduos participaram da fase de triagem. Destes, 196 com opg \geq 100 foram recrutados para o ensaio clínico, sendo 98 designados aleatoriamente para cada regime de tratamento (A=40 ou B=60 mg/kg). Um indivíduo do grupo A foi excluído devido a gravidez. Desses 196 recrutados, 88 (44,9%) eram do sexo feminino e 108 (55,1%) do sexo masculino.

Os grupos de tratamento não diferiram significativamente quanto ao sexo (40mg/kg: 56,1% mas. e 43,9% fem., 60mg/kg: 54,1% mas. e 45,9 fem., $p=0,886$), média de idade (40mg/kg:15,2; 60mg/kg:15,0, $p=0,572$) e intensidade de infecção (40mg/kg:309,7; 60mg/kg:319,9, $p>0,05$).

Entre os 196 recrutados, 129 (65,8%) apresentavam intensidade de infecção moderada (opg entre 100 e 399) e 67 (34,1 %) apresentavam infecção severa (opg > 400) por *S.mansoni*.

Quanto a intensidade de infecção, nos pacientes tratados com 40mg/kg de PZQ, as médias geométricas de opg foram 309,7 antes do tratamento, 1,96 após seis meses e 3,63 após doze meses; nos tratados com 60mg/kg as médias foram, respectivamente, 319,9 opg, 1,28 opg e 2,18 opg.

Uma coorte de 167 indivíduos participou das três avaliações ultrassonográficas (antes do tratamento, 6 e 12 meses depois do tratamento). Neste grupo, a prevalência de FP era de 46,1% antes do tratamento, 43,7% após seis meses e 34,7% após doze meses. Os padrões de imagem (A a D) determinados de acordo com o protocolo da OMS (Niamey) e encontrados antes e depois do tratamento estão ilustrados na Figura 1.

Os resultados mostram aumento de 13,7 pontos percentuais (pp) na prevalência do padrão A (normal) um ano depois do tratamento e redução de 15,5 pp nos casos de fibrose inicial (padrão B). No entanto, os padrões C (28,1%) e D (1,2) não foram alterados significativamente, tanto seis (C=26,9%; D=2,4%) quanto doze meses depois (C=29,3%; D=1,8%).

A avaliação pela ANOVA, das diferenças entre os padrões de fibrose quanto à intensidade de infecção estimada pela média geométrica de $\log_{10}(x+1)$ do número de ovos por grama de fezes (opg) antes e depois do tratamento, mostrou que não houve diferença significativa na intensidade de infecção entre os diferentes padrões de fibrose (Tabela 1).

A associação entre dosagem de PZQ e a proporção de sujeitos que melhoraram o quadro da fibrose seis e doze meses após o tratamento avaliada por regressão logística mostrou que não houve melhora significativa do Padrão de FP entre os grupos de tratamento (Fig.2).

Houve diferença significativa no padrão de FP considerando o gênero. O número de meninas que não alterou seu padrão de fibrose, melhorou ou piorou 12 meses depois do tratamento, foi respectivamente: 37, 31 e 14. Enquanto que o número de meninos foi de 45, 18 e 22, respectivamente. Assim, a proporção de meninas (37,8%) que melhoraram o padrão de FP aos 12 meses (Fig.3) foi significativamente maior do que a de meninos (21,2%) (OR = 2.263; CI95: 4.491 - 1.140).

Não houve melhora significativa dos padrões de FP em relação à faixa etária (10-14 e 15-19 anos) doze meses depois do tratamento ($p=0,290$).

Quanto a alteração de Padrão de Fibrose nos indivíduos repositivados depois do tratamento com PZQ, de 196 indivíduos tratados, 30 (15,3%) estavam novamente positivos seis meses após o tratamento e desses, 27 foram acompanhados pela USG. No dia do tratamento (D0), esses 27 indivíduos apresentavam, os seguintes padrões de fibrose: A: 12 indivíduos; B: 7 indivíduos e C: 8 indivíduos.

Seis meses após o tratamento, dos 12 indivíduos com padrão A, 9 (75%) continuaram com o mesmo padrão, 1 (8,3%) mudou para o padrão B e 2 (16,7%) alteraram o padrão para C. Dos 7 indivíduos, inicialmente com padrão B, 4 (57,1%) mudaram para o A, 2 (28,6%) para o C e 1 estava sem dado. Dos 8 indivíduos com padrão C, 3 (37,5%)

continuaram com esse padrão, 2 (25%) melhoraram para o A e 3 (37,5%) mudaram para o B.

Um ano depois do tratamento, dos 30 indivíduos repositivados, 24 foram acompanhados pela USG e os resultados foram: (i) 4 (16,7%) pioraram o padrão (1 alterou de A para B; 1 de A para C e 2 de B para C); (ii) 10 indivíduos continuaram com o padrão A; (iii) 1 continuou com padrão B; (iv) 6 indivíduos melhoraram o padrão (3 alteraram de B para A e 3 de C para A) e (v) 3 indivíduos continuaram com padrão C.

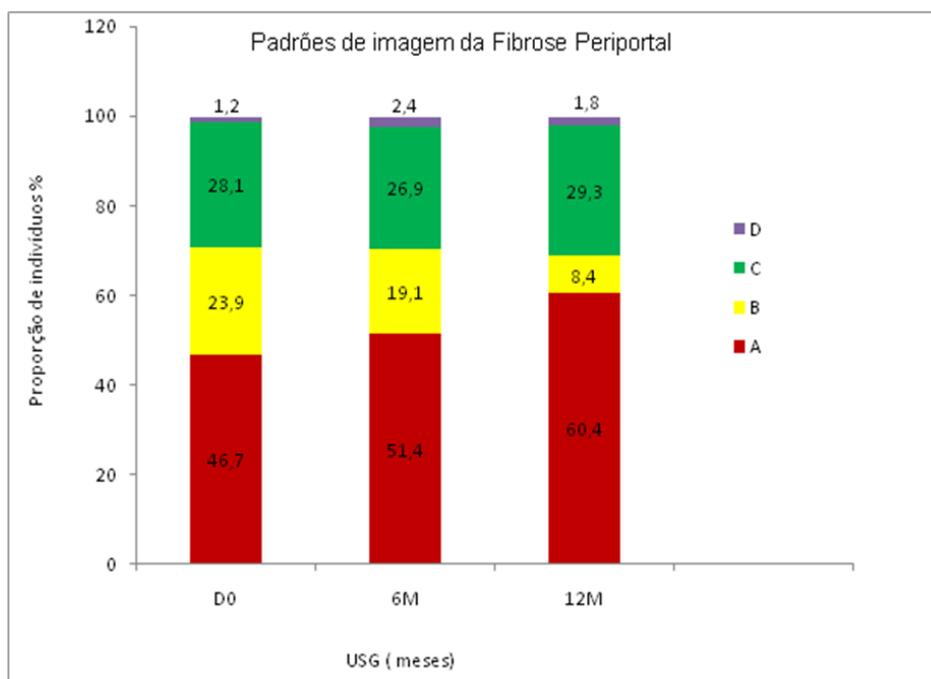


Figura 1: Proporção de indivíduos por padrão de imagem de FP, antes, 6 e 12 meses depois do tratamento com PZQ.

Tabela 1: Comparação entre os padrões de imagem da Fibrose Periportal e a média de opg nos 167 adolescentes acompanhados durante os três exames ultrassonográficos realizados antes e 6 e 12 meses depois do tratamento com PZQ.

Características	D0		6M		12M	
	N (%)	Média OPG	N (%)	Média OPG	N (%)	Média OPG
Fibrose Periportal						
S	77 (46,1%)		73 (43,7%)		58 (34,7%)	
N	90 (53,9%)		94 (56,3%)		109 (65,3%)	
Padrão de Imagem						
A	78 (46,7%)	330,9	86 (51,4%)	0,61	101 (60,4%)	1,63
B	40 (23,9%)	310,2	32 (19,1%)	0,26	14 (8,4%)	2,18
C	47 (28,1%)	328,6	45 (26,9%)	0,52	49 (29,3%)	1,39
D	2 (1,2%)	1558,6	4 (2,4%)	0	3 (1,8%)	0

D0: antes do tratamento; 6M: seis meses depois do tratamento; 12M: 12 meses depois do tratamento.

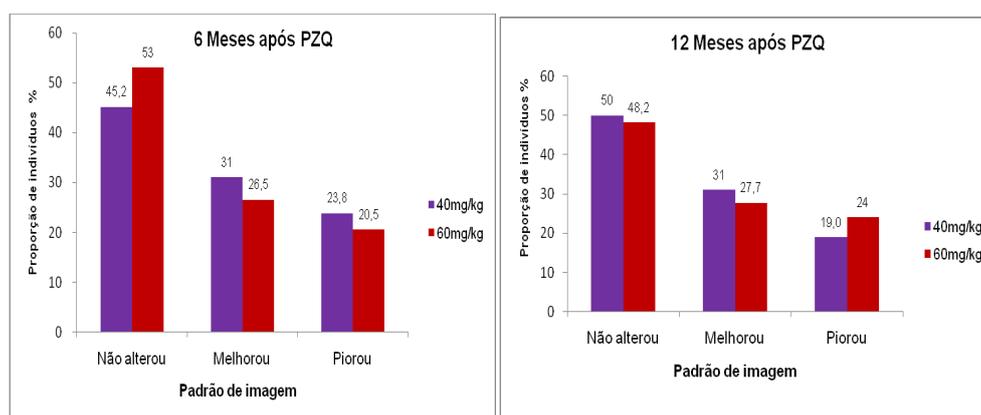


Fig.2: Proporção de indivíduos quanto ao status do padrão de FP, nos grupos tratados com 40mg/kg ou 60mg/kg de PZQ, 6 (A) e 12 (B) meses após o tratamento.

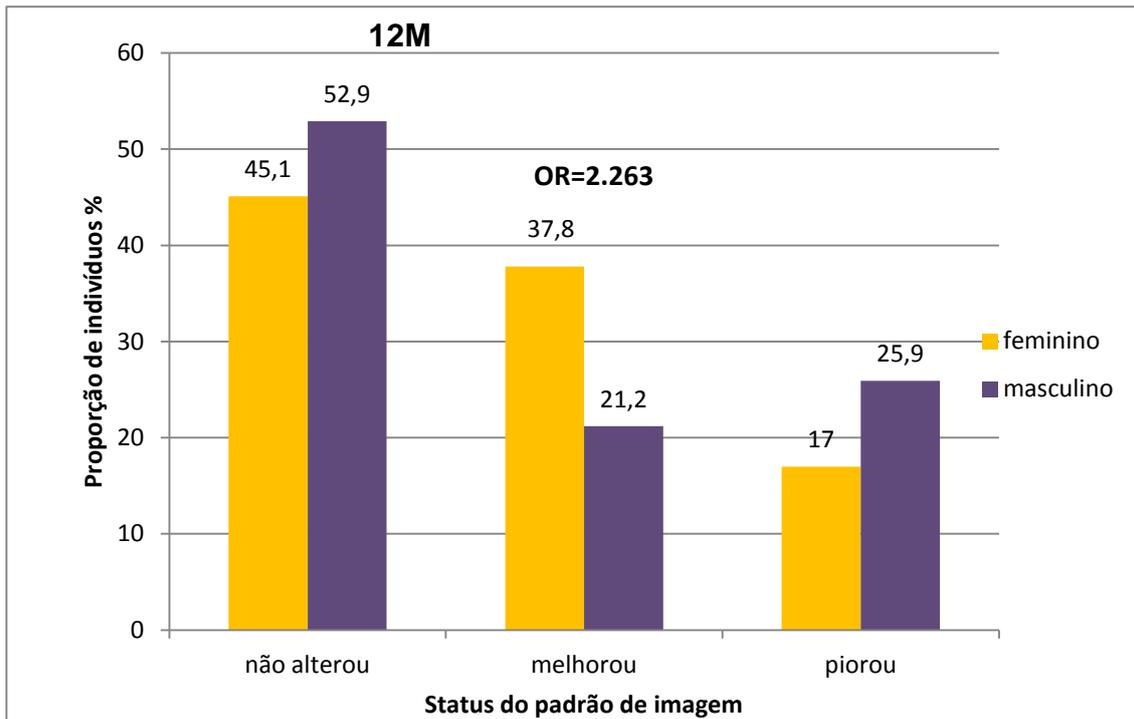


Fig.3: Comparação entre o status dos padrões de imagem, por gênero, doze meses depois do tratamento, numa coorte de 167 adolescentes tratados com praziquantel.

DISCUSSÃO

A detecção de casos ainda incipientes de fibrose periportal é importante para prevenir o aparecimento de formas graves da doença, sendo esse o objetivo do controle da morbidade, segundo a OMS (WHO, 2005).

Enquanto os métodos parasitológicos indicam se o paciente foi curado pela quimioterapia, a evolução da patologia que não está diretamente associada ao status da infecção precisa ser avaliada por técnicas de imagem (Richter, 2000).

A USG vem mostrando que a frequência de fibrose periportal é maior do que se supunha (Homeida et al.,1988; Abdel-Wahab et al.,1990) e que muitos indivíduos não apresentam os sinais clínicos hepáticos (consistência dura, superfície nodular e proeminência do lobo esquerdo), que permitem suspeitá-la (Magalhães et al., 2005). Assim, a USG conduz a uma caracterização mais precisa da morbidade.

Este estudo selecionou apenas pacientes com as formas intestinal e hepatointestinal. A presença de forma hepatoesplênica foi critério de exclusão. Isto explica o fato de se ter observado em sua maioria, fibrose periportal leve, e 45,8% dos pacientes sem fibrose.

Os resultados aqui obtidos indicam a prevalência de 54,2% de fibrose na população antes do tratamento com PZQ. Tais resultados estão de acordo com os de Tanabe *et al.* (1997), que encontraram prevalência de 52% de fibrose, com intensidade de infecção moderada, em São Lourenço da Mata, Pernambuco, área desse estudo. Embora haja um intervalo de 27 anos entre os dois trabalhos, a morbidade da infecção nesta área permanece a mesma.

Quanto a faixa etária, alguns autores relatam o aumento da prevalência da fibrose com a idade (Houston *et al.* , 1993; Lambertucci *et al.*,2001), concordando com os resultados aqui encontrados. Para Lambertucci *et al.* (1996) a essa prevalência aumenta até a faixa etária dos 20 aos 30 anos.

Foi utilizada a Classificação de Niamey, para categorizar a fibrose periportal, que é realizada em comparação com pranchas ou padrões de imagem pré-estabelecidos. Esta é a classificação mais recente, orientada pela OMS. O padrão de imagem de fibrose mais prevalente antes do tratamento foi o C (28%) indicativo de fibrose periférica, leve, seguido do padrão B (24,6%), fibrose discutível ou provável. Os poucos casos de padrão D são explicados pela evolução lenta da fibrose e da forma hepatoesplênica, que segundo Bina & Prata (1983) se estabelece de 10 a 15 anos desde a contaminação.

O Padrão de fibrose leve, descrito na esquistossomose, pode ser observado em outras condições clínicas. Uma delas é o jejum prolongado, principalmente em indivíduos subnutridos, o que causa a diminuição do glicogênio hepático, ocasionando a atenuação do parênquima hepático no exame ultrassonográfico e resultando no aumento da ecogenicidade das regiões periportais (Doehring-Schwerdtfeger *et al.*, 1989, Domingues,1998). Nesse estudo, o período de jejum foi de 4h, o que provavelmente não alterou os resultados ultrassonográficos.

No presente estudo não houve correlação entre fibrose periportal e intensidade de infecção por *S.mansoni*, discordando dos resultados encontrados por Abdel-Wahab *et*

al (1990) e Doehring-Schwerdtfeger *et al*(1990) e Richter *et al.*(1992). Isso pode ser explicado pela seleção dos pacientes neste estudo, no qual a maioria dos indivíduos apresentava intensidade de infecção moderada. Doehring-Schwerdtfeger *et al.*(1992) em um segundo estudo, também não encontraram correlação entre excreção de ovos e graus de fibrose.

No entanto, os dois casos encontrados como padrão D antes do tratamento tinham risco de desenvolverem a forma hepatoesplênica com a evolução da doença, caso não tratados, pois a intensidade de infecção apresentada por eles foi acentuada, (opg=1558), o que segundo Bina & Prata (1983) quando crianças e jovens excretam mais de 400 opg, têm maior chance de evoluir para forma hepatoesplênica.

A regressão da fibrose periportal após tratamento específico tem sido descrita em alguns estudos (Boisier *et al.*1998; Ribeiro de Jesus *et al.* 2000; Richter, 2003) que estão de acordo com os resultados aqui encontrados. De fato, um ano depois do tratamento, o padrão normal (A) aumentou 13,7% e o padrão de fibrose B reduziu em 15,5%. No entanto, não houve alterações nos padrões C e D, de fibrose, já mais estabelecida.

Quando as lesões fibróticas se encontram em estado avançado, o tratamento específico pode reduzi-las, mas não revertê-las completamente (Andrade, 2008). Assim, quanto mais rápido a fibrose for diagnosticada, logo nos mais jovens, melhor a reversão. Os resultados de Doehring-Schwerdtfeger *et al.* (1992),mostram que em 322 escolares acompanhados, a diminuição da fibrose maior nos indivíduos mais jovens. Vinte e três meses depois do tratamento, crianças menores de 11 anos apresentaram tendência a lesões menos severas do que os maiores de 15 anos (86,8% contra 57,6%).

Sabe-se que a percentagem de reversibilidade do colágeno pós tratamento específico é maior nas doenças mais recentes do que nas tardias (Ricard-Blum, Ville & Grimaud, 1992.). Esses autores verificaram que à medida que a infecção em camundongos passa da fase aguda para a crônica (da 8^a para 25^a semana), há elevação de um aminoácido de ligação, a piridinolina, que limita a degradação do colágeno, induzindo resistência às colagenases.

Segundo Bina *et al.*(1992), a resposta terapêutica específica em relação à regressão da doença hepatoesplênica, isto é, do tamanho do fígado e baço, já pode ser

observada a partir dos seis meses do tratamento, consolidando-se entre um ano e um ano e meio.

No entanto, Richter (2003) cita que a regressão da fibrose periportal, lesão tecidual, e o reaparecimento podem levar de sete meses a dois anos. Talvez, para avaliar a fibrose bem estabelecida (padrões C e D), o período de seguimento deste estudo, que foi de um ano, tenha sido curto. O que pode explicar a ausência de alteração na prevalência desses padrões de imagem, aqui observada.

A regressão de fibrose, por sexo, foi maior nas meninas do que nos meninos, fato observado por King *et al.*(2003) e Berhe *et al.* (2008), que verificaram que o sexo masculino apresentou maiores alterações ultrassonográficas. Isso pode ser explicado pelo maior risco de infecção a que esse gênero se expõe, repositivando-se com mais frequência.

Quando essa avaliação foi realizada em indivíduos repositivados, neste estudo, um ano depois do tratamento, a maioria dos indivíduos ou manteve o mesmo padrão (10 continuaram A, 1 manteve o B e 3 mantiveram C) ou melhorou (3 mudaram de B para A e 3 de C para A).

No entanto, essa regressão nem sempre ocorre de forma homogênea, como observado nos quatro indivíduos que pioraram de padrão de imagem: 1 alterou de A para B, 1 de A para C e 2 de B para C. Esse fato pode ocorrer porque em áreas com intensa transmissão, indivíduos podem albergar vermes imaturos enquanto são tratados e como estes não são sensíveis ao PZQ, podem ocasionar recorrência de infecção. Estes indivíduos continuam expostos a uma variedade de antígenos de ovos e vermes adultos, mantendo a inflamação e a exposição a antígenos fibróticos e assim, apresentando menores chances de reversão da FP pós-tratamento. Esta evidência foi observada por Berhe *et al.*(2008) após o tratamento de indivíduos com 40 mg/kg de PZQ e acompanhamento por USG de 6 em 6 meses por 26 meses. Segundo esses autores, a resolução da FP foi maior no grupo com menor intensidade de infecção pré tratamento e menor frequência na recorrência de infecção.

Nos dois grupos de tratamento, não houve diferença significativa na regressão da fibrose, que aconteceu independente da dosagem utilizada, o mesmo observado por

Mohamed-Ali *et al.* (1991) ao avaliarem 420 escolares tratados com 20 ou 40 mg/kg de PZQ, no Sudão.

Sendo assim, conclui-se que os pacientes jovens devem ser o alvo na indicação terapêutica mesmo vivendo em áreas endêmicas, uma vez que é nesta fase que as formas graves da doença se instalam. A redução nos casos de fibrose recente (B) confirma o benefício do tratamento na prevenção de formas graves. A alteração nas dosagens de PZQ não causou diferenças significativas na reversibilidade da fibrose periportal e as chances de agravo da FP são maiores em adolescentes do sexo masculino.

AGRADECIMENTOS

Este estudo recebeu financiamento do Programa Para Pesquisa e Treinamento Em Doenças Tropicais (TDR)/Banco Mundial. Agradecemos a população de Nova Tiúma, pela cooperação e a Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco (SES/PE), pelas informações do Sistema de Informação e Atenção a Saúde Básica (SIAB).

REFERÊNCIAS

1. Abdel-Wahab MF, Esmat G, Narooz SI, Yorsey A, Strickland GT. Sonographic studies of schoolchildren in a village endemic for *Schistosoma mansoni*. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1990;84:69-73.
2. Andrade ZA. Schistosomiasis and hepatic fibrosis regression. *Acta Trop.* 2008; 108:79-82.
3. Berhe N, Myrvang B, Gundersoen SG. Reversibility of Schistosomal periportal thickening/fibrosis after praziquantel therapy: a twenty-six month follow-up study in Ethiopia. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;28-234.
4. Bina JC, Prata A. A regressão da hepatoesplenomegalia pelo tratamento específico da esquistossomose. *Rev da Soc Bras Med Trop.* 1983; Rio de Janeiro,16:213-218.
5. Bina JC. Specific treatment as a weapon for controlling schistosomiasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1992;87(4):195-202.
6. Boisier P. Ultrasonographical assessment of morbidity in Schistosomiasis mansoni in Madagascar: a community – based study in a rural population. *Trans of the Royal Soc Trop Med and Hyg.* 1998; 92:451-453.
7. Chitsulo L, Engels D, Montresor A, Savioli L: The global status of schistosomiasis and its control. *Acta Trop* 2000;77:41-51.
8. Cota, GF et al. Ultrasound and clinical investigation of hepatosplenic schistosomiasis: evaluation of splenomegaly and liver fibrosis four years after masschemotherapy with oxamniquine. *Am J of Trop Med and Hyg.* 2006;74(1):103-107.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

9. Abdel-Wahab MF, El-Kady NM, Arafa NM. Distal splenorenal shunts (Waren's operation): mode and real time ultrasonographic assessment. *Egypt J Bilharzia*. 1978;6:21-24.
10. Abdel-Wahab MF, Esmat G, Milad M, Abdel-Razek S, Strickland. Characteristic sonographic pattern of schistosomal hepatic fibrosis. *Am J Trop Med Hyg*. 1989;40:72-76.
11. Abdel-Wahab MF, Esmat G, Narooz SI, Yorsey A, Strickland GT. Sonographic studies of schoolchildren in a village endemic for *Schistosoma mansoni*. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1990;84:69-73.
12. Abu-Elyazeed RR, Youssef FG, Merrell BR, El-Gamal RL, El-Khoby TA, Hassanein YA. Praziquantel in the treatment of *Schistosoma mansoni* infection: comparison of 40 and 60 mg/kg bodyweight regimens. *Am. J. Trop Med. Hyg*. 1997;56(4): 404-407.
13. Amaral RS, Porto MAS. Evolução e situação atual da esquistossomose no Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1994;27(3):73-90.
14. Andrade ZA, dos Santos HA, Borojevic R, Grimaud JA. Lesões hepáticas produzidas por hycanthone (Etrenol). *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 1974;16: 160-170.
15. Andrade ZA & Grimaud JA. Morphology of chronic collagen resorption: a study on the late stages of schistosomal granuloma involution. *Am J Path*. 1986; 132:389-399.
16. Andrade ZA & Peixoto E. Pathology of periportal fibrosis involution in

- human schistosomiasis. Rev Inst Med Trop. 1992, São Paulo,34(4):263-272.
17. Andrade ZA. Schistosomiasis and hepatic fibrosis regression. Acta Trop. 2008; 108:79-82.
 18. Barbosa CS, Domingues ALC, Abath F, Montenegro SML, Guida U, Carneiro J et al. Epidemia de esquistossomose aguda na praia de Porto de Galinhas, Pernambuco, Brasil. Cad de Saúde Públ. 2001;17:725-728.
 19. Barbosa CS. Epidemiologia e controle da esquistossomose. In: Carvalho O, Coelho PMZ, Lenzi HL. Schistosoma mansoni e esquistossomose - uma visão multidisciplinar. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2008.p 965-1009.
 20. Barbosa CS, Araújo KC, Sevilla MAA, Melo F, Gomes EC, Souza-Santos R. Current epidemiological status of schistosomiasis in the state of Pernambuco, Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2010;105(4):549-554.
 21. Barreto ML, Loureiro S. The effect of Schistosoma mansoni infection on child morbidity in state of Bahia, Brazil. I – Analysis at the ecological level. Rev. Ins. Med. Trop. São Paulo.1984;26:230-235.
 22. Beck L, Favre TC, Pieri, OS. Replacing oxaminiquine by praziquantel against *Schistosoma mansoni* infection in a rural community from the sugar-cane of Northeast Brazil: an epidemiological follow-up. Mem Inst Oswaldo Cuz.2001;96:165-167.
 23. Belizario VY, Amarillo MLE, Martinez RM, Mallari AO, Tai CMC. Efficacy and safety of 40 mg/kg and 60 mg/kg single doses of praziquantel in the treatment of schistosomiasis. J of Ped Inf Dis. 2008;3(1):27-34.
 24. Berhe N, Gundersen SG, Abebe F, Birrie H, Medhin G, Gemetchu T. Praziquantel side effects and efficacy related to *Schistosoma*

mansoni egg loads and morbidity in primary school children in north-east Ethiopia. Acta Trop. 1999;72:53-56.

25. Berhe N, Myrvang B, Gundersoen SG. Reversibility of Schistosomal periportal thickening/fibrosis after praziquantel therapy: a twenty-six month follow-up study in Ethiopia. Am J Trop Med Hyg. 2008;28-234.
26. Bina JC, Prata A. Oxaminiquine in the treatment of schistosomiasis in a population in area with low endemicity. Rev Inst Med Trop São Paulo. 1980;22(4):94-97.
27. Bina JC, Prata A. A regressão da hepatoesplenomegalia pelo tratamento específico da esquistossomose. Rev da Soc Bras Med Trop. 1983; Rio de Janeiro, 16:213-218.
28. Bina JC. Specific treatment as a weapon for controlling schistosomiasis. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1992;87(4):195-202.
29. Boisier P. Ultrasonographical assessment of morbidity in Schistosomiasis mansoni in Madagascar: a community – based study in a rural population. Trans of the Royal Soc Trop Med and Hyg. 1998; 92:451-453.
30. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância em Doenças Transmissíveis. Plano Integrado de Ações estratégicas de eliminação da hanseníase, filariose, esquistossomose e oncocercose como problema de saúde pública, tracoma como causa de cegueira e controle das geohelmintíases: plano de ação 2011-2015/ Brasília: Ministério da Saúde, 2012 100p.
31. Brito LL, Barreto ML, Silva RCR, Assis AMO, Reis M, Parraga M, Blanton R. Moderate and low intensity co-infections by intestinal helminths and *Schistosoma mansoni*, dietary iron intake, and anemia in Brazilian children. Am J Trop Med Hyg. 2006;75(5):939-944.

32. Cairo World Health Organization. Proposal for a practical guide to the standardized use of ultrasound in assessment of pathological changes. Meeting on ultrasonography in Schistosomiasis 1-4 October, 1990. Cairo, Egypt; TDR/SCH/Ultrason. 1992.
33. Castro N, Medina R, Sotelo J, Jung H. Bioavailability of praziquantel increases with concomitant administration of food. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000; 44:2903-2904.
34. Cerri GG, Alves VAF, Magalhães A. Hepatosplenic schistosomiasis mansoni: ultrasound manifestations. *Radiol.* 1984;153:777-780.
35. Chitsulo L, Engels D, Montresor A, Savioli L: The global status of schistosomiasis and its control. *Acta Trop* 2000;77:41-51.
36. Christopherson, JB. The successful use of antimony in bilharziosis administered as intravenous injections of antimonium tartaratum (tartar emetic). *Lancet* 1918; ii: 325.
37. Cioli D, Pica-Mattoccia, Archer S. Drug resistance in schistosomes. *Parasitol Today.* 1993;9:162-66.
38. Cioli D, Pica-Mattoccia L, Archer S. Antischistosomal drugs: past, present and future? *Pharmacol Ther.* 1995;68(1):35-85.
39. Cioli D, Pica-Mattoccia L. Praziquantel. *Parasitol Res.* 2003;90:s3-s9.
40. Colley D. Parasitic diseases: opportunities and challenges in the 21st century. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2000;95:779-787.
41. Coelho PM, Toppa NH, Mello RT, Feldman JS, Gonçalves R. *Schistosoma mansoni*: exacerbation of inflammatory granulomatous response in mice chronically infected and submitted to reinfection. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 1996;38:303-305.

42. Cota, GF et al. Ultrasound and clinical investigation of hepatosplenic schistosomiasis: evaluation of splenomegaly and liver fibrosis four years after masschemotherapy with oxamniquine. *Am J of Trop Med and Hyg.* 2006;74(1):103-107.
43. Coura JR. Follow-up of patients with schistosomiasis living in non-endemic areas in Brazil. *Bras Med.* 1975;2:45-47.
44. Coura JR. O papel da terapêutica específica no controle da esquistossomose mansoni. In *Modernos Conhecimentos sobre esquistossomose mansônica*. Biblioteca da Academia Mineira de Medicina.1986;14:31-38.
45. Coura JR & Amaral RS. Epidemiological and control aspects of schistosomiasis in Brazilian endemic areas. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2004;99:13-19.
46. Coura JR & Conceição MJ. Specific schistosomiasis treatment as a strategy for disease control *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2010, Rio de Janeiro, Vol. 105(4): 598-603.
47. Coutinho A, Domingues ALC. O tratamento específico no controle da morbidade. In: Castro LP, Rocha PRS, Cunha AS, Tópicos em Gastroenterologia. Rio de Janeiro: MEDSI, 141-159, 1991.
48. Coutinho EM. Malnutrition and hepatic fibrosis in murine schistosomiasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2004; 99(5):85-92.
49. Cunha AS, Pedrosa RC. Double-blind therapeutical evaluation based on the quantitative oogram technique, comparing praziquantel and oxamniquine in human schistosomiasis mansoni. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo.* 1986;28(5):337-351.

50. Cunha AS, Cançado JR, de Rezende GL. Therapeutical evaluation of different dose regimens of praziquantel in schistosomiasis mansoni, based on the quantitative oogram technique. Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo. 1987;29(5):295-304.
51. Davis A, Wegner DH. Multicentre trials of praziquantel in human schistosomiasis: design and techniques. Bull. World Health Organ. 1979; 57(5):767-771.
52. Doehringer-Schwertfeger E. et al. Sonomorphological abnormalities in Sudanese children with *Schistosoma mansoni* infection: a proposed staging-system for field diagnosis of periportal fibrosis. Am J of Trop Med and Hyg. 1989;41(1), p.63-69.
53. Doehringer-Schwertfeger E, Abdel-Rahim I, Mohamed-Ali Q, Kardoff R, Franke D. Ultrasonographic investigation of periportal fibrosis in children with *Schistosoma mansoni* infection: evaluation of morbidity. Am J Trop Med Hyg. 1990;42:581-586.
54. Doehring-Schwertfeger E., Kaiser C., Frank D., Kardoff R., Aliq. M., Abdel-Rahim I. M. Inter observer variance in ultrasonographical assessment of *S. mansoni* – related morbidity in young schoolchildren. Acta Trop. 1992;51:85-88.
55. Doenhoff MJ, Cioli D, Utzinger J. Praziquantel: mechanisms of action, resistance and new derivatives for schistosomiasis. Curr Opin Infect Dis. 2008;21(6):659-667.
56. Domingues ALC, Dias HS, Lima ARF, Maciel GS, Coutinho, AD. Avaliação ultrassonográfica da fibrose periportal após tratamento da esquistossomose hepatoesplênica. Rev Soc Bras Med Trop, Rio de Janeiro 1994,27:191.
57. Domingues ALC. Ultrassonografia na esquistossomose mansônica hepatoesplênica: avaliação da intensidade da fibrose periportal e da

hipertensão porta. Tese de doutorado em Medicina- Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco 1998; 99p.

58. Domingues ALC. Diagnóstico por imagem. In: Carvalho O, Coelho PMZ, Lenzi HL. *Schistosoma mansoni* e esquistossomose - uma visão multidisciplinar. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2008.p 927-61.
59. Drake LJ, Bundy DAP. Multiple helminth infection in children: impact and control. *Parasitol.*2001;122:S73-81.
60. Fallon PG & Doenhoff MJ. Drug resistant schistosomiasis: resistance to praziquantel and oxaminiquine induced in *Schistosoma mansoni* in mice is drug specific. *Am J Trop Med Hyg.*1994;51:83-88.
61. Fallon PG et al. Short report: diminished susceptibility to praziquantel in a Senegal isolate of *Schistosoma mansoni*. *Am J Trop Med Hyg.*1995;53:61-62.
62. Favre TC. Impacto da quimioterapia com Oxaminiquine sobre a infecção por *Schistosoma mansoni* em duas localidades da Zona Litoral-Mata de Pernambuco. Tese de Doutorado. Rio de Janeiro. Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz,1999
63. Favre TC, Pieri, OS, Barbosa, CS. Avaliação das ações de controle da esquistossomose implementadas entre 1977 e 1996 na área endêmica de Pernambuco, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2001, 34(6): 569-576.
64. Favre TC, Ximenes RAA, Galvão AF, Pereira APB, Wanderley TN, Barbosa CS et al. Reliability of current estimates of schistosomiasis prevalence in Rainforest Zone of the state of Pernambuco, Northeastern Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.*2006a;101(1):73-78.

65. Favre TC, Ximenes RAA, Galvão AF, Pereira APB, Wanderley TN, Barbosa CS et al. Attaining the minimum target of resolution WHA 54.19 for schistosomes control in the Rainforest Zone of the state of Pernambuco, Northeastern Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2006b;101(1):125-132.
66. Fenwick A. Drugs for the control of parasitic diseases: current status and development in schistosomiasis. Trends in Parasitol. 2003;19:509-15.
67. Fenwick A, Webster JP, Bosque-Oliva E, Blair L, Fleming FM, Zhang Y et al. The schistosomiasis control Initiative (SCI): rationale, development and implementation from 2002-2008. Parasitol. 2009;136(13):1719-1730.
68. Ferrari MLA. Efficacy of Oxaminiquine and Praziquantel in the treatment of *Schistosoma mansoni* infection: a controlled trial. Bull of WHO. 2003; 81:190-196.
69. Fleming FM, Brooker S, Geiger SM, Caldas IR, Corrêa-Oliveira R, Hotez P and Bethony JM. Synergistic associations between hookworm and other helminth species in a rural community in Brazil. Trop Med Int Health; 2006 11:56-64.
70. França AVC, Carrilho FJ, Silva LC, Laudanna AA. Prováveis mecanismos de elevação da alanina aminotransferase na esquistossomose mansônica. Rev Inst Med Trop de São Paulo 1993; 35: 27-31.
71. FUNASA. Controle da Esquistossomose. Diretrizes Técnicas. 2ª ed. Brasília, 70 p; 1994.
72. Galvão AF, Pieri OS, Favre TC, Zani LC, Pereira APB, Domingues ALC. Impact of treatment with praziquantel on *Schistosoma mansoni* infection in adolescents from an endemic area of northeast Brazil. In: Anais do 11º Simpósio Internacional sobre Esquistossomose; 2008 ago 20-22; Salvador, Brasil. Rio de Janeiro: FIOCRUZ. p. 80.

73. Gesparcher-Lara R, Pinto-Silva RA, Rayes AA, Drummond SC, Lambertucci JR. Ultrasonography of periportal fibrosis in schistosomiasis mansoni in Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1997; 91: 307-309.
74. Guisse F, Polman K, Stelma FF, Mbaye A, Talai I, Niang M, Deedler AM, Ndir O, Gryssels. Therapeutic evaluation of two different regimens of praziquantel in a recent *Schistosoma mansoni* focus in Northern Senegal. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 56: 511- 514.
75. Gryscheck B. Tratamento da esquistossomose com praziquantel em duas doses únicas diárias. *Rev Soc Bras Clin Med.* 2004; 2 (4):100-102.
76. Gryssels B. Are poor responses to praziquantel for the treatment of *Schistosoma mansoni* infections in Senegal due to resistance? An overview of the evidence. *Trop Med & Inter H.* 2001;6: 864-873.
77. Gryssels B, Polman K, Clerinx J, Kestens L. Human schistosomes. *The Lancet*, 2006; 368:1106-1118.
78. Gryssels B. Schistosomiasis. *Inf Dis Clin N Am.* 2012, 383:397.
79. Homeida, M. Diagnosis of pathologically confirmed Symmers periportal fibrosis by ultrasonography: a prospective blinded study. *Am J of Trop Med and Hyg.* 1988;38(1):86-91.
80. Homeida M. Association of therapeutic activity of praziquantel with the reversal of Symmer's fibrosis induced by *Schistosoma mansoni*. *The Am J Trop Med Hyg* 1991;45:360-365.
81. Homeida M, Leahy W, Copeland S, Ali MMM, Haron DWG. Pharmacokinetic interaction between praziquantel and Albendazole in Sudanese men. *Ann Trop Med Parasitol.* 1994;88:551-559.

82. Hotez PJ, Molyneux DH, Fenwick A, Ottesen E, Ehrlich Sachs S, Sachs JD: Incorporating a rapid-impact package for neglected tropical diseases with programs for HIV/AIDS, tuberculosis, and malaria. *PLoS Med* 2006; 3:e 102.
83. Houston S, Munjoma M, Knyimbu. Use of ultrasound in a study of schistosomal periportal fibrosis in rural Zimbabwe. *Act Trop*:53:51-58. 1993.
84. Huggins DW, Santos AQ. Esquistossomose Mansônica – Fase aguda. In: Malta J. Esquistossomose Mansônica. Recife: Universitária (Ed), cap.5,p.81-89.1994.
85. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística 2010. *IBGE Cidades*. Available from: <http://www.ibge.gov.br/cidadesat/topwindow.htm?1> [cited 2011 Oct 6].
86. Ishizaki T, Kamo E, Boehme K. Double-blind studies of tolerance to praziquantel in Japanese patients with *Schistosoma japonicum* infections. *Bull. World Health Organ*. 1979;57(5):787-791.
87. Jansen G. Profilaxia experimental da esquistossomose de Manson. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1946; 44:549-578.
88. Jaoko WG, Muchemi G, Oguya FO. Praziquantel side effects during treatment of *Schistosoma mansoni* infected pupils in Kibwezi, Kenya. *East Afr Med J*.1996;73,499-501.
89. Kabatereine, N.B. Epidemiology and morbidity of *Schistosoma mansoni* infection in a fishing community along Lake Albert in Uganda. *Trans of the Royal Soc of Trop Med and Hyg*. 2004;98:711-718.
90. Katz N, Chaves A, Pellegrino J. A simple device for quantitative stool thick-smear technique in schistosomiasis mansoni. *Rev Inst Med*

Trop de São Paulo. 1972;14:397-402.

91. Katz N *et al* Clinical trials with oxaminiquine, by oral route, in schistosomiasis mansoni. Rev do Inst Med Trop São Paulo 1976,18:371-377.
92. Katz N, Rocha RS, Chaves A. Preliminary trials with praziquantel in human infections due to *Schistosoma mansoni*. Bull. World Health Organ. 1979;57(5):781-785.
93. Katz N. Terapêutica Clínica da esquistossomose. In: Carvalho O, Coelho PMZ, Lenzi HL. *Schistosoma mansoni* e esquistossomose - uma visão multidisciplinar. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2008a,p 849-71.
94. Katz N. The discovery of *Schistosoma mansoni* in Brazil. *Acta Trop.* 2008b;69-71.
95. King CH, Wiper DW, De Stigter KV, Peters PA, Koech D, Ouma JH, et al. Dose-finding study for praziquantel therapy of *Schistosoma haematobium* in Coast Province, Kenya. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1989;40(5):507-513.
96. King CL, Malhotra I, Mungai P, et al. *Schistosoma haematobium*-induced urinary tract morbidity correlates with increased tumor necrosis factor-alpha and diminished interleukin-10 production. *J Infect Dis.* 2001;184:1176–82.
97. King CH, Magak P, Abdel-Salam E, Ouma JH, Kariuk HC, Blanton RE. Measuring morbidity in schistosomiasis mansoni: relationship between image pattern, portal vein diameter and portal branch thickness in large-scale surveys using new WHO coding guidelines for ultrasound in schistosomiasis. *Trop Med and Inter Health.* 2003; 8:109-117.

98. King CH. Parasites and poverty: the case of schistosomiasis. *Acta Trop.* 2010 Feb; 113(2): 95-104.
91. Latham MC, Stephenson LS, Hall A. A comparative study of nutritional status, parasitic infections and health of male roadworkers in four areas of Kenya. *Trans R Soc Trop Med.* 1982; 76: 734-740.
92. Lambertucci JR et al. O Projeto Queixadinha: a morbidade e o controle da esquistossomose em área endêmica no nordeste de Minas Gerais, Brasil. *Rev. Soc Med Trop São Paulo.* 1996; 29(2): 127-135.
93. Lambertucci JR, Cota GF, Pinto-Silva RA, Serufo JC, Gespacher-Lara R, Drummond SC, Antunes CM, Nobre V, Rayes AA. Hepatosplenic schistosomiasis in field-based studies: a combined clinical and sonographic definition. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2001; 96: 147-150.
94. Lambertucci JR, Silva LC, Andrade LM, de Queiroz LC, Pinto-Silva RA. Magnetic resonance imaging and ultrasound in hepatosplenic schistosomiasis mansoni. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2004; 37: 333-37.
95. Lima AAAL, Ramalho LNZ, Zucoloto S, Bagnato VS, Silva Júnior OC. Estudo da fosfatase alcalina em ratos cirróticos hepatectomizados após aplicação de laser. *Act Cir Bras.* 2001; 16: 16-17.
96. Magalhães, TVB et al. Comparative clinical and ultrasound study of egg negative and egg-positive individuals from *Schistosoma mansoni* low morbidity endemic areas and hospitalized patients with hepatosplenic disease. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2005; Rio de Janeiro, 38(1): 33-37.
97. Meyer T, Sekljic H, Fuchs S, Bothe H, Schollmeyer D et al. A new incentive to switch to (R)-Praziquantel in schistosomiasis treatment.

98. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Guia de Vigilância Epidemiológica e Controle da mielorradiculopatia esquistossomótica série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília; 2006.
99. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Vigilância em Saúde: Dengue, Esquistossomose, Hanseníase, Malária, Tracoma e Tuberculose. Brasília; 2007.
100. Ministério da Saúde. SIAB: Manual do Sistema de Informação de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.
101. Mohamed-Ali Q. Ultrasonografical investigation of periportal fibrosis in children with *Schistosoma mansoni* infection: reversibility of morbidity seven months after treatment with praziquantel. The Am J Trop Med Hyg. 1991;44:444-51.
102. Mohamed KA, Haji HJ, Gabrielli AF, Mubila L, Biswas G et al. Triple Co-administration of Ivermectin, Albendazole and Praziquantel in Zanzibar: a safety study. Plos Negl Trop Dis.2008; 2(1):e171.doi: 10.1371/journal.pntd.0000171.
103. Montresor A, Crompton DWT, Gyorkos TW, Savioli L. Helminth control. Geneva. World Health Organization; 2002
104. Niamey Working Group. Ultrasound in Schistosomiasis. A practical guide to standardized use of ultrasonography for the assessment of schistosomiasis related morbidity. World Health Organization/TDR/SCH/ULTRASON/document Geneva, Switzerland;

2000.

105. Olds GR 2003. Administration of praziquantel to pregnant and lactating women. *Acta Trop.* 2003;86(2-3):185-195.
106. Oliaro PL, Vaillant MT, Belizario VJ, Lwambo NJS et al. A multicentre randomized controlled trial of the efficacy and safety of single-dose praziquantel at 40mg/kg vs 60mg/kg for treating intestinal schistosomiasis in the Philippines, Mauritania, Tanzania and Brazil. *Plos Negl Trop Dis.* 2011; 5:1-15.
107. PAHO .49 th Directing Council-Final Report, In:61 st Session of the Regional Committee, 10.03.2011, available from: http://new.paho.org/hq/index.php?Option=com_docman&task=download&qid=3725&Itemid.2009
108. Petroianu A. Tratamento cirúrgico da hipertensão porta da esquistossomose mansoni. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003;36(2):253-265.
109. Pica–Mattoccia L & Cioli D. Sex and stage related sensitivity of *Schistosoma mansoni* to *in vivo* and *in vitro* praziquantel treatment. *Int J fo Parasitol.* 2003; 34:527-533.
110. Pinto-Silva RA, Abrantes WL, Antunes, CM, Lambertucci, JR. Sonographic features of portal hypertension in schistosomiasis mansoni. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 1994;36:355-361.
111. Pordeus LC, Aguiar LR, Quinino LR, Barbosa CS. A ocorrência das formas aguda e crônica da esquistossomose mansônica no Brasil no período de 1997 a 2006: uma revisão de literatura. *Epidem e Serv de Saúde.* 2008;17(3):163–175.
112. Prata A. Fatores determinantes das formas anatomoclínicas e evolução da esquistossomose. *In: Castro, F.P. Tópicos em*

gastroenterologia. Editora Médico Científica Ltda., Rio de Janeiro, 1991.

113. Prata A & Coura JR. Fases e formas clínicas da esquistossomose mansoni. In: Carvalho O, Coelho PMZ, Lenzi HL. *Schistosoma mansoni e esquistossomose - uma visão multidisciplinar*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2008.p 739-787.
114. Queiroz LC, Drummond SC, Matos ML, Paiva MBS, Batisa TS, Ahraby ZM et al. Comparative randomised trial of high and conventional doses of praziquantel in the treatment of schistosomiasis mansoni. *Mem Inst Oswaldo Cruz*.2010;105(4):445-448.
115. Quinino LRM, Silva Costa JM, Aguiar LR, Wanderley TNG, Barbosa CS. Avaliação das atividades de rotina do Programa de Controle da Esquistossomose em municípios da Região Metropolitana do Recife, Pernambuco, entre 2003 e 2005. *Epidemiol. Serv. Saúde*. 2009; Brasília, 18(4): 335-343.
116. Rabelo A, Pontes LA, Enk MJ, Montenegro SML, Morais CNL. Diagnóstico parasitológico, imunológico e molecular da esquistossomose mansoni. In: Carvalho O, Coelho PMZ, Lenzi HL. *Schistosoma mansoni e esquistossomose - uma visão multidisciplinar*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2008.p 895-925.
117. Ramalingam S, Sinniah B, Krishnan U. Albendazole, an effective single dose, broad spectrum anthelmintic drug. *Am J Med Hyg*. 1983;32:984-989.
118. Raso G, N'Goran EK, Toty A, Luginbühl A, Adjoua CA, Tian-Bi NT, Bogoch II, Vounatsou P, Tanner M, Utzinger J. Efficacy and side effects of praziquantel against *Schistosoma mansoni* in a

community of western Côte d'Ivoire. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2004;98:18-27.

119. Ribeiro de Jesus A et al. Morbidity associated with *Schistosoma mansoni* infection determined by ultrasound in an endemic area of Brazil, Caatinga do Moura. *Am J of Trop Med and Hyg.* 2000;63(12):1-4.
120. Ricard-Blum S, Ville G, Grimaud JA. Pyridinoline, a mature collagen cross-link, in fibrotic livers from *Schistosoma mansoni* infected mice. *Am J Trop Med Hyg.* 1992;47:816-820..
121. Rey L. *Bases da Parasitologia Médica* 2^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.
122. Richter J, Monteiro Eda S, Braz RM, Abdalla M, Abdel-Rahim IM, Fano U, Huntgeburth U, Feldmeier H: Sonographic organometry in Brazilian and Sudanese patients with hepatosplenic schistosomiasis mansoni and its relation to the risk of bleeding from oesophageal varices. *Acta Trop.* 1992; 51:281-290.
123. Richter, J. Ultrasound in schistosomiasis. A practical guide to standardized use of ultrasonography for the assessment of schistosomiasis-related morbidity. Second International Workshop October 22-26, 1996, Niamey, Niger. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2000. TDR/STR/SCH/00.1.b
124. Richter J, Hatz C, Campagne G, Bergquist NR, Jenkins JM . Editors. Ultrasound in schistosomiasis. A practical guide to the standardized use of ultrasonography for the assessment of schistosomiasis related morbidity. World Health Organization,

Geneva, Switzerland, 2000. TDR/STR/SCH/00.1

125. Richter J, Domingues ALC, Barata CH, Prata AR, Lambertucci JR . Report of the second satellite symposium on ultrasound in schistosomiasis. Mem Inst Oswaldo Cruz 2001; 96 (Supl.): 151-156.
126. Richter J. The impact of chemotherapy on morbidity due to schistosomiasis. Acta Trop. 2003, 86: 161-183.
127. Sabah AA, Fletcher C, Webbe G, Doenhoff MJ: Schistosoma mansoni: chemotherapy of infections of different ages. Exp Parasitol 1986, 61:294-303.
128. Salih SY, Marshal TF, Radalowicz A. Morbidity in relation to the clinical forms and intensity of infection in Schistosoma mansoni infections in the Sudan. Ann Trop Med Parasitol.1979; 73:439–449.
129. Sambon LW. New or little know African Entozoa. J Trop Med Hyg.,1907; 10:117
130. Santos AT, Blas BL, Noseñas JS, Portillo GP, Ortega OM, Hayashi M, et al. Preliminary clinical trials with praziquantel in *Schistosoma japonicum* infections in the Philippines. Bull. World Health Organ. 1979;57(5):793-799.
131. Santos ABA, Souza MM, Andrade ZA. Reinfecções e desenvolvimento da fibrose periportal esquistossomótica no modelo murino. Rev Soc Bras Med Trop. 2000;33(2):197-200.
132. Santos GT, Sales DM, Leão ARS, Santos JEM, Köpfe-Aguiar LA, Brant PE, Shigueoka DC, Colleoni Neto R, D'Ippolito G. Reprodutibilidade da classificação ultra-sonográfica de Niamey na avaliação da fibroseperiportal na esquistossomose mansônica. Radiol. Bras. 2007;40:377-381.
133. Savioli L, Renganathan E, Montresor A, Davis A, Behbehani K.

Control of schistosomiasis - a global picture. *Parasitol Today*. 1997; 13 (11):444–448.

134. Schall V, Massara CL, Enk MJ, Barros HS. Os caminhos da esquistossomose. Parte I Dentro do nosso corpo Parte II No meio ambiente Centro de Pesq Rene Rachou/FIOCRUZ.2007.
135. Sette H.O tratamento da esquistossomose mansoni à luz da patologia hepática: estudo clínico. Tese. Faculdade de Medicina de Recife, 200 p,1953.
136. Souza FPC, Vitorino RR, Costa A, Faria FC, Gomes AP. Esquistossomose mansônica:Aspectos gerais, imunologia, patogênese e história natural.*Rev Bras Clin Med*. 2011;9(4):300-307.
137. Souza JR, Leôncio MP & Ferraz EM. Tratamento cirúrgico da hipertensão porta esquistossomótica: estudo prospectivo randomizado de três modalidades terapêuticas. *Rev Col Bras Cir*. 1997; 24:98.
138. Stelma SS. Four years follow-up of hepatoesplenic morbidity in a recent emerged focus of *Schistosoma mansoni* in northern Senegal. *Trans of Royal Soc of Trop Med and Hyg*. 1995; 29-30.
139. Sturrock RF, Kariuki HC, Thiongo FW, Gachare JW, Omondi BG, Ouma JH. Schistosomiasis mansoni in Kenya: Relationship between infection and anaemia in schoolchildren at the community level. *Trans R Soc Trop Med Hyg*.1996; 90: 48–54.

140. Tanabe M, Gonçalves JF, Tateno JF, Tateno S. Occurrence of a community with high morbidity associated with *Schistosoma mansoni* infection regardless of low infection intensity in northeast of Brazil. *Trans Royal Soc Trop Hyg.* 1997;91:144-149.
141. Tao J, Peng HK, Cai WM, Dong FK, Weng HL, Liu RH. Influence factors of serum fibrosis markers in liver fibrosis. *World J Gast.* 2003; 9: 2497-2500.
142. Tchuente LT, Shaw DJ, Polla L, Cioli D, Vercruyse J. Efficacy of praziquantel against *Schistosoma haematobium* infection in children. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2004 Dez; 71(6):778-782.
143. Upatham ES, Viyant V, Brockeland WY, Kurathong S, Chindaphol U. Prevalence, incidence, intensity and associated morbidity of intestinal helminthes in South Thailand. *Int J Parasitol.* 1989;19:217-228.
144. Utzinger J, Goran EKN, Lengeler C, Tanner M. Efficacy of praziquantel against *Schistosoma mansoni* with particular consideration on intensity of infection. *Trop Med Int Health.* 2000; 5:771-778.
145. Utzinger J, Bergquist R, Xiao SH, Singer BH, Tanner M. Sustainable schistosomiasis control—the way forward. *Lancet* 2003; 362:1932–4.
146. Utzinger J, G Raso, Brooker S, de Savigny D, Tanner M, *et al.* Schistosomiasis and Neglected Tropical Diseases. *Parasitol.* 2009; 136: 1859-1874.
147. Vennervald, B.J. Regression of hepatosplenomegaly in

Kenyan school-aged children after praziquantel treatment and three years of greatly reduced exposure to *Schistosoma mansoni*. *Trans of the Royal Soc of Trop Med and Hyg.*, 2005; v.99, p.150-160.

148. WHO. The control of Schistosomiasis. WHO Technical Report Series; Geneva, Switzerland, 728 p; 1985.

149. WHO. Monitoring helminth control programmes. Guidelines for monitoring of control programmes aimed at reducing morbidity caused by soil-transmitted helminthes, with particular reference to school-age children Document WHO/CDS/CPC/SIP/99.3. Geneva: World Health Organization, 1999.

150. WHO. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control – A guide for managers. Geneva: 2001.

151. WHO Expert Committee on the control of Schistosomiasis. Prevention and control of Schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis: report of a WHO expert committee. WHO Technical Report Series; 912. Geneva, Switzerland, 57 p; 2002.

152. WHO Seventeenth Programme Report. Making health research work for poor people. Progress 2003-2004. Geneva, Switzerland, 100 p; 2005.

153. WHO [homepage na internet]. Preventive Chemotherapy Databank [acesso em 12 jan 2010] Disponível em: http://www.who.int/neglected_diseases/preventive_chemotherapy/databank/en/index.html