

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Mestrado em Biologia Parasitária

**IMPACTO DO TRATAMENTO COM PRAZIQUANTEL NA INFECÇÃO POR
SCHISTOSOMA MANSONI EM ADOLESCENTES DO MUNICÍPIO DE SÃO
LOURENÇO DA MATA, ÁREA ENDÊMICA DA ESQUISTOSSOMOSE EM
PERNAMBUCO**

ALINE FAVRE GALVÃO

RIO DE JANEIRO

2010

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Mestrado em Biologia Parasitária

ALINE FAVRE GALVÃO

IMPACTO DO TRATAMENTO COM PRAZIQUANTEL NA INFECÇÃO POR *SCHISTOSOMA MANSONI* EM ADOLESCENTES DO MUNICÍPIO DE SÃO LOURENÇO DA MATA, ÁREA ENDÊMICA DA ESQUISTOSSOMOSE EM PERNAMBUCO

Dissertação apresentada ao Instituto Oswaldo Cruz como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Biologia Parasitária.

Orientadora: Dr^a Tereza Cristina Favre

RIO DE JANEIRO

2010

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Ciências Biomédicas/ ICICT / FIOCRUZ - RJ

G182

Galvão, Aline Favre.

Impacto do tratamento com praziquantel na infecção por *Schistosoma mansoni* em adolescentes do município de São Lourenço da Mata, área endêmica da esquistossomose em Pernambuco / Aline Favre Galvão. – Rio de Janeiro, 2010.

xv, 100 f. : il. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) – Instituto Oswaldo Cruz, Pós-Graduação em Biologia Parasitária, 2010.

Bibliografia: f. 57-65

1. Esquistossomose. 2. Controle quimioterápico. 3. Praziquantel. 4. *Biomphalaria straminea*. 5. Sistema de informação geográfica (SIG). 6. Análise de Kernel. 7. Epidemiologia. I. Título.

CDD 614.553

ALINE FAVRE GALVÃO

IMPACTO DO TRATAMENTO COM PRAZIQUANTEL NA INFECÇÃO POR
SCHISTOSOMA MANSONI EM ADOLESCENTES DO MUNICÍPIO DE SÃO
LOURENÇO DA MATA, ÁREA ENDÊMICA DA ESQUISTOSSOMOSE EM
PERNAMBUCO

Orientadora: Dr^a Tereza Cristina Favre

Aprovada em: 08/04/2010

Banca examinadora

Dr. Márcio Neves Bóia - Presidente
Instituto Oswaldo Cruz - IOC/Fiocruz

Dra. Andréa Gazzinelli - Titular
Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG

Dr. Oswaldo Gonçalves Cruz - Titular
Programa de Computação Científica - PROCC/Fiocruz

Dra. Rosane Harter Griep - Suplente
Instituto Oswaldo Cruz - IOC/Fiocruz

Dra. Silvana Carvalho Thiengo - Suplente
Instituto Oswaldo Cruz - IOC/Fiocruz

Rio de Janeiro, 8 de abril de 2010.

Aos meus pais, Mirian e Guilherme, que sempre estiveram presentes nos momentos mais importantes da minha caminhada e também na realização deste trabalho. Agradeço a vocês pelo exemplo de vida e por toda a dedicação que me impulsiona a cada dia.

AGRADECIMENTOS

À orientadora e pesquisadora Dra. Tereza Cristina Favre, pela amizade, exemplo profissional e reflexões críticas que muito contribuíram nesta dissertação e por compartilhar comigo seus conhecimentos no campo da Parasitologia e da Saúde Pública.

Ao Dr. Otávio Sarmiento Pieri por todos os ensinamentos a mim transmitidos durante esses sete anos de orientação, pelo entusiasmo e seriedade com que conduz suas pesquisas que muito me incentiva e pelo grande exemplo profissional.

À Dra. Constança Simões Barbosa e aos funcionários do Serviço de Referência em Esquistossomose do CPqAM/Fiocruz (Sebastião, Diogo, Lúcia, Barnabé, Fernando, Valdeci, Fatinha, Miruca, Magal e Adenilson) pela colaboração nesta pesquisa e pela convivência sempre muito agradável. Em especial, ao companheiro Sebastião, com quem muito aprendi durante os suados trabalhos de campo.

À Dra. Ana Lúcia Domingues Coutinho e aos seus alunos residentes (Bárbara, Renata, Ricardo e Mariana) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) pela participação na parte clínica desta pesquisa.

Ao Dr. Omar dos Santos Carvalho e a Ricardo Guimarães, do Laboratório de Helminologia e Malacologia Médica (LHMM/CPqRR/Fiocruz), por me abrirem as portas no campo da Análise Espacial e do Geoprocessamento, através de treinamentos e, pela colaboração na parte espacial desta pesquisa e no artigo aceito para publicação.

Ao Dr. Oswaldo Gonçalves Cruz, do Programa de Computação Científica (PROCC/Fiocruz), pela grande contribuição na análise dos dados espaciais desta dissertação e por me apresentar ao pacote estatístico 'R'.

À Mariana Hacker do Laboratório de Hanseníase (IOC/Fiocruz) pela colaboração na análise estatística dos dados do ensaio clínico.

À Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco (SES/PE) e à Secretaria Municipal de Saúde de São Lourenço da Mata (SMS/SLM) por permitir a realização

desta pesquisa e por fornecer as informações do Sistema de Informação da Atenção Básica (SIAB) da localidade Nova Tiúma.

À equipe do Laboratório de Referência Nacional em Malacologia Médica (LRNM/IOC/Fiocruz) pela identificação de *Biomphalaria straminea* e dos estágios larvais de *S. mansoni*.

Ao Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos/Fiocruz) pelo fornecimento do Praziquantel e ao Laboratório Químico e Farmacêutico da Aeronáutica (LAQFA) pelo fornecimento do Mebendazol.

Ao Dr. Uiraci Guida (*in memoriam*) pelo fornecimento dos dados parasitológicos do município de São Lourenço da Mata no período de 1977-1995.

Aos moradores da comunidade Nova Tiúma sem a qual essa pesquisa não teria sido realizada. Agradeço a receptividade, a confiança em nosso trabalho e o carinho da convivência.

Aos colegas que integram os laboratórios de pesquisa do Pavilhão Lauro Travassos, IOC/Fiocruz, em especial, aos funcionários Lenira, Davi, Robson, Luiz, Larissa, Rodrigues e Andréia pela valiosa contribuição em diversos momentos do nosso trabalho diário.

À equipe do Departamento de Tecnologia da Informação do IOC, em especial ao funcionário Luiz Costa, pelo excelente suporte nas questões de informática e grande dedicação, sempre que solicitado.

Ao pesquisador Rodolfo Cunha do Laboratório de Avaliação e Promoção da Saúde Ambiental (LAPSA/IOC/Fiocruz) pela confecção do ciclo da esquistossomose em Corel Draw adaptado de Pieri (1986).

Ao apoio financeiro fornecido pela UNICEF / PNUD / Banco Mundial / OMS Programa Especial para Pesquisa e Treinamento em Doenças Tropicais (TDR # A20764) para a realização desta pesquisa.

Ao Dr. Ricardo Palácios, da OMS, pelas grandes contribuições no protocolo do ensaio clínico e pelo monitoramento deste estudo.

À Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Biologia Parasitária (POSGBP) por ter me permitido realizar este curso.

Ao CNPq/Fiocruz e à FAPERJ/Fiocruz, agências financiadoras da bolsa de mestrado.

Aos amigos e companheiros do Laboratório de Ecoepidemiologia e Controle da Esquistossomose e Geohelmintoses (LECEG) (Toninho, Lilian, Luciana, Fátima, Tatiana, Ana Paula, Katariny, Aline Roberta, Glauce, Adriana, Morgana e Danilo) que participaram direta ou indiretamente desta pesquisa, pela amizade e pelos momentos agradáveis que passamos juntos.

Aos companheiros de faculdade, de mestrado e aos amigos de caminhada, Lilian, Ana Paula, Amanda, Marcos, Tatiana, Paloma, Márcio, Juan, Cristiane, Vanessa e Luis Fernando que estiveram comigo em diversos momentos dessa longa jornada.

Aos meus queridos pais Mirian e Guilherme e ao meu irmão André, por estarem sempre ao meu lado. Agradeço pelo apoio, carinho, empenho e encorajamento, essenciais para a conclusão de mais esta etapa de minha vida profissional.

Ao meu noivo Arthur, por seu companheirismo e apoio em todas as horas. Agradeço a paciência e as palavras sempre confortantes, esclarecedoras e de encorajamento.

Aos meus familiares, tios, primos e avós, pelo carinho e incentivo que nunca me deixaram faltar. E a todos que direta ou indiretamente colaboraram com esta dissertação. Meus sinceros agradecimentos!

RESUMO

A esquistossomose é uma das doenças parasitárias mais prevalentes no mundo, sendo a quimioterapia com praziquantel (PZQ) a principal estratégia adotada para seu controle. No entanto, faltam informações sobre o impacto da quimioterapia com PZQ sobre a infecção por *Schistosoma mansoni* nas condições enfrentadas pelos programas de controle, e ainda não há prova de princípio sobre o melhor regime de dosagem a ser utilizado. Um ensaio clínico randomizado duplo-cego foi realizado com o objetivo de avaliar o impacto do tratamento em dose única de PZQ 60 mg/kg na infecção por *S. mansoni* comparado à dose padrão de PZQ 40 mg/kg em adolescentes do município de São Lourenço da Mata. Um inquérito coproscópico preliminar selecionou indivíduos para a triagem e aqueles que se adequaram aos critérios de inclusão/exclusão foram recrutados e tratados com dose única de 40 mg/kg ou 60 mg/kg de PZQ. Inquéritos coproscópicos de acompanhamento foram realizados aos 21, 180 e 360 dias pós-tratamento. A prevalência e a intensidade de infecção foram comparadas nos quatro momentos do estudo nos dois grupos de tratamento utilizando tabelas de contingência (Qui-quadrado ou teste exato de Fisher) e ANOVA. A influência de outras variáveis no estudo foi avaliada através da análise de regressão logística. Um levantamento malacológico foi realizado para verificar a infecção natural da espécie hospedeira local, *Biomphalaria straminea*. A análise da distribuição espacial da infecção nos dois grupos antes e depois (180 e 360 dias) do tratamento foi realizada pela estimativa de densidade de kernel para a detecção de aglomerados de casos. Ao todo, 123 adolescentes (10-19 anos) de São Lourenço da Mata, PE, com mais de 100 ovos por grama de fezes foram examinados nos quatro momentos do estudo. Embora todos os pacientes estivessem negativos 21 dias após o tratamento, 17,9% e 30,9% estavam positivos após 180 e 360 dias, respectivamente. Tanto a prevalência quanto a intensidade de infecção após o tratamento foram significativamente maiores ($P < 0,05$) no regime de 40 mg/kg do que no de 60 mg/kg. Os sujeitos do sexo masculino e os que foram tratados com PZQ 40 mg/kg tiveram uma chance significativamente maior de estarem positivos 360 dias pós-tratamento. As taxas de infecção natural mensais de *B. straminea* variaram de 0 a 2,2%. Os aglomerados de prevalência de infecção aos 180 e aos 360 dias tiveram maior densidade e extensão nos sujeitos tratados com 40 mg/kg do que nos tratados com 60 mg/kg. Recomenda-se a dose de PZQ 60 mg/kg para o tratamento dos portadores da infecção por *S. mansoni* em áreas endêmicas no Brasil, já que, embora tanto a terapia com dose única de PZQ 40 mg/kg quanto com 60 mg/kg tenham tido um impacto alto e comparável na infecção 21 dias após o tratamento, os sujeitos que receberam a dose maior foram capazes de manter níveis significativamente mais baixos tanto de prevalência quanto de intensidade de infecção por até um ano após o tratamento. Os resultados espaciais confirmam os dados parasitológicos e reforçam a necessidade de que medidas preventivas auxiliares sejam integradas com a quimioterapia para se obter um impacto maior sobre o controle da doença.

ABSTRACT

IMPACT OF TREATMENT WITH PRAZIQUANTEL ON SCHISTOSOMA MANSONI INFECTION IN ADOLESCENTS FROM THE MUNICIPALITY OF SÃO LOURENÇO DA MATA, AN ENDEMIC AREA OF SCHISTOSOMIASIS IN PERNAMBUCO

Schistosomiasis is one of the most prevalent parasitic diseases in the world, and chemotherapy with praziquantel (PZQ) is the main strategy for its control. However, information about the impact of chemotherapy with PZQ on *Schistosoma mansoni* infection under conditions faced by control programmes is missing, and there is no proof of principle about the best dosing regimen to be used. A randomized, double-blind clinical trial was conducted to evaluate the impact of treatment with the single dose 60 mg/kg PZQ on *S. mansoni* infection compared to the standard dose of 40 mg/kg PZQ in adolescents from the municipality of São Lourenço da Mata. A preliminary parasitological survey selected individuals for screening and those who filled the inclusion/exclusion criteria were recruited and treated with either 40 mg/kg or 60 mg/kg single dose PZQ. Follow-up stool surveys were performed at 21, 180 and 360 days post-treatment. Prevalence and intensity of infection were compared between treatment groups in the four assessments using contingency tables analysis and Analysis of Variance, respectively. The influence of other variables in the study was assessed by logistic regression analysis. A snail survey was conducted to verify the natural infection rates of the local intermediate host species, *Biomphalaria straminea*. Spatial analysis of infection in both groups before and after treatment was performed by estimating the kernel density for the detection of clusters of positive cases. Altogether, 123 adolescents (10-19 years) from São Lourenço da Mata, PE, with more than 100 eggs per gram of feces were examined in the four assessments. Although all patients were negative 21 days after treatment, 17.9% and 30.9% were positive at 180 and 360 days, respectively. Both prevalence and intensity of infection after treatment were significantly higher ($P < 0.05$) in the 40 mg/kg regime than in the 60 mg/kg one. The male subjects and those who were treated with 40 mg/kg had a significantly higher chance of being positive 360 days post-treatment than those treated with 60 mg/kg. The monthly infection rates of *B. straminea* ranged from 0 to 2.2%. Clusters of positive subjects treated with 40 mg/kg had a higher density and extent than those treated with 60 mg/kg both at 180 and 360 days. It is recommended that the 60 mg/kg PZQ dose should be maintained for treatment of *S. mansoni* infection in endemic areas in Brazil, as both therapy with 40 mg/kg or 60 mg/kg PZQ single doses had a high and comparable impact on infection 21 days after treatment and subjects who received the higher dose were able to maintain lower levels of both prevalence and intensity of infection for up to one year after treatment. The spatial results confirm the parasitological data and reinforce the need of auxiliary, preventive measures integrated with chemotherapy to achieve a greater impact on disease control.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 -** Ciclo biológico de *Schistosoma mansoni*, destacando as estratégias de intervenção que podem ser adotadas em cada fase visando o controle da transmissão ou da morbidade da infecção (Pieri, 1986). 4
- Figura 2 -** (A) Mapa esquemático do estado de Pernambuco com destaque para o Município de São Lourenço da Mata em verde e para os demais municípios que compõe a Região Metropolitana do Recife em amarelo (Fonte: FIDEM, 2003). (B) Mapa esquemático do município de São Lourenço da Mata dividido por setores censitários com destaque em vermelho para os dois setores censitários de Nova Tiúma (Fonte: IBGE, 2009). (C) Mapa de satélite mostrando a distribuição dos quarteirões e dos setores censitários (SC) 1 e 2 de Nova Tiúma (Fonte: Google Earth 2009). 19
- Figura 3 -** Fluxograma do estudo, mostrando as etapas de triagem, recrutamento e tratamento (D0) e acompanhamento dos sujeitos (D21, D180 e D360). 21
- Figura 4 -** Esquema básico da estimativa kernel, estimador de intensidade de distribuição de pontos em uma superfície, segundo Bailey e Gatrell (1995). 30
- Figura 5 -** Análise de kernel do total dos indivíduos de 10-19 anos examinados no inquérito preliminar da localidade Nova Tiúma (A) e, por status de infecção: (B) negativos ($opg = 0$), (C) positivos com intensidade de infecção leve ($0 < opg \leq 99$) e (D) positivos com intensidade de infecção moderada a intensa ($opg \geq 100$). As barras verticais à direita representam escalas da intensidade de kernel. 35
- Figura 6 -** Razão de kernel dos indivíduos de 10-19 anos positivos (A) e negativos (B) em relação ao total de examinados. Os pontos azuis representam os casos em A e os verdes representam os não-casos em B. As linhas em preto representam curvas de nível, delimitando as regiões de valores iguais da razão de kernel. As barras verticais à direita representam escalas da razão de kernel. 36
- Figura 7 -** Razão de kernel dos indivíduos de 10-19 anos positivos em relação aos indivíduos negativos. Os pontos pretos representam os casos de infecção. As linhas em preto representam curvas de nível, delimitando as regiões de valores iguais da razão de kernel. As barras verticais à direita representam escalas da razão de kernel. 36

- Figura 8 -** Mapa esquemático de Nova Tiúma mostrando a distribuição espacial dos pacientes tratados com dose única de Praziquantel (PZQ) 40 mg/kg (círculos verdes) ou 60 mg/kg (círculos vermelhos). Os focos de *Biomphalaria straminea* estão indicados por estrelas azuis. 38
- Figura 9 -** Média logarítmica das contagens individuais de ovos por grama de fezes (usando a transformação $\log_{10}(\text{opg} + 1)$) antes (Dia 0) e nas visitas de 21, 180 e 360 dias após o tratamento com 40 mg/kg (grupo A) ou 60 mg/kg (grupo B) de praziquantel. 41
- Figura 10 -** Fotos da demarcação e georreferenciamento das estações de coleta (A); de uma das estações de coleta demarcadas no rio Capibaribe (B); e dos três focos de transmissão (C, D, E, F) identificados na localidade Nova Tiúma. 43
- Figura 11 -** Número de exemplares de *B. straminea* coletados (barras verticais cinza) e taxa de infecção natural (linhas vermelhas) mensais durante o levantamento malacológico das coleções hídricas. As estações, seca e chuvosa, estão representadas nos retângulos superiores, brancos e azuis, respectivamente. 44
- Figura 12 -** Estimativas da intensidade de kernel dos sujeitos ovo-positivos no início do estudo (D0), e 21 dias, 180 dias e 360 dias após o tratamento com PZQ 40 mg/kg ou PZQ 60 mg/kg. As barras verticais à direita representam escalas da intensidade de kernel. 46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Número de comprimidos para tratamento da esquistossomose com dose única de praziquantel 50 mg/kg de peso para adultos (A) e 60 mg/kg de peso para crianças até 15 anos (B), conforme recomendação do MS (2008).	8
Tabela 2 -	Número de comprimidos de praziquantel administrados aos sujeitos recrutados sob o regime de 40 mg/kg e 60 mg/kg. Nesta tabela, 13-15 significa 13,1 kg a 15,9 kg de peso corporal. O mesmo se aplica para as outras faixas de peso.	24
Tabela 3 -	Faixas de intensidade de infecção utilizada para verificação de discordância entre as leituras das lâminas kato-katz.	25
Tabela 4 -	Número (N°) e Percentagem (%) de pacientes ovo-positivos para <i>Schistosoma mansoni</i> e MG (média geométrica do número de ovos por grama de fezes usando a transformação $\log_{10}(\text{opg} + 1)$) antes (triagem) e aos 21, 180 e 360 dias após o tratamento com 40 mg/kg (grupo A) ou 60 mg/kg (grupo B) de praziquantel.	40
Tabela 5 -	Número (N°) de sujeitos negativos aos 21 dias que reverteram ao status de ovo-positivos aos 180 ou 360 dias após o tratamento com 40 mg/kg (grupo A) ou 60 mg/kg (grupo B) de praziquantel e, taxa de ovo-positivos (TOP) (%).	41
Tabela 6 -	Número de comprimidos para tratamento da esquistossomose com dose única de praziquantel 60 mg/kg de peso para crianças até 15 anos e adolescentes de 16 a 19 anos. Modificada de MS (2008).	49

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Epidemiologia da Esquistossomose.....	1
1.2. O Controle da Esquistossomose.....	5
1.2.1. Diretrizes Globais.....	5
1.2.2. Controle da Esquistossomose no Brasil.....	5
1.2.2.1. Diretrizes e Estratégias.....	5
1.2.2.2. Controle Quimioterápico.....	7
1.3. Praziquantel.....	9
1.4. Aspectos Malacológicos	12
1.5. Análise Espacial e Geoprocessamento em Saúde.....	13
2. JUSTIFICATIVA.....	15
3. OBJETIVOS.....	16
3.1. Objetivo Geral.....	16
3.2. Objetivos Específicos.....	16
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	17
4.1. Desenho do Estudo.....	17
4.2. Área de Estudo.....	17
4.3. Inquérito Coproscópico e Malacológico Preliminar.....	20
4.4. Seleção Amostral, Triagem e Recrutamento dos Sujeitos.....	20
4.5. Tratamento e Acompanhamento dos Sujeitos.....	22
4.6. Controle de Qualidade das Lâminas Kato-Katz.....	25
4.7. Processamento e Análise dos Dados Parasitológicos do Ensaio Clínico..	26
4.8. Inquérito Malacológico.....	27
4.9. Fontes dos Mapas e Coleta de Dados Espaciais.....	28
4.10. Análise Espacial.....	29

4.11. Geração de Mapas Temáticos a Partir da Análise Espacial.....	31
4.11.1. Inquérito Coproscópico preliminar.....	31
4.11.2. Ensaio Clínico.....	32
4.12. Aspectos Éticos.....	32
4.13. Financiamento.....	33
4.14. Publicação dos Resultados.....	33
5. RESULTADOS.....	34
5.1. Dados Parasitológicos e Análise Espacial do Inquérito Preliminar.....	34
5.2. Ensaio Clínico.....	37
5.3. Inquérito Malacológico.....	42
5.4. Análise Espacial dos dados do Ensaio Clínico.....	45
6. DISCUSSÃO.....	47
6.1. Resultados do Ensaio Clínico.....	47
6.2. Distribuição Espacial.....	50
6.2.1. Inquérito coproscópico preliminar.....	50
6.2.2. Ensaio Clínico.....	52
6.3. Dados Malacológicos.....	53
6.4. Considerações Finais.....	54
7. CONCLUSÕES.....	56
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	57
9. ANEXOS.....	66

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1 -	Protocolo de Ensaio Clínico com Praziquantel	67
Anexo 2 -	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Triagem	70
Anexo 3 -	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Recrutamento	74
Anexo 4 -	Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do CPqAM	79
Anexo 5 -	Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da OMS	80
Anexo 6 -	Licença do IBAMA para Coleta, Manutenção e Transporte de Moluscos	83
Anexo 7 -	Artigo Aceito para Publicação nas Memórias do Instituto Oswaldo Cruz	84

1. INTRODUÇÃO

1.1. Epidemiologia 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* Sambon, 1907, *S. intercalatum*, *S. japonicum*, *S. mekongi*, *S. malayensis*), ou da bexiga (*S. haematobium*) do homem e de outros vertebrados. Sua transmissão está condicionada à presença dos hospedeiros intermediários, moluscos gastrópodes dos gêneros *Biomphalaria*, *Bulinus* ou *Oncomelania* (de acordo com a espécie de *Schistosoma*) e também à presença de indivíduos portadores da doença eliminando ovos nas coleções de água.

A esquistossomose é uma das doenças parasitárias mais prevalentes no mundo, sendo responsável por uma carga de 13 a 15 milhões de DALYs (soma de anos de vida produtiva perdidos por incapacidade), com conseqüências significativas no contexto socioeconômico (King, 2010). Embora a implementação dos programas de controle em várias regiões endêmicas do mundo tenha reduzido a prevalência, a intensidade de infecção e a transmissão da doença, o número de indivíduos infectados não apresentou grandes mudanças nos últimos 50 anos. Isto parece ser resultado, principalmente, do surgimento de novos focos de transmissão, do aumento indiscriminado da população, dos movimentos migratórios e da deficiência ou da falta de recursos de infra-estrutura básica (Engels et al. 2002).

Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2008 estimam a existência de aproximadamente 236 milhões de casos, com 747 milhões de pessoas sob risco de infecção em áreas de transmissão distribuídas em 56 países das Américas, África e Ásia (OMS, 2010). A mortalidade devida à esquistossomose ultrapassa 20 mil pessoas por ano e estima-se que mais de 20 milhões sejam portadoras das formas mais intensas da infecção (Savioli et al. 1997; Crompton, 1999). Os adolescentes e os adultos jovens (15 a 25 anos) apresentam a maior intensidade de infecção, medida pelo número de ovos na urina ou nas fezes (Hotez et al. 2009). A gravidade que assume a doença e, em muitos casos, o déficit orgânico que produz, fazem da esquistossomose um dos mais sérios problemas de saúde pública dos países em desenvolvimento (Montresor et al. 2002; Fenwick et al.

2009). No Brasil, a esquistossomose é causada por *S. mansoni* e estima-se que o número de casos da doença esteja entre seis e sete milhões, isto é, cerca de 20% do total de 42 milhões de pessoas que vivem nas áreas endêmicas sob risco da infecção (Coura; Amaral 2004; OMS, 2010).

A transmissão da esquistossomose mansoni ocorre quando o hospedeiro definitivo infectado elimina ovos viáveis de *S. mansoni* nas fezes que entram em contato com coleções de água, contaminando-as (Figura 1). Neste ambiente, os ovos eclodem liberando uma forma larvar ciliada, denominada miracídio, que infecta o hospedeiro intermediário, moluscos planorbídeos do gênero *Biomphalaria*. No caramujo, os miracídios passam por modificações morfológicas e se multiplicam, na forma de esporocistos, dando origem às formas larvares infectantes, denominadas cercárias. Estas são eliminadas na água e, ao encontrar o mamífero suscetível (humanos, alguns primatas e roedores), penetram ativamente na pele ou mucosas. Ao penetrar no hospedeiro definitivo, as cercárias perdem a cauda e se transformam em esquistossômulos. Estes invadem preferencialmente os vasos venosos e são carregados passivamente para o coração e bombeados para os pulmões até alcançarem o fígado, onde se desenvolvem e amadurecem sexualmente. No fígado, os vermes adultos acasalam e daí migram para as veias mesentéricas do intestino, onde as fêmeas passam a liberar ovos que, na luz intestinal, são eliminados com as fezes do hospedeiro, recomeçando o ciclo (Lenzi et al. 2008).

Diferentes medidas de intervenção podem ser usadas para reduzir a morbidade da doença, bem como, prevenir ou interromper a transmissão do parasito entre o homem e o molusco hospedeiro intermediário (Figura 1). Essas medidas incluem a quimioterapia, o saneamento ambiental, o controle de moluscos, o abastecimento de água e a educação ambiental e em saúde. A quimioterapia tem duplo benefício: reduzir a morbidade causada pela presença dos vermes adultos no hospedeiro humano e diminuir o número de ovos eliminados no meio ambiente. O saneamento ambiental tem a vantagem de evitar ou reduzir a contaminação das coleções hídricas pelos ovos eliminados nas fezes, impedindo a liberação de miracídios que, de outra forma, infectariam o hospedeiro intermediário. O controle de moluscos visa reduzir sua densidade populacional, impedindo a evolução das formas larvares do parasito intra-molusco. A provisão de água encanada tem o benefício de prevenir o contato humano com coleções de água contaminadas por

cercárias. Já a educação ambiental e em saúde tem como objetivo fortalecer o exercício da cidadania através da participação de toda a população no contexto e no cotidiano do controle da esquistossomose. Como nenhuma das medidas acima têm se mostrado efetiva por si só, o sucesso do controle da esquistossomose depende de seu uso combinado, levando em conta as peculiaridades de cada área.

As manifestações clínicas na fase inicial da esquistossomose coincidem com a penetração da cercária na pele, podendo ser assintomática ou apresentando intensa manifestação pruriginosa, conhecida como dermatite cercariana. Um a dois meses após a infecção pelo *S. mansoni*, o homem pode apresentar a forma clínica aguda da esquistossomose, caracterizada por diarreia, dor abdominal, febre e cefaléia. No entanto, em pessoas que residem nas áreas endêmicas estas formas são raras. A maioria dos indivíduos infectados evolui para a fase crônica da doença, que apresenta distintas manifestações e as seguintes formas clínicas: intestinal, hepatointestinal e hepatoesplênica, sendo que a maioria apresenta a forma clínica hepatointestinal (Prata; Coura 2008). Além disso, fatores como anemia, dor crônica, diarreia, fadiga, intolerância ao exercício e desnutrição tem-se mostrado significativamente associados à infecção esquistossomótica, comprometendo de forma significativa a qualidade de vida dos indivíduos portadores da infecção (King et al. 2005).

A esquistossomose é considerada uma doença multifatorial (Ehrnberg; Ault 2005), estando sua ocorrência associada tanto a determinantes intrínsecos como extrínsecos. Os determinantes intrínsecos são de natureza biológica como os fatores genéticos e a resposta imune dos indivíduos suscetíveis. Esses determinantes são importantes objetos de investigação que podem gerar novas tecnologias para o controle da esquistossomose, como vacinas, novos fármacos e técnicas de diagnósticos mais eficazes. Os determinantes extrínsecos são os de ordem socioeconômica, ecológica e comportamental e também são importantes alvos das ações voltadas para a prevenção e o controle. Esses determinantes estão relacionados, principalmente, à pobreza, às condições precárias de moradia, à ausência de saneamento básico, à presença do hospedeiro intermediário nas coleções hídricas, ao contato humano com a água contaminada, ao pouco conhecimento sobre a doença, à dificuldade de acesso aos serviços de saúde, dentre outros. Vários grupos de pesquisa no Brasil identificaram diversos fatores

tanto intrínsecos quanto extrínsecos em comunidades endêmicas, levando a uma maior compreensão do padrão epidemiológico da doença e reconhecendo a necessidade de medidas de intervenção integradas para o controle sustentado da endemia em nosso país (Barreto, 1991; Barbosa FS; Coimbra Jr 1992; Lima e Costa et al. 1994; Coura-Filho, 1994; Barbosa CS, 1998; Gazzinelli A et al. 1998, 2001, 2006a; Moza et al. 1998; Uchoa et al. 2000; Ximenes et al. 2001, 2003; Alves-Oliveira et al. 2006; Gazzinelli MF et al. 2006, 2008; Guimarães et al. 2006; Araújo et al. 2007; Caldas et al. 2008).

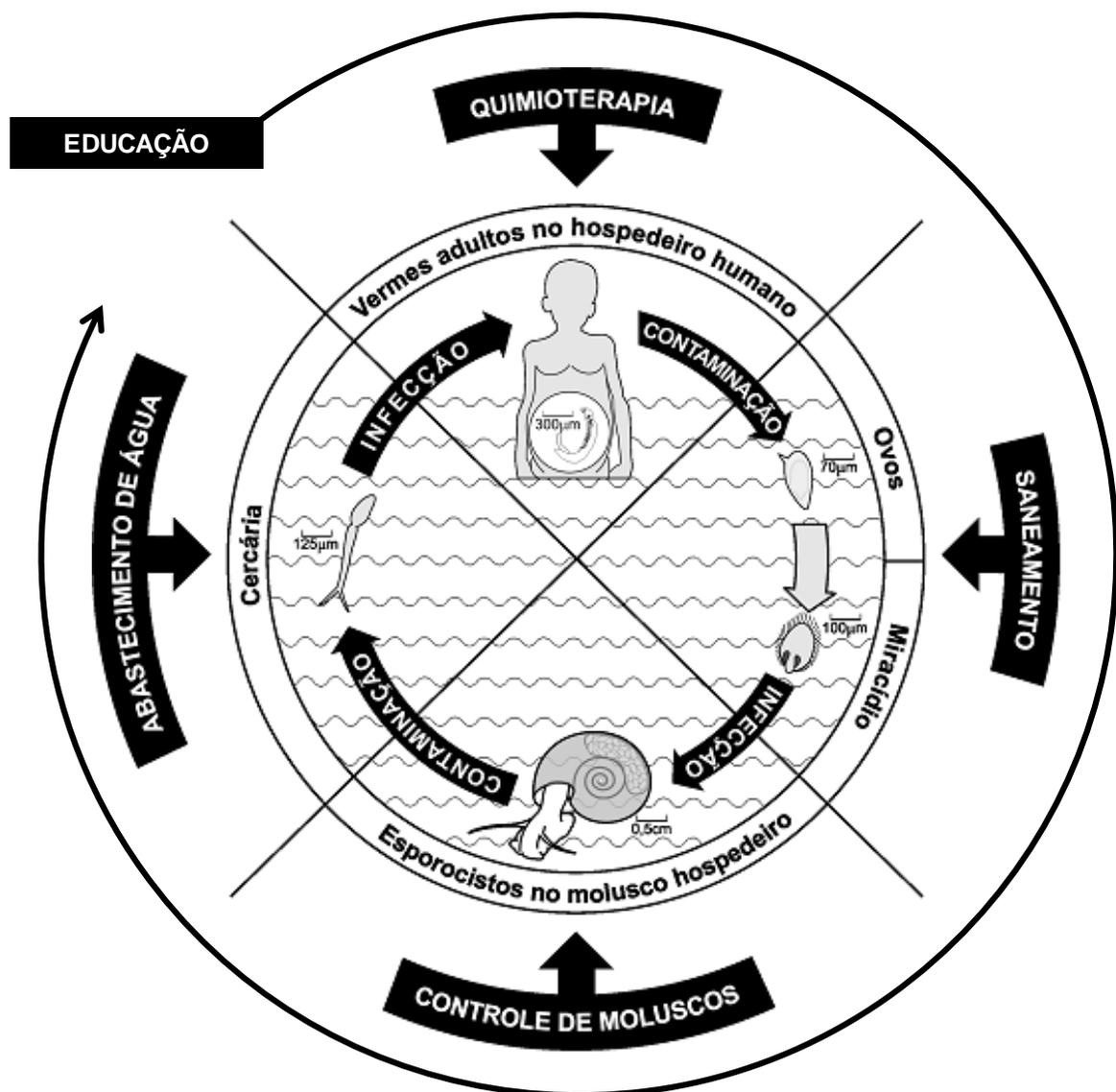


Figura 1: Ciclo biológico de *Schistosoma mansoni*, destacando as estratégias de intervenção que podem ser adotadas em cada fase visando o controle da transmissão ou da morbidade da infecção. Adaptado de Pieri (1986) por Rodolfo Cunha.

1.2. O Controle da Esquistossomose

1.2.1. Diretrizes Globais

A OMS tem estabelecido sucessivas diretrizes gerais para o controle da esquistossomose em escala global desde a década de 50. Essas diretrizes têm sido modificadas ao longo das décadas de acordo com os avanços no conhecimento e as mudanças no perfil epidemiológico da endemia. Até o início dos anos 1980, as recomendações da OMS eram principalmente dirigidas ao controle da transmissão, com ênfase em medidas preventivas como o combate aos moluscos hospedeiros intermediários, saneamento ambiental e educação em saúde. A partir daí, até o final da década de 1990, a ênfase passou para o controle da morbidade, com foco no tratamento quimioterápico das populações sob risco, seja em massa (para toda a população, sem diagnóstico prévio), dirigido (para grupos de risco definidos por idade, sexo ou outras características sociais, com ou sem diagnóstico prévio) ou, seletivo (apenas para indivíduos positivos identificados com diagnóstico prévio). No início da década de 2000, a OMS estabeleceu uma nova estratégia global que conjuga o tratamento quimioterápico da esquistossomose com o das geohelmintoses dirigido aos grupos de alto risco, como crianças em idade escolar e grupos ocupacionais de freqüente contato com os focos de transmissão (Barbosa et al. 2008).

1.2.2. Controle da Esquistossomose no Brasil

1.2.2.1. Diretrizes e Estratégias

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, quatro 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 implementado 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 perdeu as características de programa especial, passando a categoria de Programa de Controle da Esquistossomose (PCE), um 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. Atualmente, o MS recomenda a realização de

inquéritos coproscópicos por busca ativa, com periodicidade média bienal, para identificação precoce e pronto tratamento dos portadores da infecção nas localidades endêmicas, podendo ser anual em localidades com prevalência acima de 25%, ou superior a 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 do PECE e do PCE aparentemente resultaram na redução das formas graves da doença, da carga parasitária e da prevalência de infecção em nível nacional (Amaral; Porto 1994). 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 instituída pelo PCE-SUS, a cobertura dos municípios endêmicos não tem sido feita com a periodicidade recomendada (Favre et al. 2006a, 2006b; Quinino et al. 2009).

1.2.2.2. Controle Quimioterápico

Nos primeiros anos do PECE, 1975 e 1976, o fármaco disponível para o tratamento da esquistossomose era o hycanthone, administrado em doses orais de 3 mg/kg por 4-5 dias ou dose única intramuscular de 3 mg/kg. O tratamento padrão recomendado era por via intramuscular (Etrenol[®]), já que por via oral os efeitos colaterais eram mais freqüentes. Menos tóxica que os antimoniais trivalentes utilizados anteriormente, este fármaco reduzia a carga parasitária e a re-infecção; porém, ainda produzia efeitos colaterais severos, tais como hepatotoxicidade e distúrbios gastrointestinais, tendo sido relatados efeitos carcinogênicos (Shekhar, 1991; Cioli et al. 1995; Coura; Amaral 2004).

De 1977 a 1999, o fármaco empregado nas campanhas de tratamento do MS passou a ser o oxamniquine, registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) sob o nome comercial de Mansil[®] e, produzido pela Pfizer em cápsulas de 250 mg e, suspensão oral de 50 mg/ml. Administrado em dose única de 20 mg/kg para crianças e 15 mg/kg para adultos (MS, 2008), confere uma taxa de cura de 65% a 85% (Lima e Costa et al. 1993) e reduz a taxa de re-infecção quando utilizado repetidamente em áreas endêmicas (Coura; Amaral 2004). Como desvantagens deste fármaco são citados o alto custo e as reações adversas, tais

como tonturas, náuseas, cefaléia, sonolência, dores abdominais e vômitos e, também, as relacionadas ao sistema nervoso central (Katz, 2008b).

Devido às desvantagens no uso do oxamniquine, um outro fármaco, o praziquantel (registrado na ANVISA sob o nome comercial de Cisticid[®] e, produzido pela Merck em comprimidos de 500 mg) passou a ser adotado nas campanhas de controle do MS a partir do final da década de 1990. Atualmente, o MS utiliza o praziquantel produzido pelo Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos/Fiocruz), que é apresentado em comprimidos de 600 mg administrados por via oral. O MS recomenda a dose única de 50 mg/kg de peso corporal para adolescentes acima de 15 anos e adultos (Tabela 1A) e 60 mg/kg para crianças até 15 anos (Tabela 1B) (MS, 2008).

Tabela 1: Número de comprimidos para tratamento da esquistossomose com dose única de praziquantel 50 mg/kg de peso para adultos (A) e 60 mg/kg de peso para crianças até 15 anos (B), conforme recomendação do MS (2008).

A Tratamento para adulto (50 mg/kg) comprimido, 600 mg		B Tratamento para crianças até 15 anos (60 mg/kg) comprimido, 600 mg	
Peso corporal (kg)	Dosagem (nº. de comprimidos)	Peso Corporal (kg)	Dosagem (nº. de comprimidos)
27 - 32	2,5	13 - 16	1,5
33 - 38	3,0	17 - 20	2,0
39 - 44	3,5	21 - 25	2,5
45 - 50	4,0	26 - 30	3,0
51 - 56	4,5	31 - 35	3,5
57 - 62	5,0	36 - 40	4,0
63 - 68	5,5	41 - 45	4,5
69 - 74	6,0	46 - 50	5,0
75 - 80	6,5	51 - 55	5,5
> 80	7,0	56 - 60	6,0

Observação: Criança < de 2 anos de idade e/ou < 10 kg de peso corporal, a avaliação médica deve ser criteriosa, visto as possíveis contra-indicações que possam existir (risco/benefício).

1.3. Praziquantel

O praziquantel (PZQ) é um derivado da isoquinolina-pirazina (2-(ciclohexilcarbonil) - 1,2,3,6,7,11b-hexahidro-4H-pirazino [2,1-a] isoquinolina-4 one) e, está disponível para o uso humano e veterinário. Estudos clínicos em humanos mostram que além da atividade anticestódios e antitrepatódeos, foi o primeiro fármaco que mostrou atividade acentuada contra todas as infecções esquistossomóticas, com taxas de cura entre 60% e 90% e redução da contagem de ovos acima de 90% entre os não curados (Katz, 2008b).

O modo de ação preciso do praziquantel ainda não foi completamente elucidado, mas sabe-se que este fármaco causa: (a) paralisia das contrações musculares do parasita, provavelmente pelo rápido influxo de Ca^{2+} dentro do parasita; (b) alterações morfológicas no tegumento, representado por vacuolizações; e (c) aumento na exposição de antígenos na superfície do parasita, que parece estar ligado à resposta imune do hospedeiro (Cioli et al. 1995; Doenhoff et al. 2008).

A absorção do praziquantel é de 75-100% em humanos e a concentração máxima no sangue é alcançada em 2-4 horas após a ingestão. A meia vida plasmática do PZQ é de uma hora e sua eliminação ocorre essencialmente através da urina (80%), sendo o restante encontrado nas fezes e na bile. A concentração plasmática do fármaco é influenciada pela dose, pela quantidade e qualidade da refeição e pela sua formulação (Katz, 2008b). Os efeitos colaterais mais comuns, em consequência da administração do fármaco, estão relacionados ao trato gastrointestinal: dores e desconfortos abdominais, náuseas, vômitos, anorexia e diarreia. Esses efeitos aparecem em 30-60% dos pacientes, mas usualmente são leves e passageiros, desaparecendo dentro de 24 horas (Cioli et al. 1995). A frequência e a gravidade desses efeitos estão diretamente relacionadas com a intensidade de infecção, medida pelo número de ovos antes do tratamento, o que sugere que são resultado da decomposição dos vermes (Cioli; Pica-Mattoccia 2003).

A quimioterapia com praziquantel tem sido o grande foco do controle da esquistossomose durante as duas últimas décadas e, constitui a base da estratégia de quimioterapia preventiva instituída recentemente pela OMS (OMS, 2006). Atualmente, é considerado o fármaco de escolha para o tratamento clínico e uso em

programas de controle nas áreas endêmicas pelas seguintes razões: (i) ausência ou frequência baixa de efeitos colaterais severos; (ii) alta taxa de cura parasitológica para as três principais espécies de *Schistosoma*; (iii) eficácia em dose única, administrada oralmente; (iv) estabilidade química e (v) baixo custo (Katz, 2008a).

Apesar de todas as vantagens no uso do praziquantel, algumas questões ainda necessitam ser esclarecidas. Uma delas é o fato do praziquantel não agir sobre as formas imaturas do parasito nas infecções recentes, o que pode gerar baixas taxas de cura em áreas de alta endemicidade (Cioli; Pica-Mattoccia 2003). Outra questão é ser constituído por uma mistura racêmica, de partes iguais de isômeros levógiro l (-) e dextrógiro d (+), em que um dos isômeros, dextrógiro d (+), é inativo, o que dificulta o aumento da dose já que este é acompanhado por um aumento de eventos adversos (Cioli; Pica-Mattoccia 2003; Doenhoff et al. 2008). Existe ainda a questão de que doses sub-ótimas do fármaco poderiam selecionar cepas resistentes do parasito, o que só foi observado em laboratório até o momento (Fallon; Doenhoff 1994).

Quanto às doses de praziquantel recomendadas para o controle da morbidade, os primeiros ensaios clínicos com o fármaco, financiados por companhias farmacêuticas e pela OMS, foram realizados em áreas endêmicas em pacientes infectados por *S. mansoni* no Brasil (Katz et al. 1979), por *S. haematobium* no Zâmbia (Davis; Wegner 1979) e por *S. japonicum* no Japão e Filipinas (Ishizaqui et al. 1979; Santos et al. 1979). No período de acompanhamento, um, dois, três, seis e 12 meses após o tratamento, foram realizados exames parasitológicos por 3 dias consecutivos sendo considerados curados os pacientes que não apresentaram ovos do parasito, nenhuma vez, ao longo desse período. A partir desses estudos, as doses recomendadas foram: 30-40 mg/kg (dose única) para *S. haematobium*, 40-50 mg/kg (divididos em duas doses) para *S. mansoni* e 60 mg/kg (divididos em duas doses) para *S. japonicum*. Nesses ensaios foram obtidas taxas de cura de 80% a 90% com as doses acima recomendadas.

Estudos clínicos visando determinar o melhor regime terapêutico para esse fármaco têm sido realizados principalmente em pacientes hospitalares. Na China, Chen et al. (1985) utilizaram quatro diferentes doses de praziquantel (30, 40, 50 e 60 mg/kg administradas em um dia e fracionadas em intervalos de 6h) para

tratamento da esquistosomose japônica em adultos e crianças, obtendo taxas de negatificação de 70%, 79%, 72% e 80% seis meses após o tratamento. No Brasil, Cunha et al. (1987) obtiveram uma taxa de negatificação de 89% seis meses após o tratamento com praziquantel 60 mg/kg administrado a pacientes de 15-55 anos em dose fracionada de 2 x 30 mg/kg com intervalo de 4 horas.

Sob condições de campo enfrentadas pelos programas de controle, King et al. (1989) 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. Tchuenté et al. (2004) trataram crianças camaronesas infectadas por *S. haematobium* com 40 mg/kg de praziquantel em dose única, obtendo 40% de negatificação três semanas após o tratamento. No Senegal, Guisse et al. (1997) 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. No Egito, Abu-Elyazeed et al. (1997) trataram crianças e adultos portadores de *S. mansoni* em duas comunidades rurais com praziquantel 40 mg/kg em dose única e 60 mg/kg (administrado em duas doses fracionadas em intervalo de 6h), obtendo 86% e 96% de negatificação, respectivamente, oito semanas após o tratamento. 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.

Até o momento, nenhuma pesquisa foi realizada para comparar a eficácia da dose única de 60 mg/kg com a dose padrão de 40 mg/kg, recomendada pela OMS, sob condições de campo em área endêmica de *S. mansoni*. O único trabalho publicado comparando praziquantel, 40 mg/kg e 60 mg/kg dose única, no contexto dos programas de controle da esquistossomose foi realizado recentemente nas Filipinas, onde o agente etiológico é *S. japonicum* (Belizario et al. 2008). As doses de 40 mg/kg e 60 mg/kg apresentaram eficácia comparável, demonstrado pelas taxas de negatificação de 95% e 98%, 21 dias após o tratamento, respectivamente, e

por uma proporção de eventos adversos significativamente maior na dose de 60 mg/kg no dia do tratamento. Por razões de custo-benefício, os autores recomendaram a dose de 40 mg/kg para o tratamento da esquistossomose japônica em programas de controle naquele país. Esse trabalho seguiu o mesmo protocolo básico do presente estudo por pertencerem à mesma pesquisa multinacional financiada pela OMS para comparar a eficácia e a segurança das duas referidas doses de praziquantel.

1.4. Aspectos Malacológicos

Os moluscos hospedeiros intermediários da esquistossomose no Brasil pertencem à classe Gastropoda, ordem Pulmonata, família Planorbidae, gênero *Biomphalaria* (Preston, 1910). Ao todo, uma subespécie e 11 espécies de *Biomphalaria* são descritas no Brasil (Janotti-Passos, 2009), mas somente três espécies delas são consideradas hospedeiras intermediárias por serem encontradas naturalmente infectadas: *Biomphalaria glabrata* (Say, 1818), *Biomphalaria straminea* (Dunker, 1848) e *Biomphalaria tenagophila* (Orbigny, 1835) (Thiengo, 2007). Apenas as duas primeiras espécies são responsáveis pela transmissão da esquistossomose no Nordeste (Carvalho et al. 2008)

Na área endêmica da esquistossomose em Pernambuco, *B. glabrata* está distribuída nas Zonas Litoral e Mata Sul, sendo responsável por focos ativos de transmissão e apresentando altas taxas de infecção natural, enquanto *B. straminea* predomina em quase toda a Zona da Mata e no Agreste, estando associada a altos índices de infecção humana, apesar das baixas taxas de infecção natural (Favre et al. 2002, 2007). Embora a distribuição geográfica das espécies hospedeiras intermediárias venha sofrendo alterações ao longo do tempo há relatos de longa data sobre a presença de *B. straminea* em áreas costeiras inclusive se superpondo às de *B. glabrata* (Lucena, 1963). No entanto, não há registros das duas espécies ocupando um mesmo criadouro.

Os caramujos hospedeiros podem colonizar uma grande variedade de habitats dulcícolas, sejam eles lóticos (riachos e valas de pequena profundidade e baixa correnteza) ou lânticos (pequenos pântanos, canais de irrigação, poças formadas por nascedouros e água doméstica servida e/ou provenientes da

perfuração do lençol freático – cacimbas). Apesar dessa relativa diversidade de habitats, os focos de transmissão de maior importância epidemiológica na área endêmica de Pernambuco têm características topográficas, hídricas e físico-químicas bem semelhantes entre si (Pieri, 1995). Esses focos estão localizados principalmente no peridomicílio, tanto nas comunidades rurais quanto nas urbanas e associadas à ausência de rede de água e esgoto sanitário (Pieri, 1995; Favre et al. 2007), criando condições propícias para a colonização das populações de moluscos.

1.5. Análise Espacial e Geoprocessamento em Saúde

A análise espacial é o estudo quantitativo de fenômenos localizados no espaço. Utiliza-se a expressão análise de dados espaciais, em oposição à análise de dados em geral, quando as técnicas utilizadas consideram explicitamente a localização espacial. Pode-se entender a análise espacial como a habilidade de manipular dados espaciais de diferentes formas e extrair significados adicionais (Bailey, 1994). Em anos recentes, o desenvolvimento de tecnologias de mapeamento digital e particularmente dos ambientes genericamente denominados Sistemas de Informações Geográficas (SIG) abriu novos caminhos para investigações epidemiológicas que têm se utilizado de técnicas para mapear e analisar a distribuição de eventos relacionados à saúde (Carvalho; Souza-Santos 2005).

O geoprocessamento pode ser definido como um conjunto de técnicas computacionais necessárias para manipular informações espacialmente referidas. Aplicado a questões de Saúde Coletiva, esta ferramenta permite o mapeamento de doenças, a avaliação de riscos, o planejamento de ações de saúde e a avaliação de redes de atenção (Magalhães et al. 2006).

No caso da esquistossomose, que é uma doença determinada no espaço e no tempo por fatores de risco, a análise espacial e o geoprocessamento são importantes ferramentas utilizadas para uma melhor compreensão da sua transmissão e distribuição. Estas técnicas têm grande importância na identificação de características ambientais que permitem a determinação dos fatores de risco e a delimitação de áreas de risco, levando à otimização dos recursos e à melhoria das

ações voltadas para as condições específicas da doença (Bergquist, 2002; Guimarães et al. 2006, 2008).

Estudos sobre aglomerados de casos de doenças envolvem a identificação de áreas com maior risco de transmissão no espaço e no tempo, ou a avaliação de risco elevado em torno de fontes potenciais de perigo (Bailey, 2001). A distribuição espacial dos casos de esquistossomose tende a se apresentar de forma aglomerada dentro das comunidades devido às características focais dos fatores de risco e da transmissão (Gazzinelli et al. 2006b). A análise desses aglomerados é um tipo de análise espacial, freqüentemente chamada de análise exploratória de kernel, e tem como objetivo avaliar diferenças estatísticas no padrão de distribuição espacial de uma doença, e/ou relacionar este padrão a potenciais fontes ambientais de risco (Lawson et al. 1999)

A análise de aglomerados da distribuição espacial da infecção por *S. mansoni* com o objetivo de identificar áreas de alto risco foi utilizado por Gazzinelli et al. (2006b) em Virgem das Graças, Minas Gerais, Brasil, durante o pré-e pós-tratamento dos portadores da infecção e, por Araújo et al. (2007) em Porto de Galinhas, Pernambuco, para verificar a correlação entre focos de caramujos e casos humanos. Na China, Zhang et al. (2008) também utilizaram análise de aglomerados para identificar regiões de alto risco de infecção por *S. japonicum*. No Kenya, Clennon et al. (2004) identificaram aglomerados de alta intensidade de infecção por *S. haematobium* entre crianças. No entanto, pouco se sabe sobre os efeitos da quimioterapia na distribuição espacial da doença e na ocorrência desses aglomerados de infecção frente a existência de um ou mais focos de transmissão.

2. JUSTIFICATIVA

Em 2003, o Programa Especial de Pesquisa e Treinamento em Doenças Tropicais (TDR) da Organização Mundial da Saúde (OMS/TDR) lançou um edital para que grupos de pesquisa de diferentes países endêmicos para esquistossomose desenvolvessem um ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e multinacional com o objetivo de comparar a eficácia da dose única de praziquantel 60 mg/kg com a dose padrão de 40 mg/kg, recomendada pela OMS, e que apresenta baixa eficácia em algumas áreas endêmicas. Como nenhuma pesquisa operacional nas condições reais enfrentadas pelos programas de controle havia sido realizada com esse objetivo até então, havia a necessidade de estudos que comparassem e esclarecessem o real impacto dessas duas doses em pacientes infectados em diferentes áreas endêmicas da doença.

Essa dissertação é parte do estudo clínico realizado no Brasil e em outros três países (Mauritânia, Tanzânia e Filipinas) cujo protocolo comum foi aprovado pelo edital da OMS/TDR. No Brasil, ele foi realizado no período de 2006 a 2009, sob coordenação do Dr. Otávio Sarmento Pieri. Detalhes do protocolo de pesquisa são fornecidos no Anexo 1.

A presente dissertação se refere apenas aos dados parasitológicos dos sujeitos do ensaio clínico, do qual participei efetivamente de todas as etapas, e aos dados malacológicos e espaciais coletados paralelamente ao ensaio na localidade Nova Tiúma.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

- Avaliar o impacto do tratamento em dose única de praziquantel 60 mg/kg na infecção por *Schistosoma mansoni* comparado à dose padrão de praziquantel 40 mg/kg em adolescentes de uma área endêmica da esquistossomose no Nordeste brasileiro

3.2. Objetivos Específicos

- Comparar a prevalência e a intensidade de infecção 21, 180 e 360 dias após a administração do fármaco nos dois grupos de tratamento (40 mg/kg e 60 mg/kg);
- Realizar levantamento e acompanhamento malacológico das coleções hídricas da área de estudo a fim de identificar focos de infecção e sua relação com os níveis de infecção humana ao longo do desenvolvimento do ensaio clínico;
- Descrever e analisar o padrão espacial da infecção nos dois grupos antes e 180 e 360 dias depois do tratamento a fim de identificar mudanças na distribuição espacial da prevalência de infecção após a administração do fármaco.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Desenho do Estudo

Este é um estudo experimental, um Ensaio Clínico. Um estudo do tipo individual, longitudinal, de intervenção, controlado e randomizado. Também pode ser considerado como Duplo-Cego já que nem o sujeito e nem o pesquisador responsável sabe o que está sendo utilizado como variável em um dado momento. Neste estudo, utilizou-se praziquantel 40 mg/kg como controle.

4.2. Área de Estudo

A localidade Nova Tiúma (07°59'30" S e 35°03'00" O) pertence ao município de São Lourenço da Mata, que está localizado na Região Metropolitana de Recife (RMR), zona canavieira de Pernambuco, a uma distância de 20 km da capital do Estado, Recife (Figura 2). São Lourenço da Mata abrange uma área de 264 km² com uma população estimada em 99.945 habitantes (IBGE, 2010) e densidade demográfica de 379 hab/km². Sua população é essencialmente urbana, embora as atividades econômicas sejam predominantemente rurais, com ênfase na cultura canavieira, além da agricultura de subsistência, pecuária e avicultura. De acordo com o Censo de 2000, a população urbana representa 92,4% da população total, resultado de um gradativo êxodo dos moradores rurais para as áreas urbanas e periurbanas em crescimento (Ximenes et al. 2000).

O Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) do município de São Lourenço da Mata é de 0,515, sendo o de Recife 0,747; o de Pernambuco 0,616 e o do Brasil 0,742. O Índice de Condições de Vida (ICV) de São Lourenço da Mata é de 0,580, enquanto o do Recife é de 0,747, o de Pernambuco é 0,616 e o do Brasil é de 0,723. O Censo de 2000 do IBGE demonstra que mais de 44% de sua população recebe até 1 salário mínimo, dos quais 12% não têm rendimentos (IBGE, 2010).

O clima da região é tropical quente e úmido com estação seca e uma marcada estação chuvosa de abril a julho. A temperatura média é de 25° C e a pluviosidade anual acumulada é de 2.000 mm. O relevo é constituído por planícies, colinas e tabuleiros. O tipo de solo apresentado é argiloso, podendo ser utilizado para atividades agropecuárias. Os principais cursos d'água são os rios Capibaribe e

dois de seus afluentes perenes, Tapacurá e Goitá. Também estão localizados em seu perímetro os rios Duas Unas, Pixaó, Várzea do Una e as represas de Tapacurá, Várzea do Una, Goitá e Duas Unas (FIDEM, 2003). A área também é cortada por pequenas coleções de água, como riachos, lagoas e pântanos, especialmente na estação chuvosa. A vegetação é constituída predominantemente por remanescentes da Mata Atlântica, com vestígios da floresta tropical original nas áreas de colina. Espécies de plantas aquáticas ocupam os cursos de água e as planícies úmidas. No entanto, estes padrões de vegetação têm sido extensivamente alterados pelas plantações de cana-de-açúcar (Pieri, 1995).

O município tem uma história de prevalências relativamente altas para *S. mansoni* registradas desde o inquérito parasitológico realizado por Pellon e Teixeira (1950) em escolares da rede municipal na década de 1940 e nos anos 1960 e observadas também na área rural durante a realização do Plano Piloto (Barbosa et al. 1970, 1981). Essas prevalências persistem apesar de sucessivos ciclos de inquéritos coproscópicos e tratamento realizados pelo MS de 1977 a 1995, antes da descentralização do PCE (Pieri et al. 1995, 1998; Tanabe et al. 1997; Moza et al. 1998; Beck et al. 2001; Favre et al. 2001). De acordo com os registros do MS, nesse período foram cobertas 69 diferentes localidades, variando de 26, em 1977, a 62, em 1995; em média, 10.270 moradores foram examinados por ciclo, e as taxas de prevalência anual foram: 34,8% (1977), 18,0% (1979), 16,2% (1982), 29,8% (1986) e 24,7% (1995).

Segundo o Sistema Informatizado do Programa de Controle da Esquistossomose (SISPCE) (MS, 2010), São Lourenço da Mata teve 21 localidades atendidas pelo PCE-SUS ao menos uma vez, entre 2005 e 2008; destas 15 (71,4%) tinham uma proporção de exames positivos superior a 5%, sendo que Nova Tiúma foi a que apresentou maior positividade média (17,1%) no período (358 positivos em 2094 exames). Nesta localidade o PCE-SUS realizou inquérito em 2006 (145 exames, nenhum positivo), 2007 (1514 exames, 266 positivos: 17,6%) e 2008 (435 exames, 92 positivos: 21,1%). De acordo com as diretrizes atuais do Ministério da Saúde (MS, 2008), a situação epidemiológica na localidade requer atenção especial das equipes de saúde responsáveis pela vigilância e controle da esquistossomose no município.

Segundo o Sistema de Informação da Atenção Básica (SIAB), em 2006, Nova Tiúma possuía 760 famílias distribuídas em 54 quarteirões, com uma população total de 2.975 habitantes, 1.418 homens e 1.557 mulheres. A distribuição etária da população era: 484 (<10 anos), 629 (10-19 anos), 1.121 (20-39 anos), 741 (> 39 anos). Em relação às condições de saneamento, 78% dos domicílios da localidade são servidos de água encanada e 79% dos domicílios são atendidos pela coleta de lixo dos órgãos públicos. No entanto, apenas 39% dos domicílios têm acesso ao sistema de esgotamento sanitário público; o restante faz uso de fossas (51%) e valas de esgoto a céu aberto (10%).

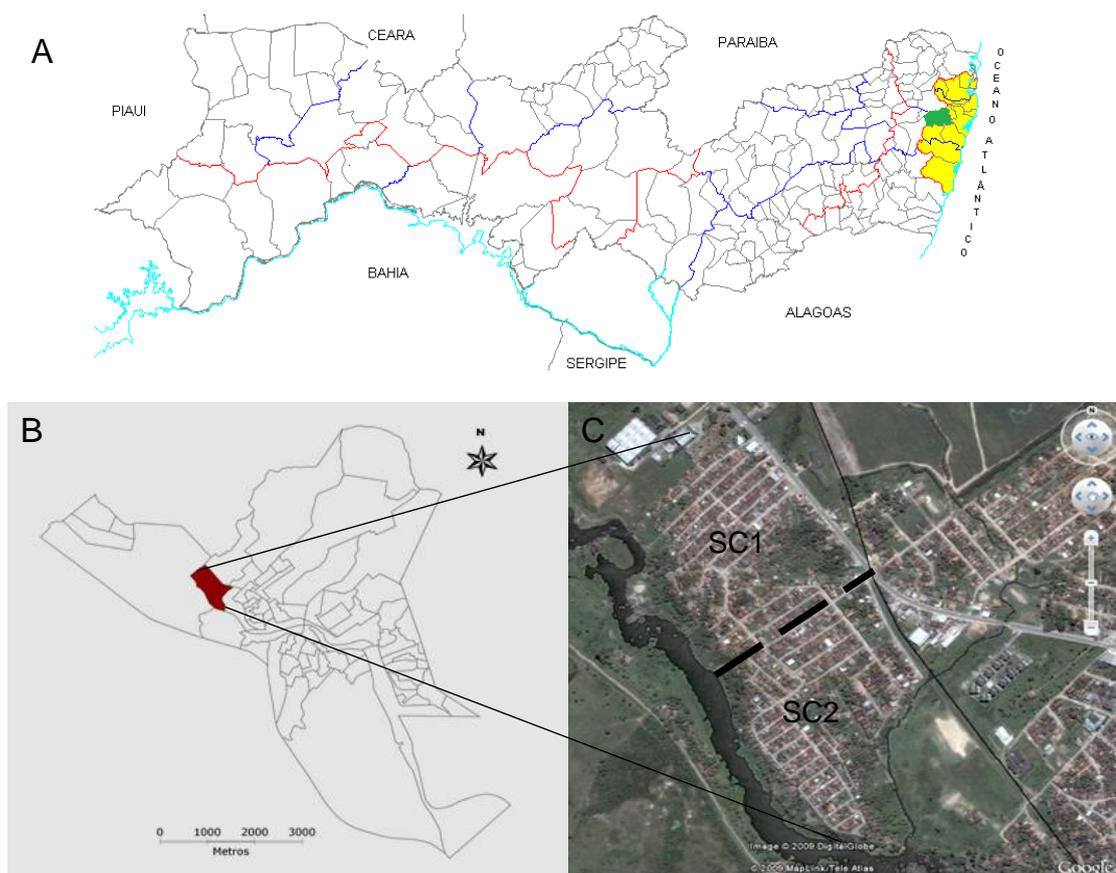


Figura 2: (A) Mapa esquemático do estado de Pernambuco com destaque para o Município de São Lourenço da Mata em verde e para os demais municípios que compõe a Região Metropolitana do Recife em amarelo (Fonte: FIDEM, 2003). (B) Mapa esquemático da sede do município de São Lourenço da Mata dividido por setores censitários com destaque em vermelho para os dois setores censitários de Nova Tiúma (Fonte: IBGE, 2010). (C) Mapa de satélite mostrando a distribuição dos quarteirões e dos setores censitários (SC) 1 e 2 de Nova Tiúma (Fonte: Google Earth, 2010).

4.3. Inquérito Coproscópico e Malacológico Preliminar

Um inquérito coproscópico preliminar entre os adolescentes moradores de Nova Tiúma foi realizado pela equipe do Laboratório de Ecoepidemiologia e Controle da Esquistossomose e Geohelmintoses (LECEG/IOC/FIOCRUZ) juntamente com a equipe do Serviço de Referência em Esquistossomose (SRE/CPqAM/FIOCRUZ) em Agosto de 2006 com o objetivo de identificar indivíduos na faixa de 10-19 anos com mais de 100 ovos por grama de fezes (opg). Para este inquérito inicial foram utilizados boletins de cadastramento da população fornecidos pela Unidade Básica de Saúde (UBS) local com autorização da Secretaria Municipal de Saúde. A partir desses boletins, os indivíduos de 10-19 anos foram identificados e visitados em suas casas para realização de exame parasitológico de fezes pelo método quantitativo de Kato-Katz (Katz et al. 1972). Duas lâminas foram preparadas a partir de uma única amostra de fezes coletada, permitindo identificar os indivíduos positivos para *S. mansoni* e calcular o número de ovos por grama de fezes (opg). O opg final do indivíduo foi calculado através do número de ovos na lâmina 1 multiplicado por 24 (opg L1), mais o número de ovos na lâmina 2 multiplicado por 24 (opg L2), dividido por 2, que é o número de lâminas: $(\text{opg L1} + \text{opg L2}) / 2$. A intensidade de infecção, medida pelo opg entre os positivos, foi categorizada como leve ($0 < \text{opg} \leq 99$) ou moderada a intensa ($\text{opg} \geq 100$).

Um levantamento malacológico realizado ao mesmo tempo próximo a Nova Tiúma identificou através da técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) a presença de exemplares do hospedeiro intermediário, no caso *Biomphalaria straminea*, infectado por *S. mansoni* (Melo et al. 2006). Esse achado confirmou, assim, a ocorrência de transmissão ativa da doença na área de estudo.

4.4. Seleção Amostral, Triagem e Recrutamento dos Sujeitos

Para o recrutamento dos sujeitos, o tamanho da amostra foi calculado com utilização do programa estatístico SYSTAT 11 (SYSTAT Software Inc., Richmond, CA, E.U.A.) para 80% de chance de detectar uma diferença entre duas proporções dadas com nível de significância de 0.05 (bicaudal). Neste cálculo, a eficácia esperada no que se refere à taxa de cura foi considerada como 70% para

praziquantel 40 mg/kg e 90% para praziquantel 60 mg/kg. Portanto, 60 observações por grupo foram necessárias em cada amostra, totalizando 120 sujeitos.

O estudo teve início em setembro de 2006 com a triagem, seguida pelo recrutamento e tratamento (D0) dos sujeitos. Após esta etapa, foram realizados inquéritos coproscópicos para acompanhamento da infecção dos sujeitos aos 21, 180 e 360 dias, até setembro de 2007 (D360), de acordo com o fluxograma abaixo (Figura 3).

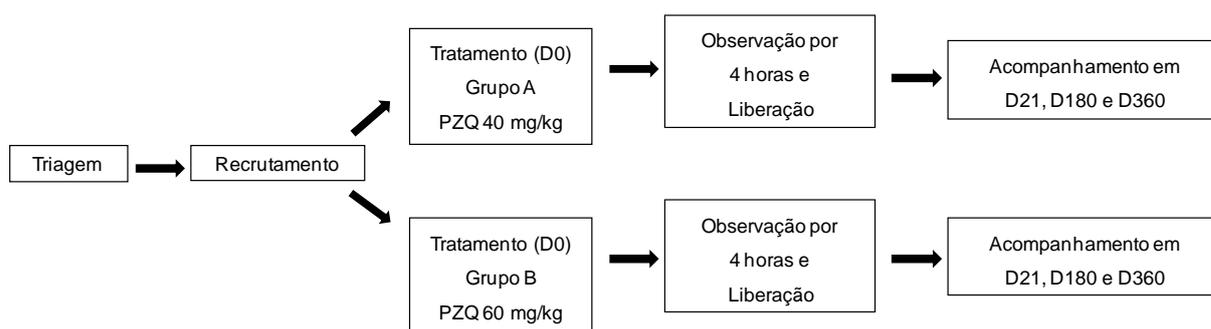


Figura 3: Esquema do estudo, mostrando as etapas de triagem, recrutamento e tratamento (D0), e acompanhamento dos sujeitos (D21, D180 e D360).

Para compensar uma eventual perda de sujeitos entre a triagem e o recrutamento, todos os adolescentes identificados como ovo-positivos para *S. mansoni* no inquérito coproscópico preliminar foram convidados a participar da fase de triagem.

Os adolescentes convidados foram visitados em suas casas uma semana antes do tratamento para distribuição dos recipientes para exame de fezes, identificados com o nome, número da amostra, número da casa e do quarteirão. Os recipientes com a amostra de fezes foram coletados no dia seguinte à sua distribuição, armazenados em caixas de isopor e levados para as dependências do Serviço de Referência em Esquistossomose do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães (SRE/CPqAM/Fiocruz) para preparação e diagnóstico pelo método Kato-Katz. Foram coletadas duas amostras de cada sujeito em um intervalo de cinco dias para estimativa da carga parasitária para esquistossomose. Duas lâminas foram preparadas a partir de cada amostra de fezes, e o valor médio de ovos das quatro

lâminas (medida pelo opg) foi calculado: $(\text{opg L1} + \text{opg L2} + \text{opg L3} + \text{opg L4}) / 4$. Como o método Kato-Katz também permite a identificação de geohelmintos mais comuns (*Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* e ancilostomídeos), as lâminas examinadas para *S. mansoni* também foram examinadas para identificar os portadores dessas infecções com o objetivo de realizar o tratamento dos indivíduos positivos como recomendado pelas diretrizes da OMS (OMS, 2002).

Paralelamente aos exames coproscópicos, os adolescentes foram entrevistados em suas casas para avaliar se sua participação se adequava aos critérios de inclusão/exclusão. Os critérios de inclusão foram: (i) ter idade entre 10 e 19 anos, faixa etária definida como adolescência pela OMS (1995) e que apresenta altas taxas de prevalência e intensidade de infecção por *S. mansoni*; (ii) ter opg ≥ 100 (intensidade de infecção moderada a intensa), possibilitando melhor avaliação do impacto do fármaco na redução da carga parasitária; (iii) estar apto e disposto a participar do estudo; e (iv) fornecer um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Triagem (Anexo 2) assinado. Os critérios de exclusão, avaliados por um médico, foram: gravidez ou lactação, doença severa aguda ou crônica, uso de praziquantel nos últimos 30 dias, hipersensibilidade conhecida associada ao praziquantel, uso recente de outros medicamentos que pudessem afetar os resultados do ensaio, tais como antibióticos e corticosteróides, e qualquer outra condição, julgada pelo médico, que tornasse desaconselhável a participação do sujeito.

4.5. Tratamento e Acompanhamento dos Sujeitos

Somente aqueles adolescentes que atenderam aos critérios de inclusão, apresentaram pelo menos 100 opg no exame de triagem, e concordaram em participar do estudo foram convidados para participar da fase de recrutamento, tratamento e acompanhamento. O intervalo entre a triagem e o tratamento foi menor do que sete dias. Os adolescentes que concordaram em participar desta fase assinaram o TCLE para recrutamento (Anexo 3).

Os sujeitos recrutados foram transportados de suas residências, pela equipe de pesquisa, para o ambulatório do CPqAM/Fiocruz. Ao chegar no ambulatório, cada sujeito foi entrevistado por um médico para avaliação clínica e para adequação

aos critérios de inclusão e exclusão, e registro de peso para o tratamento. Após esta etapa, os sujeitos recrutados foram aleatoriamente divididos em um dos seguintes grupos de tratamento: grupo A (PZQ dose oral única de 40 mg/kg) ou Grupo B (PZQ dose oral única de 60 mg/kg). A randomização foi gerada em blocos de quatro, em uma taxa de 1:1 para cada grupo. O tratamento foi administrado por uma enfermeira pertencente à equipe técnica do referido ambulatório, designada para esta tarefa e que não teve participação em nenhuma outra atividade do estudo.

O TDR forneceu envelopes numerados e selados contendo o regime terapêutico para cada paciente seqüencial e também forneceu os comprimidos de praziquantel 600 mg (Shin Poong Pharmaceutical Co. Ltd., Coréia) com três ranhuras, que podiam ser divididos em quatro segmentos de 150 mg cada. A quantidade do medicamento que foi administrado era ajustada ao peso corporal do paciente pela quebra dos segmentos do comprimido. A Tabela 2, adotada no ensaio clínico multicêntrico, foi utilizada como referência para o número de comprimidos administrados de acordo com o regime de tratamento e o peso corporal do paciente. Após a ingestão dos comprimidos de praziquantel, os sujeitos foram acompanhados por 4 horas pela equipe médica para assegurar que não ocorreria falha terapêutica, em função de vômito até uma hora após o tratamento. Caso um episódio de vômito ocorresse no período de uma hora após o tratamento, o praziquantel era readministrado ao sujeito. Após quatro horas, eles eram transportados de volta para suas casas.

Após o tratamento, foram realizadas três visitas de acompanhamento (21 ± 2 dias, 180 ± 7 dias e 360 ± 14 dias). A cada visita, duas amostras de fezes (duas lâminas por amostra) coletadas em um intervalo de cinco dias foram examinadas pelo método de Kato-Katz. Esse procedimento seguiu o mesmo protocolo realizado na triagem.

Os participantes que, por qualquer motivo, foram excluídos do estudo e tiveram diagnóstico positivo para *S. mansoni*, receberam tratamento padrão para a esquistossomose (MS, 2008) com praziquantel fornecido por Farmanguinhos/Fiocruz. Indivíduos identificados como positivos para outros helmintos (*Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* e ancilostomídeos) foram tratados com 600 mg de mebendazol (100 mg duas vezes ao dia durante três dias) nas visitas de 21 dias e 360 dias. O mebendazol utilizado para o tratamento dos

geohelmintos foi fornecido pelo Laboratório Químico e Farmacêutico da Aeronáutica (LAQFA).

Tabela 2: Número de comprimidos de praziquantel administrados aos sujeitos recrutados sob o regime de 40 mg/kg e 60 mg/kg. Nesta tabela, 13-15 significa 13,1 kg a 15,9 kg de peso corporal. O mesmo se aplica para as outras faixas de peso.

Regime 40 mg/kg		Regime 60 mg/kg	
Peso corporal (kg)	Número de comprimidos	Peso corporal (kg)	Número de comprimidos
13-15	1	10,0	1
16-18	1 ¼	10,1 - 12,5	1 ¼
19 - 22	1 ½	12,6 - 15,0	1 ½
23 - 25	1 ¾	15,1 - 17,5	1 ¾
26 - 29	2	17,6 - 20,0	2
30 - 33	2 ¼	20,1 - 22,5	2 ¼
34 - 37	2 ½	22,6 - 25,0	2 ½
38 - 40	2 ¾	25,1 - 27,5	2 ¾
41 - 44	3	27,6 - 30,0	3
45 - 48	3 ¼	30,1 - 32,5	3 ¼
49 - 52	3 ½	32,6 - 35,0	3 ½
53 - 55	3 ¾	35,1 - 37,5	3 ¾
56 - 59	4	37,6 - 40,0	4
60 - 63	4 ¼	40,1 - 42,5	4 ¼
64 - 66	4 ½	42,6 - 45,0	4 ½
67 - 70	4 ¾	45,1 - 47,5	4 ¾
>70	5	47,6 - 50,0	5
		50,1 - 52,5	5 ¼
		52,6 - 55,0	5 ½
		55,1 - 57,5	5 ¾
		57,6 - 60,0	6
		60,1 - 62,5	6 ¼
		62,6 - 65,0	6 ½
		65,1 - 67,5	6 ¾
		>67,5	7

4.6. Controle de Qualidade das Lâminas Kato-Katz

Para o controle de qualidade da leitura das lâminas Kato-Katz, 10% das lâminas preparadas nas etapas do ensaio clínico foram lidas por um parasitologista experiente para avaliar os resultados observados pelo microscopista. Os microscopistas do SRE do CPqAM/Fiocruz têm realizado estes diagnósticos com 98% de confiabilidade sob condições de rotina. Para o controle de qualidade, 10% das lâminas lidas por cada microscopista em cada etapa do estudo foram selecionadas ao acaso. Os microscopistas mais experientes, designados pelo pesquisador responsável, realizaram uma segunda leitura.

A taxa de discordância máxima aceitável entre lâminas positivas/negativas foi de 5%. Acima de 5% todas as lâminas teriam que ser lidas novamente pelo microscopista experiente. Para a intensidade de infecção, foram utilizadas faixas de intensidade (Tabela 3). A discordância foi definida quando as duas leituras estavam em faixas de intensidade de infecção diferentes. A discordância máxima aceitável foi de 5%. Se as condições para aceitação não fossem alcançadas (>5%), todas as lâminas daquele microscopista tinham que ser lidas uma segunda vez, e o resultado da segunda leitura seria considerado para o estudo. Se as condições para a aceitação foram atendidas, os resultados da primeira leitura foram usados. O sistema de controle de qualidade interno foi realizado diariamente para os exames laboratoriais Kato-Katz. Medidas imediatas para correção foram tomadas quando um problema foi detectado.

Tabela 3: Faixas de intensidade de infecção utilizadas para verificação de discordância entre as leituras das lâminas kato-katz.

Número de ovos de <i>S. mansoni</i> por lâmina	Intensidade de infecção aproximada correspondente (opg)
Negativo	0
1-4	~ 1-100
5-12	~ 100-300
13-25	~ 300-600
26-41	~ 600-1,000
>41	> 1,000

4.7. Processamento e Análise dos Dados Parasitológicos do Ensaio Clínico

Os dados parasitológicos de cada sujeito nas diferentes etapas do estudo foram inseridos em um programa de planilha eletrônica, Excel (Microsoft Office 2007, Microsoft Corporation, Redmond, WA, E.U.A.) e transferidos para o pacote estatístico SYSTAT 11 para posterior análise.

O status da infecção por *S. mansoni* de cada sujeito foi avaliado através da contagem de ovos das lâminas Kato-Katz. Nos inquéritos coproscópicos realizados nas etapas de triagem e de acompanhamento da infecção (21, 180 e 360 dias), o opg de cada sujeito foi determinado como a média do número de ovos das quatro lâminas preparadas, multiplicada por 24. Os sujeitos foram considerados como ovo-negativos se a contagem de ovos nas quatro lâminas foi zero. A proporção de sujeitos ovo-positivos foi apresentada em percentagem (%) do total de examinados. A intensidade de infecção foi dada pela média geométrica (MG) de opg calculada a partir dos valores transformados por $\log_{10}(\text{opg} + 1)$ para que o logaritmo da contagem de ovos zero (resultado negativo) pudesse ser computado (Guisse, 1997).

O impacto do tratamento sobre a prevalência de infecção foi avaliado pela taxa de ovo-negativos (TON), definida como a proporção de indivíduos que se tornaram negativos 21 dias após o tratamento, que é o prazo mais apropriado para avaliação da eficácia do praziquantel contra *S. mansoni*, onde são encontradas as maiores reduções nas médias de opg e, também, as maiores taxas de cura (Scherrer et al. 2009). As TON foram comparadas entre os grupos tratados com 40 mg/kg e 60 mg/kg, utilizando tabelas de contingência (Qui-quadrado ou teste exato de Fisher) e nível de significância de 5%.

A taxa de ovo-positivos (TOP) foi determinada como a proporção de indivíduos que estavam ovo-negativos após o tratamento (21 ou 180 dias) e reverteram para ovo-positivos em um exame posterior (180 ou 360 dias), respectivamente. Para avaliar diferenças estatísticas ao nível de 0,05 (bicaudal) nas TOP entre ambos os grupos de tratamento tanto aos 180 quanto aos 360 dias, também foram utilizadas tabelas de contingência.

A taxa de redução de ovos (TRO) foi determinada para cada sujeito, através da seguinte fórmula: $\text{TRO} = [1 - (\text{opg}_2 / \text{opg}_1)] \times 100$, onde opg_1 e opg_2 são, respectivamente, os ovos por grama de fezes na triagem e os ovos por grama de fezes no inquérito 21 dias pós-tratamento.

O impacto do tratamento sobre a intensidade de infecção foi analisado através da comparação da MG das contagens individuais de opg entre os grupos utilizando-se análise de variância (ANOVA) dos valores logaritmos para identificar diferenças estatísticas entre os grupos na triagem, e aos 21 dias, 180 dias e 360 dias. A ANOVA para medidas repetidas foi utilizada para identificar diferenças estatísticas na MG no que diz respeito à dose, ao tempo e ao efeito da interação entre tempo e dose.

A análise de regressão logística multivariada foi utilizada para avaliar associações entre a positividade dos sujeitos 360 dias após o tratamento (variável dependente), considerada nesta análise como o desfecho primário do estudo, e fatores considerados intervenientes (variáveis independentes) dicotômicas, como sexo (F, M), faixa etária (10-14, 15-19 anos) e classe de intensidade de infecção antes do tratamento (moderada – $100 \leq \text{opg} < 400$, intensa – $\text{opg} > 400$). A dose (PZQ 40 mg/kg, PZQ 60 mg/kg) foi inserida na análise como variável de controle. Foram selecionadas para a análise multivariada aquelas variáveis que se mostraram estatisticamente ($p < 0,25$) associadas com o desfecho na análise bivariada. A partir da análise foram determinadas as Razões de chance (*odds ratio*) com intervalos de confiança de 95% (IC95); intervalos de confiança incluindo a unidade (1) foram interpretados como ausência de risco ou proteção (Hosmer; Lemeshow 2000).

4.8. Inquérito Malacológico

O principal curso d'água de Nova Tiúma é o Rio Capibaribe, que corre no sentido sul no limite oeste da localidade (Figura 2). O rio é usado pela população principalmente para o lazer, tarefas domésticas, pesca, travessia e lavagem de animais. Dois córregos que secam sazonalmente cortam a localidade em direção ao Rio Capibaribe. Um corre no limite sudeste da localidade e é fortemente poluído por resíduos industriais de um matadouro próximo; o outro flui ao longo das ruas retendo água em coleções isoladas e valas, mesmo durante a estação seca. Outros criadouros potenciais para os moluscos hospedeiros intermediários são formados por pequenos remansos, nascentes e pelo fluxo de água de torneiras e latrinas.

As coleções hídricas da área de estudo foram identificadas e potenciais focos de transmissão foram demarcados como estações de coleta para levantamento mensal de exemplares de *B. straminea*, molusco hospedeiro intermediário na localidade. Sete estações de coleta de *B. straminea* foram demarcadas e georreferenciadas, quatro ao longo da margem esquerda do Rio Capibaribe e três em uma área peridomiciliar no SC1. Esta área serve de passagem para que a população local chegue ao rio Capibaribe e constitui uma oportunidade de contato intenso com a água dos criadouros de *B. straminea*, especialmente durante a estação chuvosa.

Os caramujos foram coletados, no período de março de 2007 a setembro de 2008, com o auxílio de conchas de captura e pinças nos criadouros previamente demarcados, sempre por dois coletores munidos dos equipamentos de proteção individual necessários. Este inquérito permitiu a detecção de focos ativos de transmissão e a estimativa das taxas de infecção focal. Os caramujos eram coletados nos criadouros previamente demarcados, devidamente embalados e enviados para o Laboratório de Ecoepidemiologia e Controle da Esquistossomose e Geohelmintoses (LECEG/IOC/Fiocruz). Ali eram mantidos em cristalizadores com água e alface fresca, e individualmente expostos à luz em recipientes com água e examinados uma hora depois. Esses exames eram realizados em intervalos semanais durante um mês, para verificação da eliminação de cercárias (Favre et al. 2002). Ao término desse período, os caramujos que não eliminaram cercárias, eram esmagados entre placas de vidro para verificar a presença de outros estágios larvais de *S. mansoni* (Fernandez et al. 2008).

4.9. Fontes dos Mapas e Coleta de Dados Espaciais

A unidade espacial utilizada no estudo foi o setor censitário. Um mapa digitalizado do município de São Lourenço da Mata foi obtido na Fundação de Desenvolvimento Municipal (FIDEM, 2003) para a criação da base cartográfica de Nova Tiúma. Esta base incluiu quarteirões, ruas, lotes e coleções hídricas. Para a análise também foi utilizado o mapa dos dois setores censitários que compõem a localidade Nova Tiúma, obtido a partir do mapa de setores censitários do município de São Lourenço da Mata (IBGE, 2010).

As coordenadas geográficas da residência dos indivíduos cadastrados no inquérito coproscópico preliminar e dos sujeitos do estudo, bem como das estações de coleta de *B. straminea*, foram capturadas utilizando-se o método de posicionamento instantâneo de um ponto, com auxílio de um receptor GPS (Sistema de Posicionamento Global) (12XL Personal Navigator, GARMIN Corporation, Kansas, E.U.A.) e gravados no Sistema de coordenadas plana, sistema de projeção Universal Transverso de Mercator – UTM (unidades de distância em metros), sistema geodésico SAD 69, zona 25.

Os dados espaciais coletados foram representados na forma de pontos, com distribuição dita pontual (*point patterns*), o que permitiu a análise de eventos precisamente localizados. Esses dados foram armazenados junto aos dados parasitológicos em um banco de dados Excel (Microsoft Office 2007, Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA) e, manipulados em um sistema de consulta com base em SIG, ArcGis 9.3 (ESRI, Redlands, CA, EUA) para ligação dos atributos descritivos às feições gráficas, permitindo a visualização e a atualização dos dados no sistema.

4.10. Análise Espacial

Os dados espaciais coletados foram analisados através da técnica de interpolação exploratória, estimativa kernel. Através do alisamento ou suavização estatística esta técnica gerou uma superfície de densidade para a detecção visual de “áreas quentes” ou *hot spots*, entendidas como uma concentração de eventos que indica de alguma forma a aglomeração em uma distribuição espacial. A distribuição de pontos foi transformada em uma superfície contínua de risco para a ocorrência de esquistossomose na localidade. Esse procedimento permitiu filtrar a variabilidade de um conjunto de dados, sem, no entanto, alterar de forma essencial as suas características locais (Bailey; Gatrell 1995; Barcellos et al. 2006) e, gerou uma superfície contínua a partir de dados pontuais (Cromley; McLafferty 2002).

Dois tipos de estimadores de kernel foram utilizadas para a detecção dos aglomerados: a análise de kernel por intensidade de pontos (ou estimador de kernel simples) e a razão de kernel. Estes estimadores de kernel geraram uma grade regular em que cada célula representava o valor do atributo (intensidade, densidade ou razão). Para a geração dos kernels e mapas temáticos foi utilizado o pacote

estatístico 'R' versão 2.9.1 (Ihaka; Gentleman 1996) com as bibliotecas SPDEP e SPLANCS.

Nos mapas gerados através da análise de kernel, o valor da intensidade em cada ponto representou uma média ponderada de todos os pontos, com os pesos resultando de uma distribuição de probabilidades centrada naquele ponto e referida como o kernel (Figura 4). A função kernel ou função de ponderação utilizada foi do tipo Gaussiana, por ser mais suave e apresentar os dados de forma mais realista. O grau de alisamento foi controlado através da escolha de um parâmetro conhecido como largura da banda (*bandwidth*), escolhida para refletir a escala geográfica da hipótese de interesse.

Como a Análise de kernel não leva em conta a distribuição populacional onde os eventos estão inseridos e a intensidade de eventos pode variar com a densidade populacional (Bailey; Gatrell 1995), utilizou-se, em alguns casos, a razão de kernel para avaliar a distribuição espacial dos eventos, considerando também a distribuição da população. Essa foi uma maneira gráfica de se obter uma estimativa espacializada de incidência em que a razão entre as duas funções era a intensidade do risco e o mapa produzido a partir dessa razão era um mapa de risco relativo (Barcellos et al. 2006). As estimativas da razão de kernel foram obtidas pela divisão da densidade estimada por kernel para os eventos pela densidade estimada por kernel para a população.

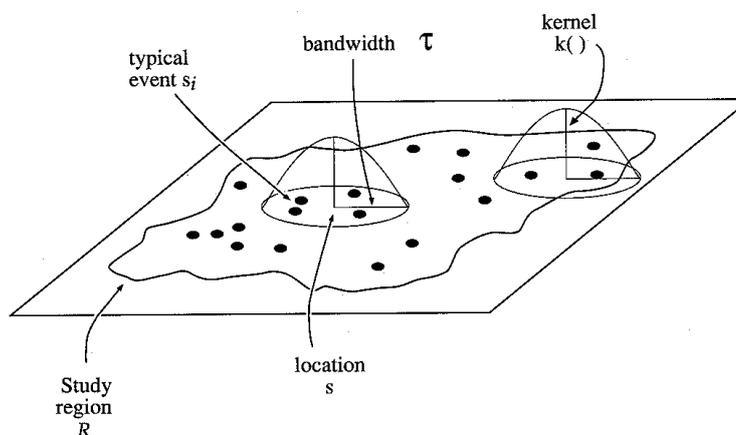


Figura 4: Esquema básico da estimativa kernel, estimador de intensidade de distribuição de pontos em uma superfície, segundo Bailey e Gatrell (1995).

A estimativa para a intensidade dos pontos na posição s foi dada por:

$$\hat{\lambda}_{\tau}(s) = \sum_{i=1}^n \frac{1}{\tau^2} \cdot k\left(\frac{(s - s_i)}{\tau}\right)$$

Onde: $k()$ é a função de ponderação (*kernel*); τ é a largura da banda (*bandwidth*) ou fator de alisamento; n é o número total de pontos; s é o centro da área (*location*); s_i é o local do ponto (*typical event*) e, $\lambda(s)$ é o valor estimado de intensidade.

4.11. Geração de Mapas Temáticos a Partir da Análise Espacial

4.11.1. Inquérito Coproscópico preliminar

A análise espacial dos indivíduos trabalhados no inquérito coproscópico preliminar foi realizada através da análise de intensidade de kernel utilizando os pontos referentes à população total de 10-19 anos cadastrada e, os pontos segundo o status de infecção: negativos ($opg = 0$), positivos com intensidade de infecção leve ($opg < 100$) e positivos com intensidade de infecção moderada a intensa ($opg \geq 100$). Uma largura de banda de 75 metros foi utilizada para a geração dos kernels e o padrão de cores e escalas de intensidade foram mantidas iguais nestas figuras. As escalas utilizadas foram seqüenciais, do branco (menor intensidade de kernel) para o vermelho (maior intensidade de kernel). Esta análise permitiu a detecção da existência de aglomerados e também de sua localização na área de estudo no que se refere à população total de 10-19 anos cadastrada e ao status de infecção dos indivíduos.

A razão de kernel foi utilizada para geração da superfície de intensidade de casos e não-casos utilizando os pontos dos indivíduos positivos e negativos em relação à população total examinada no inquérito preliminar. Uma largura de banda de 60 metros foi utilizada para os kernels de positivos e negativos enquanto uma largura de banda de 100 metros foi utilizada para o kernel da população. As escalas utilizadas foram seqüenciais, do branco (menor razão de kernel) para o vermelho (maior razão de kernel). A partir desta razão foi obtida uma estimativa espacializada

da taxa de incidência de casos e não-casos na população examinada, bem como a sua localização.

A razão de kernel também foi utilizada para geração da superfície de intensidade de casos em relação aos não-casos utilizando os dados dos sujeitos positivos em relação aos indivíduos negativos, com uma largura de banda de 60 metros para ambos os kernels. Esta razão no espaço permitiu verificar a relação entre indivíduos positivos e negativos ao longo da localidade. O valor da razão igual a um significou que a intensidade de casos positivos era igual ao de negativos naquela região do espaço; quando a razão foi menor do que um, a intensidade de casos negativos era maior do que a de positivos; e, quando a razão foi maior do que um, a intensidade de casos positivos era maior do que a de negativos. Para a visualização destas razões no espaço, utilizou-se uma escala de valores divergentes, onde o valor da razão igual a um foi apresentado em branco, o valor da razão menor do que um foi apresentado em azul e o valor da razão maior do que um foi apresentado em vermelho.

4.11.2. Ensaio Clínico

Para a identificação de mudanças na distribuição espacial dos casos de infecção nos dois grupos, A e B, antes e depois do tratamento, foi realizada a análise de kernel de intensidade dos sujeitos ovo-positivos no início do estudo (D0), 21 dias, 180 dias e 360 dias após o tratamento com PZQ 40 mg/kg (A) ou PZQ 60 mg/kg (B). Uma largura de banda de 75 metros foi utilizada para os kernels de casos de infecção. O padrão de cores e as escalas de intensidade foram mantidas iguais nestas figuras, permitindo sua comparação ao longo das etapas do estudo. As escalas utilizadas foram seqüenciais, do branco (menor intensidade de kernel) para o vermelho (maior intensidade de kernel).

4.12. Aspectos Éticos

Essa pesquisa seguiu as Orientações e os Regulamentos para a Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Resolução 196/1996 do Conselho Nacional de Saúde) e está em conformidade com os princípios da Declaração de Helsinque 1975, revisto em 1983. Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de

Pesquisa Aggeu Magalhães (CEP / CPqAM / Fiocruz), CAEE: 0736.0.095.000-05 (Anexo 4) e pela Comissão da Secretaria de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da OMS (SCRIHS) em 18/02/2004 (Anexo 5). As atividades de coleta, transporte e manutenção dos caramujos hospedeiros intermediários da esquistossomose receberam licença (nº 11.297-1) do Instituto Brasileiro de Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis - IBAMA (Anexo 6).

4.13. Financiamento

Esta pesquisa recebeu apoio financeiro da UNICEF / PNUD / Banco Mundial / OMS Programa Especial para Pesquisa e Treinamento em Doenças Tropicais (TDR # A20764).

4.14. Publicação dos Resultados

Parte dos resultados apresentados nessa dissertação já foram aceitos para publicação 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”). A versão final do manuscrito encontra-se no Anexo 7.

5. RESULTADOS

5.1. Dados Parasitológicos e Análise Espacial do Inquérito Preliminar

Do total de 629 residentes de 10-19 anos registrados no SIAB, o inquérito coproscópico preliminar cadastrou 550 (87,4%), dos quais 454 (82,5%) foram examinados. Destes últimos, 204 (44,9%) apresentaram ovos de *S. mansoni* nas fezes. Entre os positivos, 68 (33,3%) apresentaram infecção leve e 136 (66,6%) apresentaram infecção moderada a intensa.

Com relação à distribuição dos indivíduos na localidade, o inquérito abrangeu 34 dos 54 quarteirões que compõem Nova Tiúma, 22 deles no setor censitário 1 (SC1) e 12 no setor censitário 2 (SC2) (Figuras 2 e 8). Dos 550 indivíduos cadastrados, 422 (76,7%) residiam no SC1. Dos adolescentes ovo-positivos, 175 (85,8%) viviam no SC1 e os 29 restantes (14,2%), no SC2.

A análise de kernel dos dados da população de 10-19 anos cadastrada no inquérito preliminar evidenciou maior intensidade de indivíduos no SC1 (Figura 5A).

A análise de kernel de intensidade dos dados por status de infecção mostrou diferenças: (a) na intensidade e localização dos aglomerados de infecções leves (Figura 5C) em comparação à das infecções moderadas a intensas (Figura 5D) e, (b) na distribuição dos indivíduos com infecções leves e moderadas a intensas (Figura 5C e 5D) em relação aos indivíduos negativos (Figura 5B). Essa análise permitiu visualizar que tanto a maior intensidade de indivíduos negativos, como a maior concentração de indivíduos positivos com cargas parasitárias altas ocorreram no SC1.

A Figura 6 mostra a razão de kernel dos indivíduos positivos (casos) e negativos (não-casos) em relação à população total examinada no inquérito preliminar, enquanto a Figura 7 mostra a razão de kernel dos indivíduos positivos em relação aos indivíduos negativos. A partir das duas figuras, observa-se que a maior intensidade de casos está concentrada no SC1, enquanto a maior intensidade de não-casos está concentrada no SC2, sendo a distribuição dos aglomerados de casos e não-casos bem diferenciados. Pode-se dizer pela Figura 7, que a intensidade dos casos à noroeste do SC1 chegou a ser aproximadamente quatro vezes maior do que a intensidade de não-casos, representada na escala da figura.

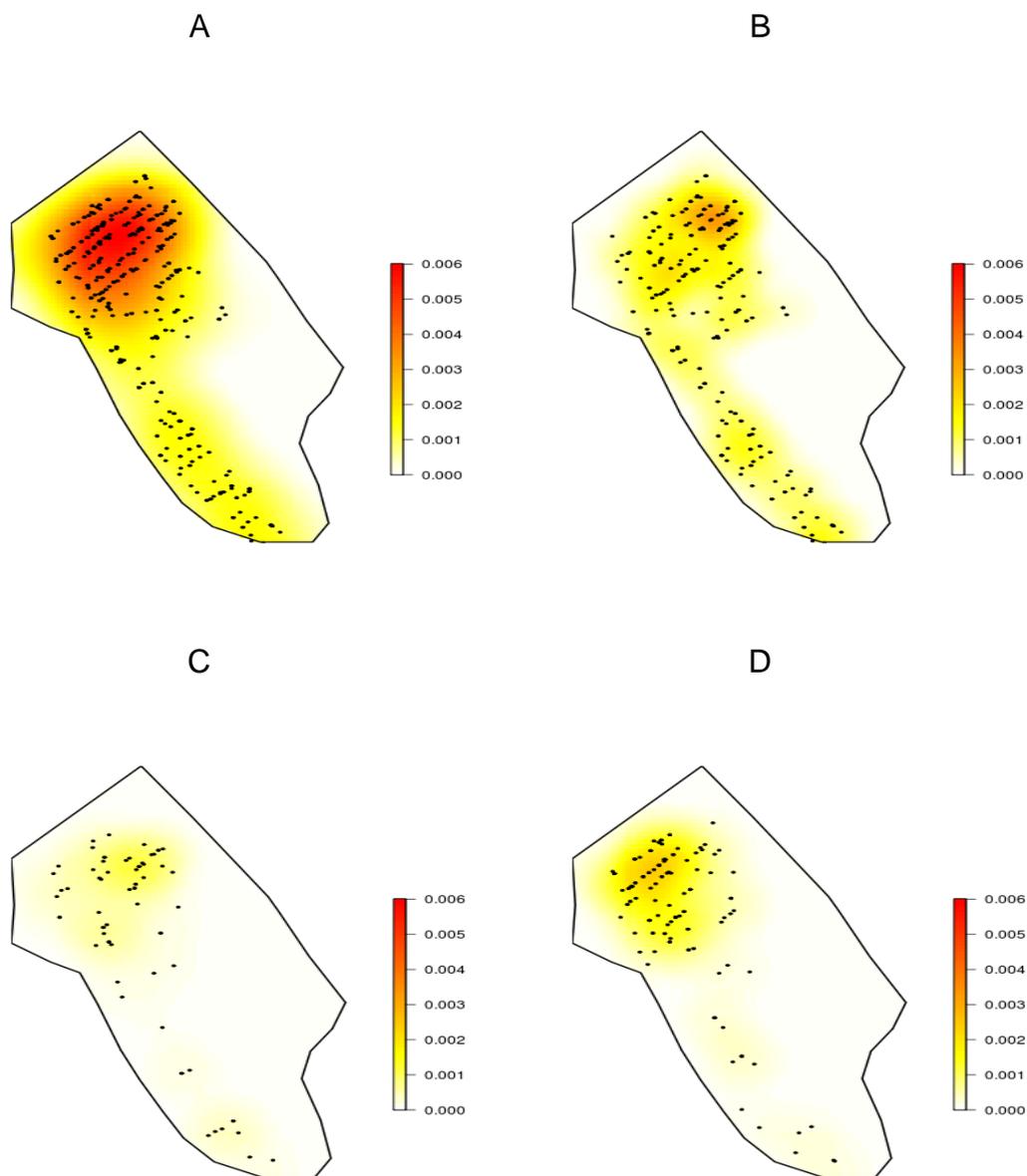


Figura 5: Análise de kernel do total dos indivíduos de 10-19 anos examinados no inquérito preliminar da localidade Nova Tiúma (A) e, por status de infecção: (B) negativos ($opg = 0$), (C) positivos com intensidade de infecção leve ($0 < opg \leq 99$) e (D) positivos com intensidade de infecção moderada a intensa ($opg \geq 100$). As barras verticais à direita representam escalas da intensidade de kernel.

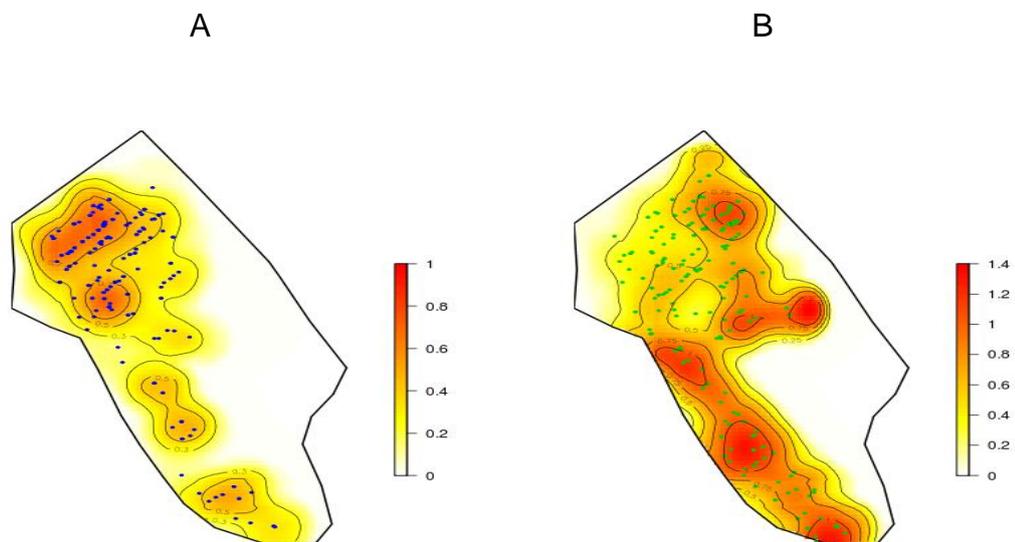


Figura 6: Razão de kernel dos indivíduos de 10-19 anos positivos (A) e negativos (B) em relação ao total de examinados. Os pontos azuis representam os casos em A e os verdes representam os não-casos em B. As linhas em preto representam curvas de nível, delimitando as regiões de valores iguais da razão de kernel. As barras verticais à direita representam escalas da razão de kernel.

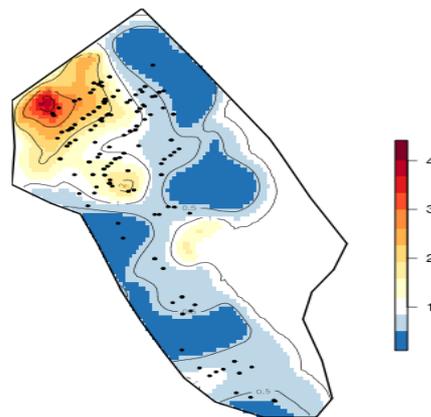


Figura 7: Razão de kernel dos indivíduos de 10-19 anos positivos em relação aos indivíduos negativos. Os pontos pretos representam os casos de infecção. As linhas em preto representam curvas de nível, delimitando as regiões de valores iguais da razão de kernel. As barras verticais à direita representam escalas da razão de kernel.

5.2. Ensaio Clínico

A partir do inquérito coproscópico preliminar, 183 indivíduos de 10-19 anos passaram pela fase de triagem. Destes, 138 com opg \geq 100 (71 do sexo feminino e 67 do sexo masculino) foram recrutados para o ensaio clínico, sendo 69 designados aleatoriamente para cada grupo de tratamento. No entanto, 14 sujeitos do estudo (3 do sexo feminino e 11 do sexo masculino) foram perdidos ao longo do acompanhamento, e um foi excluído da análise porque as coordenadas geográficas do seu endereço residencial não foram registradas. Desta forma, 123 sujeitos foram considerados na análise do ensaio, 64 no grupo de tratamento de 40 mg/kg (grupo A) e 59 no grupo de tratamento de 60 mg/kg (grupo B). A Figura 8 mostra a distribuição espacial dos sujeitos do ensaio clínico e a Tabela 4 mostra os dados parasitológicos antes e depois do tratamento.

Na fase inicial do ensaio (triagem), não houve diferença significativa na MG de opg entre os sujeitos designados para os grupos A e B (A = 322,849 opg, B = 348,337 opg, $p = 0,594$). Aos 21 dias após o tratamento todos os sujeitos tornaram-se negativos para a infecção por *S. mansoni*, ou seja, nenhum apresentou ovos nas fezes. Como resultado, as TON e as TRO foram 100%, independentemente da dose. No entanto, a proporção de positivos entre os tratados com 40 mg/kg foi significativamente maior do que entre os tratados com 60 mg/kg, tanto aos 180 dias (A = 26,6%, B = 8,5%, $p = 0,009$) quanto aos 360 dias (A = 40,6%, B = 20,3%, $p = 0,015$) (Tabela 4).

Dos 123 sujeitos negativos aos 21 dias, 46 reverteram para ovo-positivos em um exame posterior, seja aos 180 ou 360 dias, 32 no grupo A e 14 no grupo B. Assim, a TOP foi significativamente maior ($p = 0,003$) no regime de 40 mg/kg do que no de 60 mg/kg. Além disso, 22 dos 46 casos de reversão foram detectados 180 dias após o tratamento, 17 no grupo A e cinco no grupo B, enquanto os 24 restantes foram detectados somente aos 360 dias, 15 no grupo A e nove no grupo B (Tabela 5). A reversão para o status de ovo-positivos aos 180 dias pós-tratamento pode ter sido causada por recrudescência ou re-infecção, ao passo que, a reversão aos 360 dias pode ser atribuída à re-infecção.

A MG de opg pós-tratamento foi significativamente maior no grupo A (40 mg/kg) do que no grupo B (60 mg/kg) tanto aos 180 (A = 2,137 opg, B = 1,258 opg) quanto aos 360 dias após o tratamento (A = 3,908 opg, B = 2,404 opg). A ANOVA

de medidas repetidas detectou diferenças significativas, tanto na dose ($p= 0,026$) (Figura 9), quanto no tempo ($p< 0,001$). Porém, não houve efeito de interação significativa entre a avaliação de tempo e dose ($p= 0,892$).

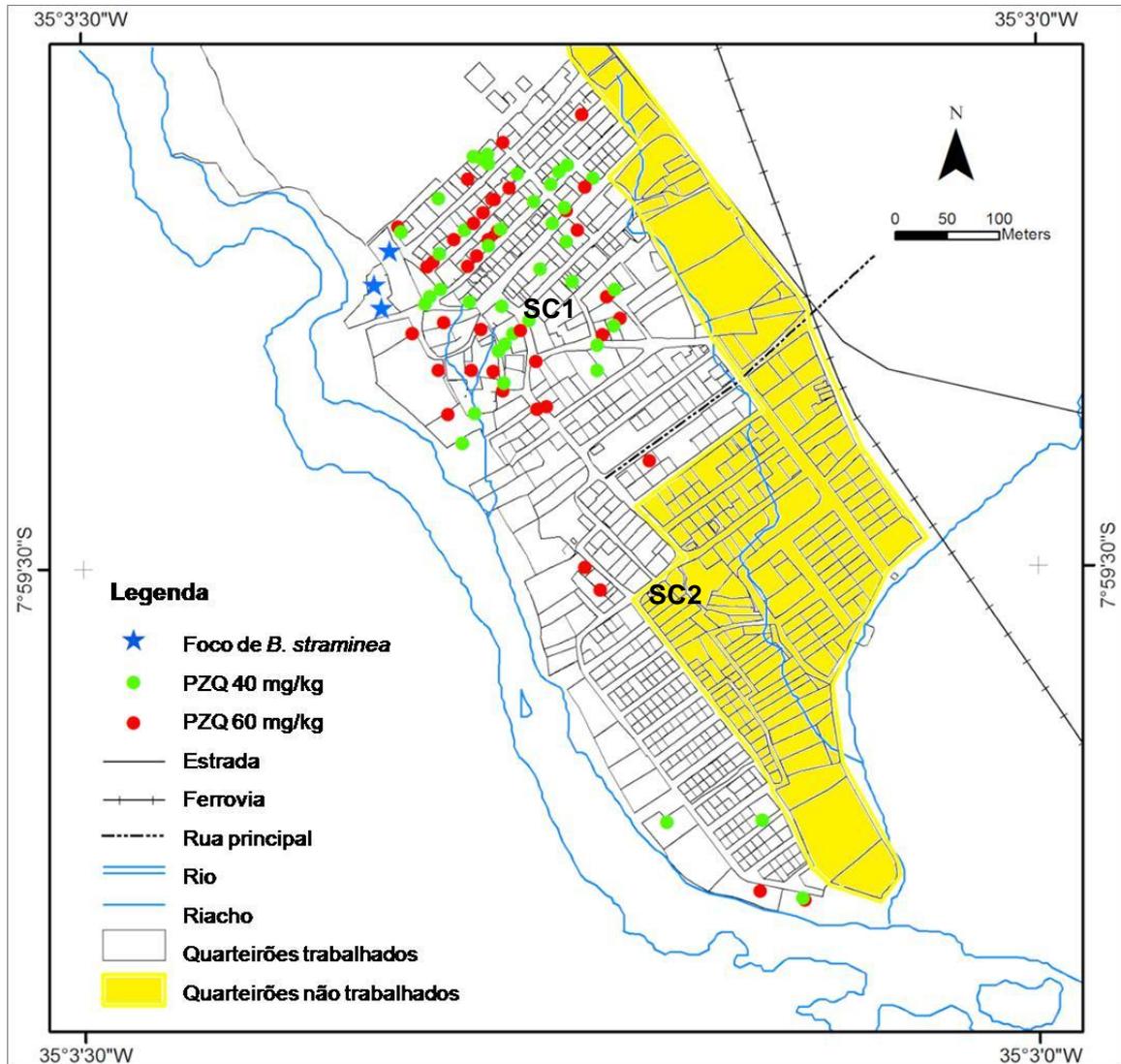


Figura 8: Mapa esquemático de Nova Tiúma mostrando a distribuição espacial dos pacientes tratados com dose única de Praziquantel (PZQ) 40 mg/kg (círculos verdes) ou 60 mg/kg (círculos vermelhos). Os focos de *Biomphalaria straminea* estão indicados por estrelas azuis.

Quanto à análise de regressão logística bivariada, as estimativas de OR para cada variável foram: faixa etária: 10-14 anos (OR= 1,931; IC: 0,887-4,204; p=0,097); sexo: feminino (OR= 0,394; IC: 0,180-0,863; p=0,020); intensidade de infecção: moderada (OR= 1,073; IC: 0,492-2,343; p=0,859) e dose: PZQ 40 mg/kg (OR= 2,680; IC:1,196-6,004; p=0,017). Com base nesses resultados foram introduzidas no modelo multivariado as variáveis faixa etária e sexo, controladas pela dose.

A análise de regressão logística multivariada mostrou que, quando consideramos todas as variáveis selecionadas (faixa, sexo e dose) a chance de um indivíduo estar positivo para *S. mansoni* 360 dias após o tratamento com praziquantel não foi significativamente diferente entre as faixas de 10-14 anos e 15-19 anos (OR= 2,008; IC: 0,877-4,600; p=0,099); foi significativamente menor para indivíduos do sexo feminino do que para indivíduos do sexo masculino (OR= 0,341; IC: 0,148-0,789; p=0,012); 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= 3,328; IC: 1,401-7,904; p=0,006).

Tabela 4: Número (N°) e Percentagem (%) de pacientes ovo-positivos para *Schistosoma mansoni* e MG (média geométrica do número de ovos por grama de fezes usando a transformação $\log_{10}(\text{opg} + 1)$) antes (triagem) e aos 21, 180 e 360 dias após o tratamento com 40 mg/kg (grupo A) ou 60 mg/kg (grupo B) de praziquantel.

Avaliações	Status da infecção	Grupo A	Grupo B	Total
		n = 64	n = 59	n = 123
Triagem	N° de ovo-positivos	64	59	123
	% de ovo-positivos	100,0	100,0	100,0
	MG	322,849	348,337	334,965
21 dias	N° de ovo-positivos	0	0	0
	% de ovo-positivos	0,0	0,0	0,0
	MG	0,0	0,0	0,0
180 dias	N° de ovo-positivos	17	5	22
	% de ovo-positivos	26,6	8,5	17,9
	MG	2,137	1,258	1,659
360 dias	N° de ovo-positivos	26	12	38
	% de ovo-positivos	40,6	20,3	30,9
	MG	3,908	2,404	3,097

n: número de pacientes acompanhados até 360 dias.

Tabela 5: Número (N°) de sujeitos negativos aos 21 dias que reverteram ao status de ovo-positivos aos 180 ou 360 dias após o tratamento com 40 mg/kg (grupo A) ou 60 mg/kg (grupo B) de praziquantel e, taxa de ovo-positivos (TOP) (%).

Avaliações	Status da infecção	Grupo A	Grupo B	Total
		n = 64	n = 59	n = 123
21 dias	N° de ovo-positivos	0	0	0
	TOP	0,0	0,0	0,0
180 dias	N° de ovo-positivos	17	5	22
	TOP	26,6	8,5	17,9
360 dias	N° de ovo-positivos	15	9	24
	TOP	23,4	15,2	19,5
Total	N° de ovo-positivos	32	14	46
	TOP	50,0	23,7	37,4

n: número de pacientes acompanhados até 360 dias.

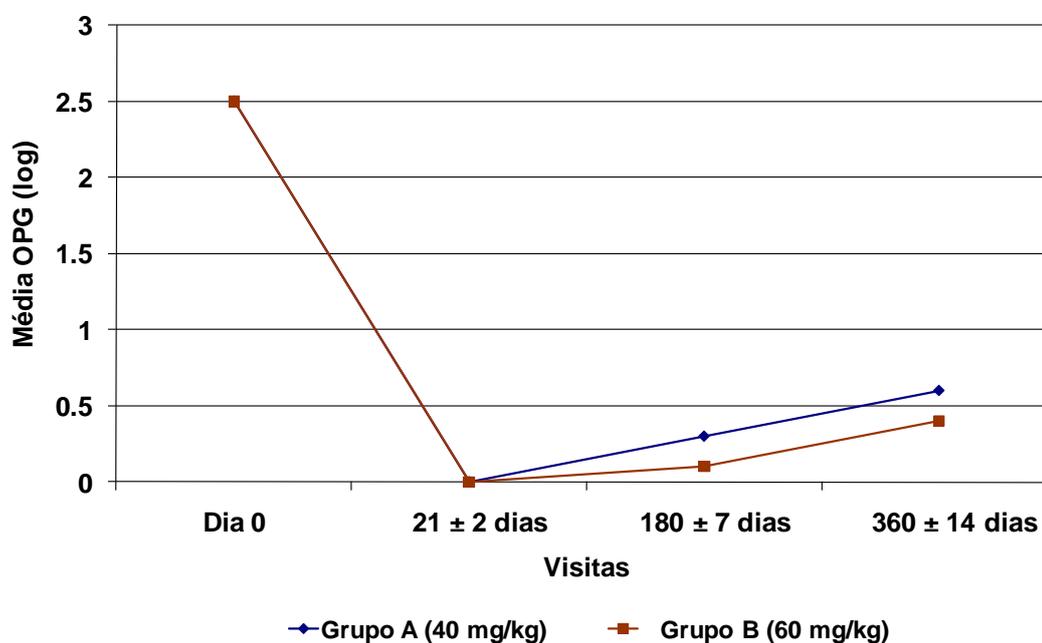


Figura 9: Média logarítmica das contagens individuais de ovos por grama de fezes (usando a transformação $\log_{10}(\text{opg} + 1)$) antes (Dia 0) e nas visitas de 21, 180 e 360 dias após o tratamento com 40 mg/kg (grupo A) ou 60 mg/kg (grupo B) de praziquantel.

5.3. Inquérito Malacológico

No período de levantamento malacológico das coleções hídricas, não foram encontrados caramujos nas estações ao longo do rio Capibaribe. No entanto, um total de 4.919 caramujos foi coletado nas três estações de coleta peridomiciliares, sendo que todas apresentaram caramujos infectados com *S. mansoni* pelo menos uma vez entre os 180 e 360 dias das etapas de acompanhamento dos sujeitos do ensaio clínico (Figura 10). No total, 15 exemplares foram detectados com infecção natural, 8 eliminando cercárias e 7 apresentando estágios larvais (esporocistos) após esmagamento. Desta forma, as três estações peridomiciliares foram detectadas como focos de transmissão da esquistossomose (Figura 8 e 10). As taxas de infecção natural mensais de *B. straminea* variaram de 0 a 2,2%. Tanto o número de moluscos coletados quanto a infecção natural do hospedeiro intermediário foram mais elevados nos meses da estação chuvosa (março-agosto) do que nos da estação seca (Figura 11).

A



B



C



D



E



F



Figura 10: Fotos da demarcação e georreferenciamento das estações de coleta (A); de uma das estações de coleta demarcadas no rio Capibaribe (B); e dos três focos de transmissão (C, D-E, F) identificados na localidade Nova Tiúma.

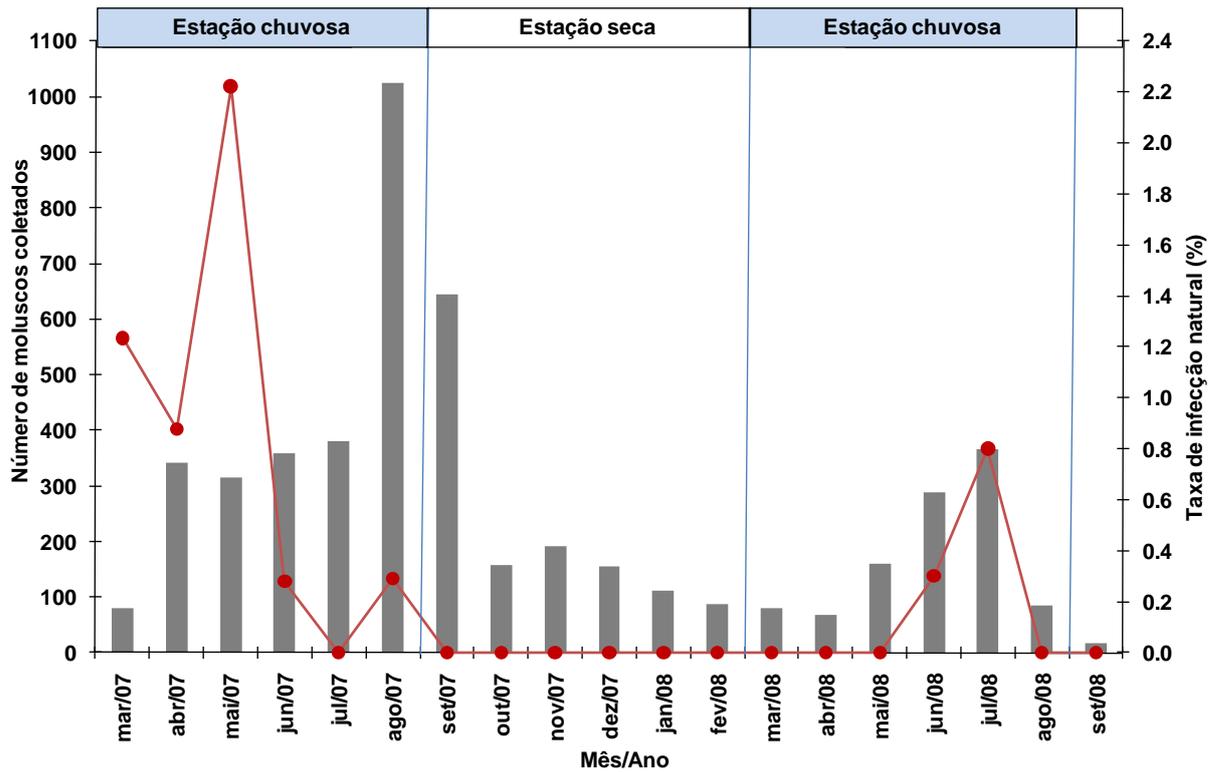


Figura 11: Número de exemplares de *B. straminea* coletados (barras verticais cinza) e taxa de infecção natural (linhas vermelhas) mensais durante o levantamento malacológico das coleções hídricas. As estações, seca e chuvosa, estão representadas nos retângulos superiores, brancos e azuis, respectivamente.

5.4. Análise Espacial dos dados do Ensaio Clínico

A base cartográfica de Nova Tiúma, incluindo as habitações, ruas e focos de transmissão identificados, é apresentada na Figura 8. Todos os 123 sujeitos tiveram as coordenadas geográficas de sua residência registradas em um total de 79 moradias, albergando cada uma delas de um a quatro sujeitos. Do total de residências, 69 estavam no SC1 e 10 no SC2. Os 64 sujeitos tratados com PZQ 40 mg/kg ocupavam 52 residências, 47 no SC1 e cinco no SC2, enquanto que os 59 indivíduos do grupo de tratamento de 60 mg/kg ocupam 50 residências, 45 no SC1 e cinco delas no SC2 (Figura 8). Vale destacar que houve casos de sujeitos tratados com 40 mg/kg e 60 mg/kg residindo na mesma casa.

A Figura 12 mostra as estimativas da intensidade de kernel dos sujeitos ovo-positivos do ensaio antes (D0) e, 21 dias, 180 dias e 360 dias após o tratamento com PZQ 40 mg/kg ou PZQ 60 mg/kg. Esta figura foi construída a partir dos dados da Tabela 4. Antes do tratamento (D0), a maior intensidade de casos estava concentrada no SC1 em ambos os grupos, já que a maioria dos sujeitos recrutados vivia nessa área. A comparação visual da distribuição espacial entre os grupos A e B mostra que os aglomerados dos casos foram visualmente semelhantes no que diz respeito à intensidade e extensão dos aglomerados. A análise da distribuição espacial 21 dias após o tratamento não mostrou nenhum padrão de aglomeração já que todos os pacientes estavam ovo-negativos. A comparação da distribuição espacial dos pacientes que reverteram para a condição de ovo-positivos aos 180 dias mostrou que o grupo de 40 mg/kg apresentou maior intensidade e extensão do aglomerado de casos de infecção do que o de 60 mg/kg. Um padrão similar também foi observado aos 360 dias. Além disso, no grupo de 40 mg/kg a distribuição espacial dos sujeitos ovo-positivos aos 360 dias sugere uma tendência a retornar ao padrão de distribuição do dia 0. Esta tendência foi menos evidente no grupo B (60 mg/kg), já que a intensidade dos aglomerados está menor aos 360 dias quando comparado à do dia 0.

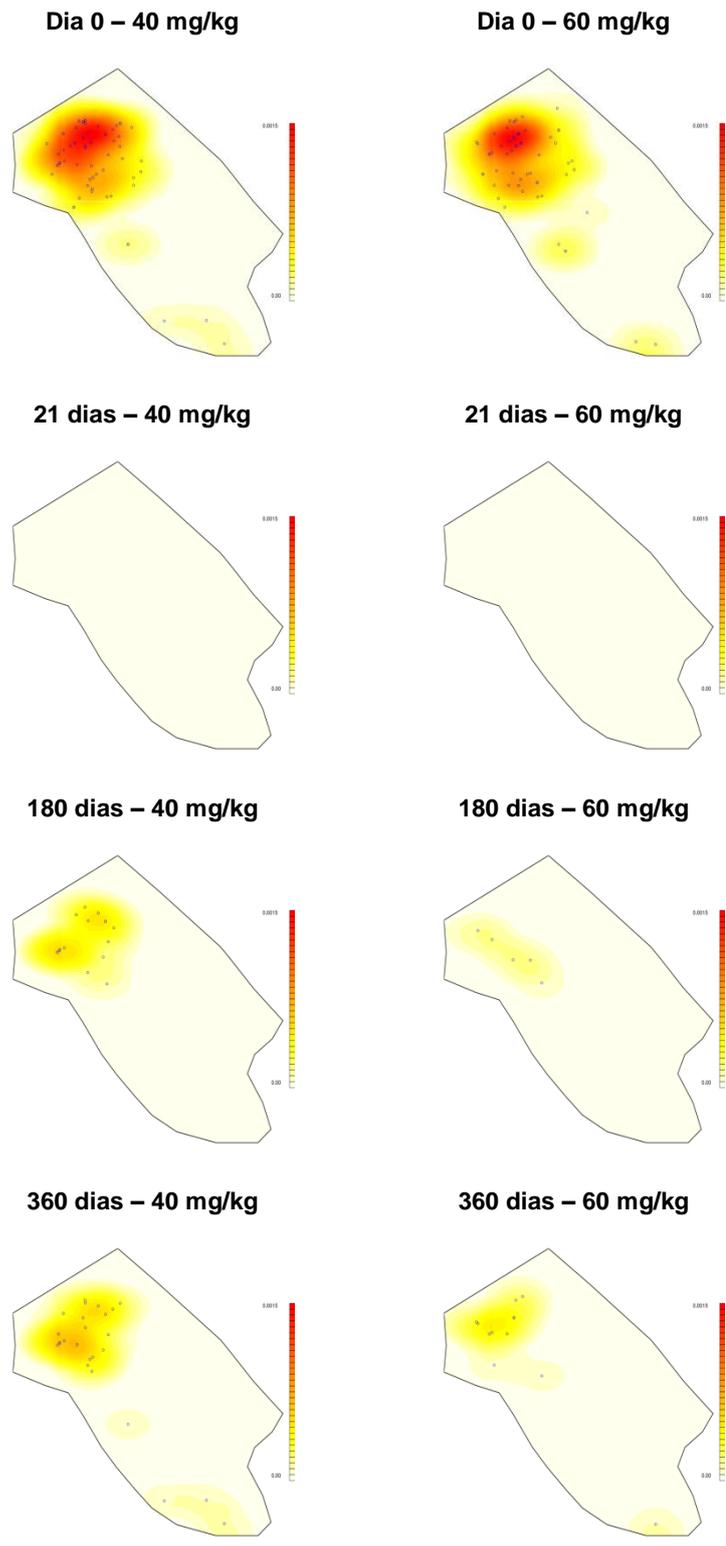


Figura 12: Estimativas da intensidade de kernel dos sujeitos ovo-positivos no início do estudo (D0), e 21 dias, 180 dias e 360 dias após o tratamento com PZQ 40 mg/kg ou PZQ 60 mg/kg. As barras verticais à direita representam escalas da intensidade de kernel.

6. DISCUSSÃO

6.1. Resultados do Ensaio Clínico

Os resultados parasitológicos do ensaio clínico na localidade Nova Tiúma, apresentados na Tabela 4, indicam que tanto a terapia com dose única de praziquantel 40 mg/kg quanto com 60 mg/kg tiveram um impacto alto e comparável na infecção 21 dias após o tratamento. Porém, os sujeitos que receberam a dose maior (60 mg/kg) foram capazes de manter níveis significativamente mais baixos tanto de prevalência quanto de intensidade de infecção, por até um ano após o tratamento, quando comparados aos que receberam a dose padrão (40 mg/kg). Resultados semelhantes foram observados nas Filipinas, onde o 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 e comparável (95% e 98%, respectivamente) aos 21 dias e que aos 360 dias, a proporção de casos revertidos para positivo foi significativamente maior no grupo de 40 mg/kg do que no de 60 mg/kg (62,5% e 48,5%, respectivamente). No entanto, os eventos adversos observados foram significativamente maiores na dose de 60 mg/kg no dia do tratamento (Belizario et al. 2008), embora tenham sido considerados leves e transitórios. Esses autores recomendam a manutenção da dosagem de 40mg/kg como padrão para o controle da esquistossomose naquele país, não só devido ao custo-benefício, mas também porque consideraram a maior ocorrência de eventos adversos entre os sujeitos tratados com a dose 60 mg/kg uma desvantagem para o seu emprego nas campanhas de controle realizadas a nível da comunidade.

Levando em consideração que a ausência de ovos aos seis ou mais meses após o tratamento constitui um critério confiável para a cura parasitológica (Ferrari et al. 2003), a proporção significativamente maior de ovo-negativos encontrados em sujeitos do grupo de 60 mg/kg até 360 dias depois do tratamento neste estudo, sugere que a dose mais alta de PZQ apresenta um efeito terapêutico maior e mais duradouro. Como salientado por Cunha e Pedrosa (1986), o fármaco pode suprimir temporariamente a oviposição por fêmeas, já que os vermes migram das veias mesentéricas para o fígado. Neste caso, se os vermes não forem mortos, eles podem retornar às veias mesentéricas e retomar a postura de ovos em até três meses após o tratamento com praziquantel. Se isto não ocorrer, os sujeitos que

posteriormente reverterem à condição de ovo-positivos poderão ser considerados como casos de re-infecção e não de recrudescência. No presente trabalho, os dados apresentados na Tabela 5 sugerem que, 24 dos 46 casos revertidos podem ter sido re-infecções, uma vez que foram detectados apenas aos 360 dias após o tratamento. No entanto, não se pode assegurar que os 22 casos revertidos que foram detectados aos 180 dias são re-infecções ou recrudescências, já que todos os pacientes permaneceram sob risco de infecção durante o período de acompanhamento. Assim, trabalhos futuros são necessários para que se faça a distinção entre re-infecção e recrudescência em tais condições.

Os resultados aqui obtidos fornecem prova de princípio à utilização da dose única de PZQ mais elevada (60 mg/kg) para o tratamento da esquistossomose mansônica em áreas endêmicas do Nordeste do Brasil. Em primeiro lugar, a taxa de ovo-negativos 21 dias após o tratamento foi 100%. Em segundo lugar, seu impacto foi mais duradouro sobre a infecção, já que (i) a TOP foi significativamente menor entre os tratados nesse regime do que entre aqueles que receberam 40 mg/kg, e (ii) a média geométrica de opg aos 180 e 360 dias foi significativamente maior entre os sujeitos tratados com 40 mg/kg. Além disso, ao contrário do que foi observado nas Filipinas (Belizario et al. 2008), não houve diferença significativa entre as duas dosagens no que se refere à ocorrência de eventos adversos observados até 4 horas da ingestão do praziquantel (dados a serem publicados em breve).

Os resultados discutidos acima, aliados ao fato de na análise de regressão logística multivariada a chance de um indivíduo estar positivo para *S. mansoni* 360 dias após o tratamento com praziquantel não ter sido significativamente diferente entre as faixas de 10-14 e 15-19 anos, permitem recomendar que a administração de 60 mg/kg do PZQ, atualmente restrita à faixa de 2 a 15 anos passe a incluir também os adolescentes de 16-19 anos. Com a ampliação da faixa etária alvo, recomenda-se a adequação da tabela de número de comprimidos por peso corporal (kg) utilizada pelo MS (MS, 2008) com a inserção de faixas de peso maiores, como apresentado na Tabela 6.

Tabela 6: Número de comprimidos sugerido para tratamento da esquistossomose com dose única de praziquantel 60 mg/kg de peso ampliando essa dosagem para a faixa de 16 a 19 anos (Ver Tabela 1B).

Tratamento para crianças até 15 anos e adolescentes de 16 a 19 anos (60 mg/kg) comprimido, 600 mg

Peso Corporal (kg)	Dosagem (n° de comprimidos)
13 -16	1,5
17 - 20	2,0
21 - 25	2,5
26 - 30	3,0
31 - 35	3,5
36 - 40	4,0
41 - 45	4,5
46 - 50	5,0
51 - 55	5,5
56 - 60	6,0
61 - 65	6,5
66 - 70	7,0

Quanto à continuidade da recomendação do uso do praziquantel em campanhas de controle da esquistossomose, até o momento, não há razões para que este não continue sendo o fármaco de escolha para o tratamento da esquistossomose humana. No entanto, apesar dos resultados satisfatórios encontrados neste e em outros estudos em relação à eficácia e segurança do praziquantel (Katz et al. 1979; King et al. 1989; Abu-Elyazeed et al. 1997; Belizario et al. 2008), deve-se ter em mente a necessidade de se buscar novos fármacos, já que o praziquantel apresenta algumas limitações, como o fato de não agir sobre as formas imaturas do parasita e, provocar eventos adversos que aumentam com o aumento da dose administrada (Cioli; Pica-Mattoccia 2003; Doenhoff et al. 2008). Neste contexto, alguns estudos mostram que a terapia conjugada do praziquantel com outros fármacos poderia ser uma importante estratégia para o aumento da eficácia da quimioterapia (Geary et al. 2010). Estudos sobre a farmacocinética e sobre os mecanismos de ação do praziquantel também se mostram necessários para a otimização de estratégias de dosagem e para a descoberta de novos alvos e

possíveis mecanismos de resistência ao fármaco. Além disso, a falta de evidências até o momento sobre linhagens do parasita naturalmente resistentes ao praziquantel, que pode ser explicada pela hipótese de que os alelos para resistência no verme adulto sofrem um déficit adaptativo que impede sua permanência estável na população (Geary et al. 2010), não descarta a necessidade de estudos de investigação de cepas do parasito resistentes (populações que apresentam baixa taxa de cura quando submetidas ao fármaco) ou tolerantes (populações que não respondem ao fármaco). Diante desta possibilidade, faz-se necessária a busca por fármacos esquistossomicidas alternativos, que, no futuro, poderiam ser utilizados no tratamento de indivíduos infectados com cepa do parasita resistente ou tolerante ao praziquantel.

A partir deste ensaio, apesar da população alvo ter sido os sujeitos de 10-19 anos da localidade Nova Tiúma, e levando em consideração que as crianças e os adultos da localidade não foram examinados e nem tratados, fica evidente que o tratamento quimioterápico isolado não foi capaz de interromper a transmissão devido à ocorrência de re-infecção. Considerando que os casos não tratados também contribuem para manter a transmissão nessas áreas de alto risco, medidas preventivas, tais como a educação sanitária, o saneamento ambiental, o abastecimento de água potável e o controle malacológico, quando cabível, deveriam ser combinados à quimioterapia para que se consiga um impacto mais duradouro no controle da endemia (King, 2009).

6.2. Distribuição Espacial

6.2.1. Inquérito coproscópico preliminar

A partir dos resultados da análise espacial dos dados coletados no inquérito coproscópico preliminar, observa-se através da análise de kernel (Figura 5) que tanto a população de 10-19 anos examinada quanto os indivíduos negativos e os indivíduos positivos com intensidade de infecção leve e moderada a intensa estão aglomerados no SC1 da localidade. Esta aglomeração também é observada na quantidade de moradias, maior nesta área da localidade. Essa concentração populacional parece ser resultado de questões de ordem habitacional referentes ao

espaço, ao relevo da localidade, à facilidade de acesso para construção e facilidade aos acessos de entrada e saída da localidade, não estando associada a nenhuma questão socioeconômica, como condições de renda ou condições de saneamento, já que, segundo dados do censo de 2000 (IBGE, 2010), os dois setores censitários que compõe Nova Tiúma (SC1 e SC2) são homogêneos nesse sentido. No entanto, a partir das análises feitas através das razões de kernel (Figuras 6 e 7), em que foi considerada a distribuição da população examinada e a relação entre positivos e negativos, percebe-se que a área de ocupação dos casos e dos não-casos é bastante distinta, indicando que algum fator estaria interferindo nesta maior densidade de casos da infecção à noroeste do SC1.

Este tipo de análise de kernel de casos de esquistossomose em uma determinada área pode servir como preditora de fatores de riscos em determinada região, indicando a localização de grupos de risco e a existência de fatores que favorecem a transmissão nesses locais, podendo ser utilizada na formulação de hipóteses. Para se chegar a esta hipótese, não foi necessário a realização de estudos socioeconômicos prévios, levantamentos malacológicos ou parasitológicos de acompanhamento. Essas últimas ferramentas podem ser utilizadas posteriormente, quando cabível, nas áreas quentes ou *hot spots*, para melhor identificação dos fatores locais que estariam gerando este maior risco de transmissão da doença.

Neste contexto, o inquérito malacológico e os dados de re-infecção dos sujeitos da pesquisa obtidos ao longo do ensaio clínico, mostram que tanto os focos de *B. straminea* quanto os locais de contato da população humana com as coleções hídricas e os maiores aglomerados de re-infecção se dão à noroeste do SC1 da localidade (Figura 8). Esses dados corroboram os dados da análise espacial do inquérito preliminar e confirmam a hipótese de que a análise da distribuição espacial dos casos de esquistossomose em uma determinada área pode servir para a identificação de áreas quentes e de estimador de áreas de risco para a doença.

6.2.2. Ensaio Clínico

Os padrões da distribuição espacial dos sujeitos ovo-positivos do ensaio antes (D0) e, 21, 180 e 360 dias após o tratamento por dose de praziquantel administrada, ilustrado na Figura 12, refletiu as mudanças no status parasitológico dos sujeitos no ensaio, apresentadas na Tabela 4. Antes do tratamento (D0), a distribuição similar observada já era esperada já que os sujeitos foram distribuídos aleatoriamente nos dois grupos de tratamento. Era de se esperar também que a concentração desses casos se desse no SC1 da localidade, já que na análise espacial do inquérito preliminar tanto a população de 10-19 anos examinada quanto os casos de infecção moderada a intensa apresentaram esta mesma distribuição. A maior intensidade e extensão dos aglomerados de casos de infecção no grupo de 40 mg/kg do que no grupo de 60 mg/kg, tanto aos 180 quanto aos 360 dias, reflete o maior número de casos revertidos ao longo do ensaio observados no grupo da menor dose.

A semelhança nos padrões de aglomerados de indivíduos ovo-positivos do grupo de 40 mg/kg entre o Dia 0 e os 360 dias pós-tratamento pode ser atribuída, em parte, à baixa eficácia terapêutica desta dose a longo prazo, já que 32 dos 64 sujeitos tratados voltaram a eliminar ovos após um ano do tratamento. Outro fator que contribui para o retorno ao padrão espacial de infecção predominante no início do estudo foi a manutenção de condições favoráveis para a transmissão após o tratamento, como demonstrado pela presença de caramujos naturalmente infectados nas mesmas estações de coleta ao longo do período de estudo. No entanto, estas condições foram mantidas para os sujeitos de ambos os grupos de tratamento, sugerindo a superioridade da dose de PZQ 60 mg/kg em proteger contra re-infecções por um tempo mais longo.

A aplicação de técnicas de análise espacial no campo da saúde coletiva tem sido largamente recomendada no sentido de melhor compartilhar as informações de saúde, de forma rápida, ampla e atrativa, tornando-as de grande utilidade nos trabalhos de rotina das secretarias de saúde, agências reguladoras, Secretaria de Vigilância em Saúde ou em algumas secretarias estaduais e municipais de saúde (Carvalho, Souza-Santos 2005; Stensgaard et al. 2009). Desta forma, recomenda-se o emprego da análise de kernel dos casos de esquistossomose (ovo-positivos) para mapeamento de áreas de risco, com base nos “*hot spots*” identificados. Para isso,

os locais de moradia dos indivíduos examinados devem ser georreferenciados por GPS, tecnologia que já tem sido empregada em outras áreas endêmicas. Os locais com maior densidade de aglomerados devem ser investigados como potenciais focos de transmissão. Esse procedimento pode ser incluído entre as atribuições dos agentes de combate as endemias (ACE) no nível de atenção básica, que já abrange o levantamento malacológico das coleções hídricas localizadas nas áreas identificadas e teste de infecção natural dos hospedeiros intermediários coletados nas respectivas coleções. Caso a existência de focos seja confirmada pela presença de caramujos infectados por *S. mansoni*, as equipes de vigilância ambiental devem se articular para realização de saneamento ambiental; quando cabível, pode ser recomendada a aplicação de moluscidas tomando-se as devidas precauções (MS, 2008).

6.3. Dados Malacológicos

Quanto ao inquérito malacológico realizado, as baixas taxas de infecção natural mensais (que variaram de 0 a 2,2%) observadas nos exemplares de *B. straminea* coletados e examinados no presente estudo estão de acordo com a maioria dos trabalhos realizados anteriormente sobre infecção natural e experimental de *B. straminea* (Fernandez; Thiengo 2002). Sabe-se que a presença de *B. straminea* está associada a altos índices de infecção humana, apesar das baixas taxas de infecção natural que normalmente são encontradas nos inquéritos malacológicos realizados em áreas endêmicas (Favre et al. 2002, 2007). Por isso, as três estações de coleta onde foram encontrados moluscos naturalmente infectados devem ser consideradas como importantes focos de transmissão da esquistossomose na localidade.

O número de moluscos coletados e as taxas de infecção natural do hospedeiro intermediário observados na Figura 11 foram mais elevados na estação chuvosa do que na seca, padrão diferente do normalmente observado em áreas endêmicas para esquistossomose. Este fato pode ser explicado pelas características peridomiciliares dos focos de transmissão na localidade, formados por água servida ou proveniente de água de chuva em contato com dejetos provenientes de fossas que transbordam, resultado da falta de redes de esgotamento sanitário. Este panorama socioeconômico e eco-epidemiológico cria

condições ambientais propícias para a colonização e reprodução das populações de *Biomphalaria*, estreitando o contato dos moluscos hospedeiros com dejetos humanos provenientes de portadores da doença, favorecendo assim a infecção dos caramujos e conseqüentemente, a instalação e manutenção da transmissão humana no peridomicílio, principalmente durante a estação chuvosa (Favre et al. 2007).

Diante disso, chama-se a atenção para a importância de se monitorar as populações de *Biomphalaria* através de levantamentos malacológicos freqüentes para acompanhar a distribuição e as taxas de infecção natural dos moluscos hospedeiros tanto em áreas de importância epidemiológica, como naquelas vulneráveis à instalação da transmissão já que o monitoramento permite mapear as áreas de transmissão ativa e identificar aquelas sob risco de instalação da endemia (MS, 2008). Além disso, as informações advindas desses levantamentos podem permitir a adequação das estratégias de controle a cada situação ecoepidemiológica específica e, priorizar as áreas que devem receber atenção especial pelas equipes de endemia do PCE-SUS que atuam no município.

6.4 Considerações Finais

O presente estudo mostra que, embora o tratamento com as duas doses de praziquantel tenham produzido um impacto significativo na infecção por *S. mansoni*, logo após o tratamento (100% de ovo-negativação), aos 6 e 12 meses um percentual considerável de adolescentes tratados voltam a eliminar ovos nas fezes. Isso mostra a limitação da quimioterapia como medida isolada para o controle da transmissão. Como a contaminação fecal dos ambientes aquáticos dulcícolas é o principal componente do processo de transmissão da esquistossomose, a quimioterapia conjugada com medidas de abastecimento de água e saneamento ambiental, visando reduzir o contato humano com os criadouros, teriam um efeito mais eficaz sobre a transmissão. Assim, a realização de pequenas obras de engenharia sanitária, abastecimento de água para atividades domésticas e higiene pessoal através de poços artesianos, e a construção de fossas sépticas, que impedem a contaminação das coleções hídricas com dejetos humanos, devem ser estimuladas nas áreas mais pobres e problemáticas, onde a quimioterapia por si só não é capaz de reduzir os níveis de infecção e onde não há recursos financeiros para obras de grande porte. O controle das populações de *Biomphalaria*, através de

medidas locais de pequena escala, como drenagem, remoção da vegetação e retirada de detritos em valas e córregos para tornar os criadouros impróprios para instalação ou manutenção das populações de moluscos, assim como estratégias de informação, educação e comunicação também devem ser estimuladas e priorizadas, já que são importantes como medidas de controle e viáveis para aquelas áreas problemáticas.

7. CONCLUSÕES

- As doses de PZQ 40 mg/kg e 60 mg/kg tiveram um impacto igualmente alto na infecção por *S. mansoni* 21 dias após o tratamento;
- A dose maior (60 mg/kg) foi capaz de manter níveis significativamente mais baixos tanto de prevalência quanto de intensidade de infecção do que a dose padrão (40 mg/kg) por até um ano após o tratamento;
- Os resultados parasitológicos relativos ao impacto da dose de 60 mg/kg sob a infecção em comparação com a dose de 40mg/kg aliados ao fato de que as doses não diferiram quanto a ocorrência de eventos adversos, permitem recomendar que a administração de 60 mg/kg do PZQ, atualmente restrita à faixa de 2 a 15 anos, passe a incluir também os adolescentes de 16-19 anos;
- A análise da distribuição espacial dos sujeitos nos dois grupos de tratamento ao longo das visitas de acompanhamento aqui realizada refletiu as mudanças no status parasitológico destes ao longo do estudo;
- A maior intensidade dos aglomerados de casos de infecção no grupo de 40 mg/kg do que no grupo de 60 mg/kg, tanto aos 180 quanto aos 360 dias, reflete o maior número de casos revertidos no grupo da menor dose;
- O inquérito malacológico permitiu a identificação dos focos de transmissão, caracterizando as áreas de maior risco de infecção para a população local confirmadas pela análise de aglomerados de casos de infecção humana;
- Recomenda-se o emprego de ferramentas de análise espacial aos dados relativos aos casos de esquistossomose e aos criadouros de moluscos hospedeiros intermediários de importância epidemiológica para mapeamento de áreas de risco e priorização de ações de controle nessas áreas.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abu-Elyazeed RR, Youssef FG, Merrell BR, El-Gamal RL, El-Khoby TA, Hassanein YA, et al. Praziquantel in the treatment of *Schistosoma mansoni* infection: comparison of 40 and 60 mg/kg bodyweight regimens. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1997 Abr;56(4):404-407.
- Alves-Oliveira LF, Moreno EC, Gazzinelli G, Martins-Filho OA, Silveira AMS, Gazzinelli A, et al. Cytokine production associated with periportal fibrosis during chronic schistosomiasis mansoni in humans. *Infect. Immun.* 2006 Fev;74(2):1215-1221.
- Amaral RS, Porto MAS. Evolução e situação atual do controle da esquistossomose no Brasil. *Rev. Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* 1994. 27: 73-90.
- Araújo KC, Resendes APC, Souza-Santos R, Silveira-Júnior JC, Barbosa CS. Análise espacial dos focos de *Biomphalaria glabrata* e de casos humanos de esquistossomose mansônica em Porto de Galinhas, Pernambuco, Brasil, no ano 2000. *Cad. Saúde Pública.* 2007;23(2):409-417.
- Bailey TC. A review of statistical spatial analysis in geographical information systems. In: Fotheringham S, Rogerson P. *Spatial analysis and GIS.* Londres: Taylor & Francis; 1994. p.13-44.
- Bailey TC, Gatrell AC,. *Interactive spatial data analysis.* 1 ed. Longman Group Limited, Essex. 1995; 413 pp.
- Bailey TC. Spatial statistical methods in health. *Cad Saude Publica.* 2001 Out;17(5):1083-1098.
- Barbosa CS. Epidemiology and anthropology: an integrated approach dealing with bio-socio-cultural aspects as strategy for the control of endemic diseases. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 1998;93 Suppl 1:59-62.
- Barbosa CS, Favre TC, Amaral RS, Pieri OS. Epidemiologia e controle da Esquistossomose Mansoni. In: Carvalho OS, Coelho PMZ, Lenzi HL, organizadores. *Schistosoma mansoni & Esquistossomose uma visão multidisciplinar.* 1 ed. Rio de Janeiro: editora FIOCRUZ; 2008. p. 965-1008.
- Barbosa FS, Pessoa D, Pinto RF, Barbosa JM, Rodrigues BA. Levantamentos seccionais sobre a Esquistossomose no nordeste do Brasil. III estado de Pernambuco (município de São Lourenço da Mata). *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 1970;4(4):269-280.
- Barbosa FS, Costa DP. A long-term schistosomiasis control project with molluscicide in a rural area of Brazil. *Ann Trop Med Parasitol.* 1981 Fev;75(1):41-52.
- Barbosa FS, Coimbra Júnior CE. Alternative approaches in schistosomiasis control. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 1992;87 Suppl 4:215-220.
- Barcellos C, Silva AS, Andrade AL. Análise de Dados em Forma de Pontos. In: Santos SM e Souza WV. *Introdução à Estatística Espacial para a Saúde Pública.* Secretaria

de Vigilância em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. p 31-56.

- Barreto ML. Geographical and socioeconomic factors relating to the distribution of *Schistosoma mansoni* infection in an urban area of north-east Brazil. Bull. World Health Organ. 1991;69(1):93-102.
- Beck L, Favre TC, Pieri OS, Zani LC, Domas GG, Barbosa CS. 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. 2001;96 Suppl:165-167.
- Belizario Jr. 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. Journal of Pediatric Infectious Diseases. 2008 Jan 1;3(1):27-34.
- Bergquist NR. Schistosomiasis: from risk assessment to control. Trends Parasitol. 2002 Jul;18(7):309-314.
- Caldas IR, Campi-Azevedo AC, Oliveira LFA, Silveira AMS, Oliveira RC, Gazzinelli G. Human schistosomiasis mansoni: immune responses during acute and chronic phases of the infection. Acta Trop. 2008 Dez;108(2-3):109-117.
- Carvalho MS, Souza-Santos R. Análise de dados espaciais em saúde pública: métodos, problemas, perspectivas. Cad. Saúde Pública. 2005; 21(2):361-378.
- Carvalho OS, Jannotti-Passos LK, Caldeira RL. Importância epidemiológica e biologia molecular aplicada ao estudo dos moluscos do gênero *Biomphalaria*. In: Carvalho OS, Coelho PMZ, Lenzi HL, organizadores. *Schistosoma mansoni* & Esquistossomose uma visão multidisciplinar. 1 ed. Rio de Janeiro: editora FIOCRUZ; 2008. p. 311-346.
- Chen MG, Hua XJ, Wang MJ, Xu RJ, Yu CB, Jiang SB. Dose finding double-blind clinical trial with praziquantel in schistosomiasis japonica patients. Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health. 1985 Jun;16(2):228-233.
- Cioli D, Pica-Mattoccia L, Archer S. Antischistosomal drugs: past, present and future? Pharmacol. Ther. 1995;68(1):35-85.
- Cioli D, Pica-Mattoccia L. Praziquantel. Parasitol. Res. 2003 Jun;90 Supp 1:S3-9.
- Clennon JA, King CH, Muchiri EM, Kariuki HC, Ouma JH, Mungai P, et al. Spatial patterns of urinary schistosomiasis infection in a highly endemic area of coastal Kenya. Am. J. Trop. Med. Hyg. 2004 Abr;70(4):443-448.
- Coura JR, Amaral RS. Epidemiological and control aspects of schistosomiasis in Brazilian endemic areas. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 2004;99(5 Suppl 1):13-19.
- Coura-Filho P. Uso do paradigma de risco para a esquistossomose em áreas endêmicas no Brasil. Cad. Saúde Pública. 1994; 10(4): 464-472.
- Cromley EK, McLafferty SL. GIS and Public Health. 1 ed. New York: editora The Guilford Press; 2002. 340 p.

- Crompton DWT. How Much Human Helminthiasis Is There in the World? *The Journal of Parasitology*. 1999 Jun;85(3):397-403.
- 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 Out;28(5):337-351.
- 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 Out;29(5):295-304.
- Davis A, Wegner DH. Multicentre trials of praziquantel in human schistosomiasis: design and techniques. *Bull. World Health Organ*. 1979; 57(5):767-771.
- Doenhoff MJ, Cioli D, Utzinger J. Praziquantel: mechanisms of action, resistance and new derivatives for schistosomiasis. *Curr. Opin. Infect. Dis*. 2008 Dez; 21(6):659-667.
- Ehrenberg JP, Ault SK. Neglected diseases of neglected populations: thinking to reshape the determinants of health in Latin America and the Caribbean. *BMC Public Health*. 2005;5:119.
- Engels D, Chitsulo L, Montresor A, Savioli L. The global epidemiological situation of schistosomiasis and new approaches to control and research. *Acta Trop*. 2002 Maio;82(2):139-146.
- Fallon PG, Doenhoff MJ. Drug-resistant schistosomiasis: resistance to praziquantel and oxamniquine induced in *Schistosoma mansoni* in mice is drug specific. *Am. J. Trop. Med. Hyg*. 1994 Jul;51(1):83-88.
- Favre TC, Pieri OS, Barbosa CS, Beck L. Evaluation of control measures implemented from 1977 to 1996 in the endemic area of schistosomiasis in Pernambuco, Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*. 2001 Dez;34(6):569-576.
- Favre TC, Pieri OS, Zani LC, Ferreira JM, Domas GG, Beck LH, et al. 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*. 2002 Jun;97(4):465-475.
- Favre TC, Ximenes RAA, Galvão AF, Pereira APB, Wandereley TN, Barbosa CS, et al. 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*. 2006a Set;101 Suppl 1:125-132.
- Favre TC, Ximenes RAA, Galvão AF, Pereira APB, Wanderlei TN, Barbosa CS, et al. Reliability of current estimates of schistosomiasis prevalence in the Rainforest Zone of the state of Pernambuco, Northeastern Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. 2006b Set;101 Suppl 1:73-78.
- Favre TC, Pieri OS, Barbosa CS. Aspectos malacológicos e epidemiológicos envolvidos na transmissão da esquistossomose em Pernambuco. In: Santos, SB, Pimenta, AD, Thiengo, SC, Fernandez, MA, Absalão, RS. 2007 Tópicos em Malacologia Brasileira – Ecos do XVIII EBRAM, Sociedade Brasileira de Malacologia SBMa, Rio de Janeiro.

1 ed.– 2007. p 267-276.

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. *Parasitology*. 2009 Nov;136(13):1719-1730.

Fernandez MA, Thiengo SC. Susceptibility of *Biomphalaria straminea* (Dunker, 1848) from Serra da Mesa Dam, Goiás, Brazil to infection with three strains of *Schistosoma mansoni* Sambon, 1907. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. 2002;97 Suppl 1:59-60.

Fernandez MA, Thiengo SC, Amaral RS. Técnicas Malacológicas In: MS - Ministério da Saúde 2008. *Vigilância e Controle. Diretrizes técnicas*. 2 ed. Brasília: editora MS; 2008. p 43-70.

Ferrari MLA, Coelho PMZ, Antunes CMF, Tavares CAP, da Cunha AS. Efficacy of oxamniquine and praziquantel in the treatment of *Schistosoma mansoni* infection: a controlled trial. *Bull. World Health Organ*. 2003;81(3):190-196.

FIDEM - Fundação de Desenvolvimento Municipal. Planta Diretora do Município de São Lourenço da Mata. Fundação de Desenvolvimento Municipal. 2003. Recife, 78 pp

FUNASA - Fundação Nacional de Saúde. Controle da Esquistossomose. *Diretrizes Técnicas*. 1994 1ª ed. Brasília, 85 pp

Gazzinelli A, Gazzinelli MF, Cadete MM, Pena Filho S, Sá IR, Kloos H. Sociocultural aspects of schistosomiasis mansoni in an endemic area in Minas Gerais, Brazil. *Cad Saude Publica*. 1998 Dez;14(4):841-849.

Gazzinelli A, Bethony J, Fraga LA, LoVerde PT, Correa-Oliveira R, Kloos H. Exposure to *Schistosoma mansoni* infection in a rural area of Brazil. I: water contact. *Trop. Med. Int. Health*. 2001 Fev;6(2):126-135.

Gazzinelli A, Velasquez-Melendez G, Crawford SB, LoVerde PT, Correa-Oliveira R, Kloos H. Socioeconomic determinants of schistosomiasis in a poor rural area in Brazil. *Acta Trop*. 2006a Out;99(2-3):260-271.

Gazzinelli A, Hightower A, LoVerde PT, Haddad JPA, Pereira WR, Bethony J, et al. The spatial distribution of *Schistosoma mansoni* infection before and after chemotherapy in the Jequitinhonha Valley in Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. 2006b Set;101 Suppl 1:63-71.

Gazzinelli MF, Reis DCD, Kloos H, Velásquez-Melendez G, Dutra IR, Gazzinelli A. The impact of two education methods on knowledge of schistosomiasis transmission and prevention among schoolchildren in a rural community in northern Minas Gerais, Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. 2006 Set;101 Suppl 1:45-53.

Gazzinelli MF, Kloos H, de Cássia Marques R, dos Reis DC, Gazzinelli A. Popular beliefs about the infectivity of water among school children in two hyperendemic schistosomiasis areas of Brazil. *Acta Trop*. 2008 Dez;108(2-3):202-208.

Geary TG, Woo K, McCarthy JS, Mackenzie CD, Horton J, Prichard RK, et al. Unresolved issues in anthelmintic pharmacology for helminthiases of humans. *Int. J.*

Parasitol. 2010 Jan;40(1):1-13.

- Guimarães RJPS, Freitas CC, Dutra LV, Moura ACM, Amaral RS, Drummond SC, et al. 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. 2006 Set;101 Suppl 1:91-96.
- Guimarães RJPS, Freitas CC, Dutra LV, Moura ACM, Amaral RS, Drummond SC, et al. Schistosomiasis risk estimation in Minas Gerais State, Brazil, using environmental data and GIS techniques. Acta Trop. 2008 Dez;108(2-3):234-241.
- Guisse F, Polman K, Stelma FF, Mbaye A, Talla I, Niang M, et al. Therapeutic evaluation of two different dose regimens of praziquantel in a recent *Schistosoma mansoni* focus in Northern Senegal. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1997 Maio;56(5):511-514.
- Hosmer DW, Lemeshow S. Applied logistic regression. 2 ed. New York: John Wiley & Sons; 2000.
- Hotez PJ, Fenwick A, Savioli L, Molyneux DH. Rescuing the bottom billion through control of neglected tropical diseases. Lancet. 2009 Maio 2;373(9674):1570-1575.
- IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. [homepage na internet]. Censo demográfico de 2000 e setores censitários. [acesso em: 07 jan 2010]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>
- IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [homepage na internet]. IBGE Cidades. [acesso em: 28 jan 2010]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/cidadesat/topwindow.html>
- Ihaka R, Gentleman R, 1996. R: a language for data analysis and graphics. J Comput Graph Stat 5, p. 299-314.
- 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.
- Jannotti-Passos LK. Investigação da ocorrência de *Biomphalaria cousini* no Brasil e sua susceptibilidade ao *Schistosoma mansoni*. In: XXI Encontro Brasileiro de Malacologia; 2009. p. 123.
- Katz N, Chaves A, Pellegrino J. A simple device for quantitative stool thick-smear technique in *Schistosomiasis mansoni*. Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo. 1972 Dez;14(6):397-400.
- 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.
- Katz N. Terapêutica experimental da Esquistossomose Mansoni. In: Carvalho OS, Coelho PMZ, Lenzi HL, organizadores. *Schistosoma mansoni* & Esquistossomose uma visão multidisciplinar. 1 ed. Rio de Janeiro: editora FIOCRUZ; 2008a. p. 823-847.
- Katz N. Terapêutica clínica na Esquistossomose Mansoni. In: Carvalho OS, Coelho

- PMZ, Lenzi HL, organizadores. *Schistosoma mansoni* & Esquistossomose uma visão multidisciplinar. 1 ed. Rio de Janeiro: editora FIOCRUZ; 2008b. p. 849-870.
- 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 Maio;40(5):507-513.
- King CH, Dickman K, Tisch DJ. Reassessment of the cost of chronic helminthic infection: a meta-analysis of disability-related outcomes in endemic schistosomiasis. *Lancet.* 2005 Maio 30;365(9470):1561-1569.
- King CH. Toward the elimination of schistosomiasis. *N. Engl. J. Med.* 2009 Jan 8;360(2):106-109.
- King CH. Parasites and poverty: the case of schistosomiasis. *Acta Trop.* 2010 Fev;113(2):95-104.
- Lawson A, Biggeri A, Böhning D, Lesaffre E, Viel J.F, Bertollini R. Disease Mapping and Risk Assessment for Public Health Decision Making. Wiley, Chichester. (Eds.) 1999; 502 pp.
- Lenzi HL, Jurberg AD, Coelho PMZ, Lenzi JA. Migração e desenvolvimento de *Schistosoma mansoni* do hospedeiro definitivo. In: Carvalho OS, Coelho PMZ, Lenzi HL, organizadores. *Schistosoma mansoni* & Esquistossomose uma visão multidisciplinar. 1 ed. Rio de Janeiro: editora FIOCRUZ; 2008. p. 87-145.
- Lima e Costa MF, Rocha RS, Coura Filho P, Katz N. A 13-year follow-up of treatment and snail control in an area endemic for *Schistosoma mansoni* in Brazil: incidence of infection and reinfection. *Bull. World Health Organ.* 1993; 71(2):197-205.
- Lima MF, Costa I, Rocha RS, Magalhães MH, Katz N. Um modelo hierárquico de análise das variáveis sócio-econômicas e dos padrões de contatos com águas associados à forma hepatoesplênica da esquistossomose. *Cad. Saúde Pública.* 1994;10(supl 2):241-253.
- Lucena DT. Planorbídeos transmissores da Esquistossomose no nordeste do Brasil. *Bras Malariol Doen Trop.* 1963; 15: 13-26.
- Magalhães MA, Santos SM, Gracie R, Barcellos C. Sistemas de Informações Geográficas em saúde. In: Santos SM, Barcellos C. *Abordagens Espaciais na Saúde Pública.* Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. p 47-77.
- Melo FL, Gomes ALDV, Barbosa CS, Werkhauser RP, Abath FGC. Development of molecular approaches for the identification of transmission sites of schistosomiasis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2006 Nov;100(11):1049-1055.
- Montresor A, Crompton DWT, Gyorkos TW, Savioli L. Helminth control. Geneva. World Health Organization; 2002
- Moza PG, Pieri OS, Barbosa CS, Rey L. Fatores sócio-demográficos e comportamentais relacionados à esquistossomose em uma agrovila da zona canavieira de

Pernambuco, Brasil. Cad. Saúde Pública 1998 1;14(1).

MS - Ministério da Saúde. Esquistossomose. In: Vigilância em Saúde: Esquistossomose, Hanseníase, Malária, Tracoma e Tuberculose. 2ª ed. rev. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica; 2008. p 48-65.

MS - Ministério da Saúde [homepage na internet]. Sistema Informatizado do Programa de Controle da Esquistossomose - SISPCE [acesso em 19 Jan 2010]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinan/pce/cnv/pce.def>

OMS - Organização Mundial da Saúde. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva; 1995.

OMS - Organização Mundial da Saúde. Prevention and control of schistosomiasis and the soil-transmitted helminthiasis. Report of a WHO Expert Committee, World Health Organization, 2002. Geneva, 73 pp.

OMS - Organização Mundial da Saúde. 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). Department of Control of Neglected Tropical Diseases (NTD). World Health Organization, 2006. Geneva, 74 pp.

OMS - Organização Mundial da Saúde. [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

Pellón AB, Teixeira I. Distribuição geográfica da Esquistossomose Mansônica no Brasil. Divisão de organização sanitária. Rio de Janeiro, 1950.

Pieri OS. Studies on the host snails of schistosomiasis from north-east Brazil, with special reference to diapause in *Biomphalaria glabrata*. [tese de doutorado]. Brighton: University of Sussex; 1986.

Pieri OS. Perspectivas no controle ambiental dos moluscos vetores da Esquistossomose. In: Barbosa FS. Tópicos em Malacologia Médica. 20 ed. Rio de Janeiro: editora FIOCRUZ; 1995. p 239-252.

Pieri OS, Gonçalves JF, Sarquis O. repeated focal mollusciciding for snail control in a sugar-cane area of northeast Brazil. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 1995 Ago;90(4):535-536.

Pieri OS, Barbosa CS, Moza PG. Schistosomiasis control based on repeated chemotherapy in a rural village of the sugar-cane zone in northeast Brazil. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 1998;93 Suppl 1:259-264.

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. Epidemiologia e Serviços de Saúde. 2008;17(3):163–175.

Prata AR, Coura JR. Fases e formas clínicas da Esquistossomose Mansonii. In: Carvalho

- OS, Coelho PMZ, Lenzi HL, organizadores. *Schistosoma mansoni* & Esquistossomose uma visão multidisciplinar. 1 ed. Rio de Janeiro: editora FIOCRUZ; 2008. p. 741-787.
- Quinino LRM, Wanderlei 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. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2009; 18: 335-342.
- 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.
- Savioli L, Renganathan E, Montresor A, Davis A, Behbehani K. Control of schistosomiasis - a global picture. *Parasitology Today*. 1997;13(11):444-448.
- Scherrer AU, Sjöberg MK, Allangba A, Traoré M, Lohourignon LK, Tschannen AB, et al. Sequential analysis of helminth egg output in human stool samples following albendazole and praziquantel administration. *Acta Tropica*. 2009 Mar;109(3):226-231.
- Shekhar KC. Schistosomiasis drug therapy and treatment considerations. *Drugs*. 1991 Set;42(3):379-405.
- Stensgaard A, Saarnak CFL, Utzinger J, Vounatsou P, Simoonga C, Mushinge G, et al. Virtual globes and geospatial health: the potential of new tools in the management and control of vector-borne diseases. *Geospat Health*. 2009 Maio;3(2):127-141.
- Tanabe M, Gonçalves JF, Gonçalves FJ, Tateno S, Takeuchi T. Occurrence of a community with high morbidity associated with *Schistosoma mansoni* infection regardless of low infection intensity in north-east Brazil. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg*. 1997 Abr;91(2):144-149.
- Tchuenté LT, Shaw DJ, Polla L, Cioli D, Vercruysse J. Efficacy of praziquantel against *Schistosoma haematobium* infection in children. *Am. J. Trop. Med. Hyg*. 2004 Dez;71(6):778-782.
- Thiengo, SC. Helminthoses de interesse médico-veterinário transmitidas por moluscos no Brasil. In: Santos, SB, Pimenta, AD, Thiengo, SC, Fernandez, MA, Absalão, RS. 2007 Tópicos em Malacologia Brasileira – Ecos do XVIII EBRAM, Sociedade Brasileira de Malacologia SBMa, Rio de Janeiro. 1 ed.– 2007. p 287-294.
- Uchoa E, Barreto SM, Firmo JO, Guerra HL, Pimenta FG, Lima e Costa MF. The control of schistosomiasis in Brazil: an ethnoepidemiological study of the effectiveness of a community mobilization program for health education. *Soc Sci Med*. 2000 Nov;51(10):1529-1541.
- Ximenes RA, Southgate B, Smith PG, Guimarães Neto L. Migration and urban schistosomiasis. The case of São Lourenço da Mata, northeast of Brazil. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*. 2000 Ago;42(4):209-217.
- Ximenes RA, Southgate B, Smith PG, Guimaraes Neto L. Social environment, behavior, and schistosomiasis in an urban population in the northeast of Brazil. *Rev. Panam*.

Salud Publica. 2001 Jan;9(1):13-22.

Ximenes R, Southgate B, Smith PG, Guimarães Neto L. Socioeconomic determinants of schistosomiasis in an urban area in the Northeast of Brazil. Rev. Panam. Salud Publica. 2003 Dez;14(6):409-421.

Zhang Z, Clark AB, Bivand R, Chen Y, Carpenter TE, Peng W, et al. Nonparametric spatial analysis to detect high-risk regions for schistosomiasis in Guichi, China. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 2009 Out;103(10):1045-1052.

ANEXOS

ANEXO 1 - PROTOCOLO DE ENSAIO CLÍNICO COM PRAZIQUANTEL

PROTOCOLO DE ENSAIO CLÍNICO COM PRAZIQUANTEL

Este foi um ensaio clínico do tipo duplo-cego, randomizado, usando PZQ 40 mg/kg como controle. O objetivo primário foi avaliar a eficácia de praziquantel 60 mg/kg no tratamento da esquistossomose, quando comparado à dosagem padrão de praziquantel 40 mg/kg em uma comunidade representativa da área endêmica da esquistossomose no Nordeste brasileiro. Os objetivos secundários foram: (i) avaliar a tolerabilidade/segurança de cada regime de dosagem através de eventos adversos observados e relatados; (ii) obter informações sobre a positividade seis e doze meses após o tratamento; (iii) avaliar o impacto do tratamento na morbidade da doença; (iv) avaliar 21 dias após o tratamento, associações significativas entre o resultado do tratamento e aspectos nutricionais, ultrassonográficos (USG), hematológicos, bioquímicos e imunológicos prévios.

O desfecho primário a ser verificado durante o ensaio clínico foi a taxa de cura 21 dias após o tratamento. Os desfechos secundários foram: (i) taxas de redução de ovos 21 dias após o tratamento; (ii) observação de eventos adversos por quatro horas após o tratamento; (iii) relato de eventos adversos 24 h e 21 dias após o tratamento; (iv) positividade seis meses e doze meses após o tratamento; (v) variação nas medições antropométricas (peso e altura), em seis meses e doze meses após o tratamento; (vi) prevalência de fibrose periportal e alargamento hepatoesplênico no exame inicial (D0) e resolução da USG, 6 e 12 meses após o tratamento; (vii) identificação dos fatores associados à cura 21 dias após o tratamento, tais como fibrose periportal, anemia, disfunção hepática, títulos de anticorpos anti-antígeno solúvel de ovo (SEA) e anti-preparação antigênica solúvel do verme (SWAB), resposta tipo Th1 ou Th2 (medida por INF-g e IL-4).

Para a realização do ensaio clínico, sujeitos na faixa etária de 10-19 anos de idade moradores de duas localidades vizinhas, Nova Caiará e Nova Tiúma, localizadas no município de São Lourenço da Mata, Pernambuco, foram identificados e convidados a participar neste estudo. Agentes de saúde bem treinados no campo inicialmente elaboraram um mapa esquemático das localidades (representando a localização das casas, principais cursos de água, habitats de caramujos e locais de contato com a água) e aplicaram um questionário domiciliar para obter dados pessoais dos residentes para identificação dos indivíduos na faixa etária de 10-19 anos, assim como registrar padrões sanitários das casas e relatos de comportamentos de contato com a água, como descrito por Pieri et al. (1998).

Na fase de triagem, todos os residentes entre 10 e 19 anos de idade foram entrevistados em suas casas para a avaliação dos critérios de inclusão/exclusão. Aqueles que atenderam aos critérios e aceitaram participar na fase de triagem do ensaio clínico através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Triagem (Anexo 2) receberam potes de fezes para o recolhimento das amostras (duas amostras com um intervalo de 5 dias), examinadas pelo método Kato-Katz (Katz et al. 1972) permitindo a identificação de casos positivos e a contagem individual de ovos. As duas amostras de fezes fornecidas por cada indivíduo foram analisadas para a infecção por *S. mansoni*. Somente aqueles indivíduos com mais de 100 ovos por grama de fezes (opg), que atenderam aos critérios de inclusão e concordaram em participar do estudo foram convidados para participar do ensaio clínico.

No dia do recrutamento (D0), etapa realizada no ambulatório do Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães (CPqAM/FIOCRUZ), os sujeitos escolhidos para o estudo foram examinados por um médico, e entrevistados

para a avaliação dos critérios de inclusão/exclusão. Adolescentes do sexo feminino em idade fértil foram convidadas a fornecer uma amostra de urina para teste de gravidez. As grávidas foram excluídas do ensaio clínico e só foram tratadas com Praziquantel após o período de aleitamento, como recomendado pelo MS, 2005. Aqueles que aceitaram participar e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Recrutamento (Anexo 3) foram medidos quanto ao peso e a altura, tiveram uma amostra de 10 ml de sangue coletada e fizeram um exame ultrassonográfico do abdômen. As avaliações realizadas foram planejadas para avaliar (i): antropometria (peso, altura) – permitindo caracterizar os sujeitos de acordo com o status nutricional; (ii) exame ultrassonográfico – permitindo identificar e categorizar sujeitos com/sem fibrose periportal ou alargamento hepatoesplênico. A amostra de sangue foi usada para avaliação: (i) hematológica; (ii) bioquímica (função hepática: bilirrubina sérica, fosfatase alcalina, aspartato aminotransferase sérica, alanina aminotransferase sérica); (iii) características imunológicas (citocinas e respostas dos anticorpos). Após esses procedimentos, os sujeitos foram aleatoriamente designados para o tratamento no Grupo A (dose oral única de 40 mg/kg) ou Grupo B (dose oral única 60 mg/kg). Durante quatro horas após o tratamento os sujeitos foram observados para a avaliação dos seguintes sintomas relacionados aos efeitos colaterais do praziquantel: dor abdominal, diarreia, vômito, náusea, sonolência, mal-estar geral, edema, erupções cutâneas, urticaria, mialgia, febre, vertigem e dor de cabeça (Guisse et al. 1997). Um dia (D1) e 21 dias (D21) após o tratamento, a equipe de pesquisa retornou à comunidade e os sujeitos foram questionados sobre os mesmos sintomas.

Eventos adversos e doenças intercorrentes foram relatados nos formulários apropriados. Um formulário de alerta teria que ser enviado ao Monitor Clínico e ao Coordenador Clínico do TDR dentro de 24 horas a partir da identificação de um evento adverso sério (EAS). Nesse caso, um relatório completo teria que ser enviado em 7 dias a partir da identificação de um EAS. Em cada caso foi realizada uma avaliação da relação entre o EAS e o tratamento. Os sujeitos que apresentaram eventos adversos receberam atenção médica e acompanhamento até sua completa resolução. Durante o dia de tratamento, uma equipe médica ofereceu assistência. Quando necessário, o paciente foi imediatamente transferido ao Hospital Municipal de São Lourenço da Mata. O transporte estava disponível. A Unidade de Saúde de Nova Caiará foi utilizada como referência para a assistência médica aos participantes. O responsável pela pesquisa acompanhou o ensaio clínico e foi informado pelos médicos e/ou enfermeiros responsáveis sobre a ocorrência de EAS.

As visitas de acompanhamento para avaliação da eficácia e morbidade foram realizadas 21 dias (D21), seis meses (6M) e 12 meses (12M) após o tratamento, quando os sujeitos foram examinados pelo método Kato-Katz (duas amostras de fezes com cinco dias de intervalo, duas lâminas cada). O peso e altura foram novamente medidos nas visitas de 6M e 12M. A ultrassonografia foi repetida em visitas de 6M e 12M após o tratamento em todos os sujeitos do estudo. As etapas de triagem, recrutamento e acompanhamento dos sujeitos, bem como os procedimentos realizados em cada uma dessas etapas são apresentados na Tabela 1.

Todos os dados coletados ao longo do estudo foram registrados individualmente em um Formulário de Caso Clínico à medida que as etapas eram cumpridas. Os experimentos, bem como dados e documentos originais foram monitorados e passaram por auditorias, acompanhadas pelo Comitê de Ética e inspeção regulatória. Ao final do estudo, os dados foram inseridos em um banco de dados Epi-Info (versão 3.3.2 - *Center for Disease Control*). A digitação dos dados foi realizada com dupla entrada, ou seja, os dados foram digitados independentemente por 2 digitadores e comparados utilizando uma aplicação do Epi-Info (*Data Compare*).

Esse aplicativo permitiu identificar diferenças existentes entre as duas bases de dados e corrigi-las. Quando houve discordância entre dois registros, o formulário em papel foi consultado a fim de verificar o dado verdadeiro. Os Formulários de Caso Clínico individuais e demais documentos foram guardados em um armário fechado, em uma área segura acessível somente ao pesquisador e pessoas autorizadas do grupo. O arquivo do pesquisador e documentos associados, assim como códigos de identificação dos pacientes serão mantidos por 15 anos após o término do ensaio.

Tabela 1: Etapas do ensaio clínico: triagem, recrutamento (D0) e visitas de acompanhamento (D1, D21, 6M e 12M), planejamento temporal e respectivos procedimentos.

Visitas	Planejamento Temporal	Procedimentos
Triagem	7 dias antes do tratamento	<ol style="list-style-type: none"> 1. Entrevista de triagem - Critério Inclusão/Exclusão 2. Coleta de fezes (duas amostras com intervalo de cinco dias)
Recrutamento D0	Dia do tratamento	<ol style="list-style-type: none"> 1. Entrevista de recrutamento - Critério Inclusão/Exclusão 2. Coleta de urina de mulheres em idade fértil - Teste de Gravidez 3. Medições de peso e altura 4. Coleta de sangue para avaliação de Parâmetros HT, BQ, IM 5. Ultrassonografia 6. Tratamento com Praziquantel 7. Observação de eventos adversos por quarto horas após o tratamento
Acompanhamento D1	24± 2 h após o tratamento	<ol style="list-style-type: none"> 1. Entrevista para acompanhamento de eventos adversos
Acompanhamento D21	21± 2 dias após o tratamento	<ol style="list-style-type: none"> 1. Entrevista para acompanhamento de eventos adversos, doenças e medicações recentes. 2. Coleta de fezes (duas amostras com intervalo de cinco dias) - Taxa de Cura e Taxa de redução da contagem de ovos 3. Tratamento com Mebendazol para outros helmintos
Acompanhamento 6M	6 meses ± 7 dias após o tratamento	<ol style="list-style-type: none"> 1. Coleta de fezes (duas amostras com intervalo de cinco dias) - Taxa de reinfecção e Taxa de redução da contagem de ovos 2. Tratamento com Mebendazol para outros helmintos 3. Medições peso e altura 4. USG em todos os sujeitos do estudo
Acompanhamento 12M	12 meses ± 14 dias após o tratamento	<ol style="list-style-type: none"> 1. Coleta de fezes (duas amostras com intervalo de cinco dias) - Taxa de reinfecção e Taxa de redução da contagem de ovos 2. Tratamento com praziquantel e mebendazol para <i>S. mansoni</i> e outros helmintos 3. Medições de peso e altura 4. USG em todos os sujeitos do estudo

HT= hematológico; BQ= bioquímico; IM= imunológico.

ANEXO 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA TRIAGEM

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

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 pais/responsáveis pelos moradores 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@superig.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: _____

Nome do responsável: _____

Assinatura do 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

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

Nome da testemunha: _____

Endereço da testemunha: _____

Assinatura da testemunha: _____

Data: ___/___/___ Local: _____

Assinado pelo pesquisador: _____

Nome do pesquisador: _____

Data: ___/___/___ Local: _____

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 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

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

Nome da testemunha: _____

Endereço da testemunha: _____

Assinatura da testemunha: _____

Data: ___/___/___ Local: _____

Assinado pelo pesquisador: _____

Nome do pesquisador: _____

Data: ___/___/___ Local: _____

ANEXO 3 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA RECRUTAMENTO

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 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 anotará 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 dez mililitros de sangue de uma veia do seu braço, numa quantidade igual à de uma colher de sopa. 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@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, Chefê 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: _____

Nome do responsável: _____

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

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

Nome da testemunha: _____

Endereço da testemunha: _____

Assinatura da testemunha: _____

Data: ___/___/____ Local: _____

Assinado pelo pesquisador: _____

Nome do pesquisador: _____

Data: ___/___/____ Local: _____

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para recrutamento 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 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 dez mililitros de sangue de uma veia do meu braço, uma quantidade igual à de uma colher de sopa. 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 Sarmento 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

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

Nome da testemunha: _____

Endereço da testemunha: _____

Data: ___/___/___ Local: _____

Assinado pelo pesquisador: _____ Nome do pesquisador: _____

Data: ___/___/___ Local: _____

ANEXO 4 - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO CPqAM/FIOCRUZ



Centro de Pesquisas
AGGEU MAGALHÃES



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 Sarmento 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 5 - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA OMS

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

TDR

001



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

→ 19/2/04
PIERI

Project Numbers: A 30008, A30000, 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/TDR

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 SCRIHS 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 Secretary to SCRIHS

Chitsulo

Page 1 of 3



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 *Rosa Polop*

Date *21.01.04*

FOR THE SECRETARIAT *This approval does not cover A 30000, from which a revised ICF is awaited*
 Amendments approved on *17/02/04* *Abdullah* *Rosa Polop 18.02.2004*
 Clarifications accepted on *17/02/04* *Abdullah* *Rosa Polop 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.

Initialed by Staff Scientist to SCRHS
Abdullah



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

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.

Initialed by Staff Secretary to SORIHS
[Handwritten signature]

Page 2 of 3

ANEXO 6 - LICENÇA DO IBAMA PARA COLETA, MANUTENÇÃO E TRANSPORTE DE MOLUSCOS



Ministério do Meio Ambiente - MMA
Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis - IBAMA
 Sistema de Autorização e Informação em Biodiversidade - SISBIO

Autorização para atividades com finalidade científica

Número: 11297-1	Data da Emissão: 18/10/2007 14:01	Data de Validade: 17/10/2008
-----------------	-----------------------------------	------------------------------

Dados do titular

Registro no Ibama: 1935492	Nome: Otávio Sarmento Pieri	CPF: 220.716.287-72
Título do Projeto: Avaliação do impacto do tratamento com praziquantel e distribuição espacial dos casos de esquistossomose mansônica em área hiperendêmica do Nordeste brasileiro		
Nome da Instituição: FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ		CNPJ: 33.781.055/0001-35

Observações, ressalvas e condicionantes

1	A participação de(a) pesquisador(a) estrangeiro(a) nas atividades previstas nesta autorização depende de autorização expedida pelo Ministério de Ciência e Tecnologia (CNPq/MCT);
2	Esta autorização não exige o titular e a sua equipe da necessidade de obter as anuências previstas em outros instrumentos legais, bem como do consentimento do responsável pela área, pública ou privada, onde será realizada a atividade.
3	Esta autorização não poderá ser utilizada para fins comerciais, industriais, esportivos ou para realização de atividades inerentes ao processo de licenciamento ambiental de empreendimentos. O material biológico coletado deverá ser utilizado exclusivamente para atividades didáticas ou científicas sem potencial de uso econômico.
4	A autorização para envio de material biológico não consignado ao exterior (deverá ser requerida por meio do endereço eletrônico www.ibama.gov.br/cites). Em caso de material consignado, consulte www.ibama.gov.br/sisbio - menu Exportação.
5	O titular de licença ou autorização e os membros da sua equipe deverão optar por métodos de coleta e instrumentos de captura direcionados, sempre que possível, ao grupo taxonômico de interesse, evitando a morte ou dano significativo a outros grupos; e empregar esforço de coleta ou captura que não comprometa a viabilidade de populações do grupo taxonômico de interesse em condição in situ.

Equipe

#	Nome	Função	CPF	Doc. Identidade	Nacionalidade
1	Lilian Christina Nóbrega Holsbach Beck	Pesquisadora	908.853.507-82	013455082-1 Min. Exérc-RJ	Brasileira
2	Aline Favre Galvão	Bolsista	100.263.277-32	12947992-9 IFP-RJ	Brasileira
3	Tereza Cristina Favre	Pesquisadora	898.689.947-72	067280491 IFP-RJ	Brasileira
4	Ana Paula Braz Pereira	Bolsista	082.560.097-99	12403289-7 IFP-RJ	Brasileira
5	Barnabé José Tabosa	Técnico	231.779.424-04	1747017 SSP-PE	Brasileira

Locais onde as atividades de campo serão executadas

#	Município	UF	Descrição do local	Tipo
1	SAO LOURENCO DA MATA	PE	Zona Litoral-Mata de Pernambuco	Fora de UC

Atividades X Táxons

#	Atividade	Táxons
1	Captura de animais silvestres in situ	Biomphalaria, Pulmonata
2	Coleta/transporte de espécimes da fauna silvestre in situ	Pulmonata (*Qtde: 500), Biomphalaria (*Qtde: 500)
3	Manutenção temporária (até 24 meses) de invertebrados silvestres em cativeiro	Pulmonata, Biomphalaria

* Qtde. de indivíduos por espécie/localidade/unidade de conservação, a serem coletados durante um ano.

Destino do material biológico coletado

#	Nome local destino	Tipo Destino
1	FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ	criadouro científico

Este documento (Autorização para atividades com finalidade científica) foi expedido com base na Instrução Normativa Ibama nº154/2007. . Através do código de autenticação abaixo, qualquer cidadão poderá verificar a autenticidade ou regularidade deste documento, por meio da página do Ibama/Sisbio na internet (www.ibama.gov.br/sisbio).

Código de autenticação: 97673353



Página 1/2

ANEXO 7 - ARTIGO ACEITO PARA PUBLICAÇÃO NAS MEMÓRIAS DO INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Running title: Spatial distribution of Schistosomiasis

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

Aline F Galvão¹; Tereza C Favre¹; Ricardo JPS Guimarães^{2,3}; Ana PB Pereira¹; Luciana C Zani¹; Katariny T Felipe¹; Ana Lúcia C Domingues⁴; Omar S Carvalho²; Constança S Barbosa⁵; Otávio S Pieri^{1,*}

¹Laboratório de Ecoepidemiologia e Controle da Esquistossomose e Geohelmintoses, Instituto Oswaldo Cruz-Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ, Brazil; ²Laboratório de Helmintoses e Malacologia Médica, Centro de Pesquisas René Rachou-Fiocruz, Belo Horizonte, MG, Brazil; ³Programa de Pós-Graduação da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, MG, Brasil; 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.

***Corresponding author:** 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

Summary:

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 faced by the health teams in endemic municipalities is still scarce. This study compares the spatial pattern of infection before and after treatment with either 40 mg/kg or 60 mg/kg dose by determining the intensity of spatial cluster among patients at 180 and 360 days after treatment. The spatial-temporal distribution of the egg-positives was analyzed in a Geographic Information System using the kernel smoothing technique. Although all patients became egg-negative after 21 days, 17.9% and 30.9% reverted to the egg-positive condition after 180 and 360 days, respectively. Both 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 than in the 60 mg/kg group, both at 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 more enduring impact.

Key Words: schistosomiasis; praziquantel; geographical information systems; spatial clustering; epidemiology.

Sponsorships: This investigation received financial support from the UNICEF/UNDP/World Bank/ WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR # A20764) and NIH-Fogarty (grant # 5D43TW007012).

INTRODUCTION

Schistosomiasis *mansoni* remains a serious public health problem in Brazil, as it is estimated to affect six to seven million people mainly 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 1990's, surveillance and control actions have been carried out at the municipal level under supervision of the states according to guidelines established by Ministry of Health (MS) (Amaral et al. 2006). At present the MS recommends active search of infected persons through periodic stool surveys of whole communities and treatment of the infected individuals with 50-60 mg/kg of praziquantel (PZQ) to prevent increasing morbidity as well as auxiliary control measures such as health education and environment sanitation to reduce transmission (MS 2007). According to the Computerized System of the Schistosomiasis Control Program (SISPCE) (MS 2008) of a total of 13,652,085 stool exams carried out from January 2001 to October 2008 in the country, 852,473 (6.2%) were positive for *Schistosoma mansoni* eggs. Of the positives, 77,630 (9.1%) were from the endemic area of Pernambuco state. In this area, 2,499 localities were surveyed by the Schistosomiasis Control Program within the Unified Health System (PCE-SUS) over that period, 1,252 (50.1%) of which had a proportion of positive exams above 5%. According to recent guidelines by the Ministry of Health (MS 2007), this situation requires special attention of the health teams in charge of schistosomiasis surveillance and control in the area.

Due to material and human limitations only a few municipalities have carried out sustained actions of surveillance and control under the PCE-SUS (Favre et al. 2006 a, 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 regarding the present status of the infection as well as the impact of praziquantel treatment under the conditions faced by the PCE-SUS in that highly endemic area.

Considering these limitations, the Geographical Information System (GIS) is a powerful tool that might be used for better understanding the disease transmission as schistosomiasis is determined in space and time by risk factors. GIS can be used in the identification of environmental features which allows the determination of risk factors and delimitation of risk areas, leading 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 characteristic focality of risk factors and transmission (Gazzinelli et al. 2006). Studies on disease clustering involve the identification of areas with higher risk of disease either in space or in space and time, or the assessment of elevated risk around presumed sources of hazard (Bailey 2001). Cluster analysis of spatial distribution of *S. mansoni* infection in Brazil aiming to identify high risk areas was used by Gazzinelli et al. (2006) in Virgem das Graças, Minas Gerais, during pre- and post-treatment and by Araújo et al. (2007) in Porto de Galinhas, Pernambuco, to verify the correlation between snail foci and human cases. In China, Zhang et al. (2008) 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. However, little is known about the effects of chemotherapy in the spatial distribution of the disease.

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

The data published here are part of a series of trials coordinated by the WHO Special Program for Research and Training in Tropical Diseases (TDR) aiming to optimize the use of PZQ. The trials compared the efficacy and safety of the most common single dosages (40 mg/kg and 60 mg/kg) in the treatment of schistosomiasis. The work done with *S. japonicum* in the Philippines (Belizario Jr et al. 2008) showed that the two dose regimens provided comparable egg-negative rates (95.0% and 98.0%, 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 is to compare the spatial pattern of the infection before and after treatment with two different praziquantel doses (40 and 60 mg/kg) in an area endemic for schistosomiasis mansoni and determine the magnitude of spatial clustering among patients in order to examine changes in prevalence of infection at 180 and 360 days after drug administration. The data on safety/tolerability of the two treatment regimens will be dealt with in a separate paper.

MATERIALS AND METHODS

Study Area

The locality chosen for the present study, namely Nova Tiúma, belongs to the municipality of São Lourenço da Mata (SLM), which is located in the sugar-cane zone of Pernambuco at a distance of 16.3 km from the state capital, Recife. The climate of the area is tropical, mainly 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 to July. As regards vegetation, there are fresh-water marshland plants in the vicinity of water-courses and on humid lowlands, as well as remains of the original rainforest on the hilly areas. However, these vegetation patterns have been extensively altered by sugar-cane plantation. The main water courses 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 people (IBGE 2009). The population is mainly urban, although the economic activities are predominantly rural, such as subsistence and cash-crop agriculture, cattle ranching and aviculture. It has a history of relatively high prevalence of *S. mansoni* persisting despite successive cycles of population surveys and treatment campaigns carried out by the MS from 1977 to 1995, prior to the PCE decentralization (Pieri et al. 1995, Pieri et al. 1998, Moza et al. 1998, Favre et al. 2001, Beck 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), 18.0% (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 to 2007, in which 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 (SIAB), 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 as follows: 484 (<10 yrs), 629 (10-19 yrs), 1,121 (20-39 yrs), 741 (> 39 yrs). Piped water and garbage collection by the public organs reached 78% and 79% of the households, respectively. However, only 39% of them 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 that runs southwards on the western limit of the locality. The river is used by the population mainly 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 intermediate host snails were provided by small back-waters, springs and constant runoff from taps and latrines.

A malacological survey conducted in the vicinity of Nova Tiúma identified through the technique of polymerase chain reaction (PCR) 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 yrs) was conducted by the Fiocruz Schistosomiasis Reference Service (SRE/CPqAM) in August 2006 covering 34 of the 54 blocks. For that survey the locality was divided into two sets of 27 blocks: one at southeast and the other at northwest of the main street (Fig. 1). Due to operational difficulties, the survey covered just 12 of the southeastern blocks and 22 of the northwestern ones. A total of 547 adolescents were registered, 422 (77.2%) of which lived northwest of the main street. Of the total registered, 454 were examined by the Kato-Katz method (Katz et al. 1972) and 204 (45.0%) had eggs of *S. mansoni* in faeces (one sample, two slides). Of the egg-positive adolescents 29 (14.2%) were located in the southeast and 175 (85.8%) 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 fulfillment of the following

inclusion criteria: 10 - 19 years of age and written informed consent agreeing to participate in the screening phase of the trial. These subjects received stool vials and were asked to provide stool samples (two samples within a 5-day interval) that were collected at their homes in the following days and examined by the Kato-Katz method (two 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 7 days. The exclusion criteria, as evaluated by a physician, were: pregnancy or lactation, acute or chronic severe diseases, use of praziquantel in the last 30 days, known hypersensitivity associated with praziquantel, 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 (two 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 three days) in the visits of 21 days and 360 days. Mebendazole was provided by the Aeronautics Chemical and Pharmaceutical Laboratory (LAQFA).

Parasitological assessment and analysis

Status of *S. mansoni* infection from each subject was assessed by counting the eggs of the Kato-Katz slides. Epg for each time point was determined as the average count of the four slides prepared for each individual multiplied by 24. Subjects were considered as egg-negative if the egg count of the four slides was zero. The proportion of egg-positive subjects was presented as percentages (%) of the total examined. The

intensity of infection was given by the geometric mean egg counts (GMEC) 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 egg-negative rate (ENR) as the proportion of subjects 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 through the following formula: $[1 - (\text{epg}_2 / \text{epg}_1)] \times 100$, where epg_1 and epg_2 are the eggs per gram of faeces at the screening survey and at the 21st day post-treatment survey. Egg-positive rates (EPR) were determined as the proportion of subjects 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 a Excel database (Microsoft Office 2007, Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA), and transferred to the statistics package SYSTAT 11 (SYSTAT Software, Inc., Richmond, CA, USA) for analysis. The impact of treatment on prevalence of infection was evaluated by comparing the ENR at 21 days between 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 (two tailed) in EPR between treatment groups both at 180 and 360 days.

The impact of treatment on intensity of infection was analyzed by comparing the GMEC between 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 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 digitalized 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 (GPS) receiver (12XL Personal Navigator, GARMIN Corporation, Kansas, USA) and recorded in Universal Transverse Mercator (UTM) coordinate system (SAD 69 datum). Spatial data were stored and analyzed in a GIS, ArcGis 9.3 software (Environmental Systems Research Institute, Redlands, CA, USA.) for manipulation and linking of the descriptive attributes to the graphical shape as well as visualization, spatial analysis and update of the data in the system.

The spatial-temporal distribution of the study subjects prior to and after treatment was analyzed 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 1995). Clusters of egg-positive patients were generated by this technique and were defined as a geographically bound group of close values being unlikely to have occurred at random (Mitchell 2005). A bandwidth of 50 meters 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 Humans Beings (resolution 196/1996 of the National Health Council), complies with the principles of the Declaration of Helsinki 1975, as revised in 1983. It was approved by the Research Ethics Committee of the Aggeu Magalhães Research Center (CEP/CPqAM/Fiocruz), CAEE: 0736.0.095.000-05 and by WHO Secretariat Committee on Research Involving Human Subjects (SCRIHS) on 18/02/2004. The activities of collection, transportation and maintenance of schistosomiasis intermediate host snail had license (No. 11297-1) from the Brazilian Institute of Environment and Renewable Natural Resources (IBAMA).

RESULTS

One hundred and thirty-eight subjects were enrolled, 69 being randomly assigned for each treatment group, 71 females and 67 males. However, 14 subjects of 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, 64 in the 40 mg/kg treatment group (Group A) and 59 in the 60 mg/kg treatment group (Group B). Figure 1 depicts the cartographic base of Nova Tiúma 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 in a total of 79 households, varying from one to four individuals per household. Of the total households, 10 were at southeast and 69 at

northwest of the main street. The 64 subjects treated with PZQ 40 mg/kg occupied 52 households, five at southeast and 47 at northwest of the main street, whereas the 59 subjects of the 60 mg/kg treatment group occupied 50 households, five at southeast and 45 at northwest of the main street (Fig. 1).

Table I 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 I).

Of the 123 subjects, 46 reverted to egg-positive at a subsequent examination, 32 (69.6%) in Group A and 14 (30.4%) in Group B. Therefore, the EPR was significantly higher ($p = 0.003$) in 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, 17 in Group A and five in Group B whereas the remaining 24 (52.2%) were detected at 360 days, 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 peridomiciliary area at the northwestern corner of the locality. This area served as a pathway for the local population to assess the river and provided opportunity of intense 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 peridomiciliary stations, all of which harbored snails infected with *S. mansoni* at least once between 180 and 360 days of follow-up, totaling 15 specimens: eight with cercarial shedding and seven with early larval stages (Fig. 1). The monthly focal infection rates of *B. straminea* ranged from zero to 2.2%.

Fig. 2 shows clusters of the study subjects prior the treatment with either PZQ 40 mg/kg (A) or PZQ 60 mg/kg (B). The highest density of cases was concentrated at 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, as regards shading intensity and extension. The analysis of the spatial distribution 21 days after treatment was not accomplished because all patients were egg-negative.

Fig. 3 and Fig. 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 noticed 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, 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 Cunha & Pedrosa (1986), the drug may temporally 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 work, 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 assured 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 as depicted in Fig. 2, 3 and 4 reflect changes in the parasitological status of the subjects in the trial (Table 1). 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.

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 favorable conditions for transmission after treatment, as shown by the finding 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 cases reverted after treatment. However, it is also clear from this study that drug treatment alone is unable to interrupt transmission due to the occurrence of recrudescence/re-infection. Considering that untreated cases also contribute to maintain 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:

We thank the staff of the Fiocruz Schistosomiasis Reference Service (SRE/CPqAM/Fiocruz) for the technical support throughout the study, specially to Sebastião Alves dos Santos for his valuable field work; the community leader Edileuza Felix da Luz and the people of Nova Tiúma for their cooperation; the State Secretary of Health of Pernambuco (SES/PE) and the São Lourenço da Mata Municipal Secretary of Health (SMS/SLM) for providing information from the Information System on Primary Health Care (SIAB); the Laboratory of National Reference in Medical Malacology (LRNM/IOC/Fiocruz) for the identification of the larval stages of *S. mansoni*. Thanks are also due 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. Saúde Pública* 23: 409-417.
- Bailey TC 2001. Spatial statistical methods in health. *Cad. Saúde Pública* 17: 1083-1098.
- Bailey TC, Gatrell AC 1995. *Interactive Spatial Data Analysis*. Longman, Harlow, 413 pp.
- Beck L, Favre TC, Pieri OS, Barbosa CS 2001. Replacing oxaminiquine by praziquantel against *Schistosoma mansoni* infection in a rural community of Northeast Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 96: 165-167.
- Belizario VY Jr, 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. *Journal of Pediatric Infectious Diseases* 3: 27-34.
- Bergquist NR 2002. Schistosomiasis: from risk assessment to control. *Trends in Parasitology* 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: 228-33.
- Clennon JA, King CH, Muchiri EM, Kariuki HC, Ouma JH, Mungai P, Kitron U 2004. Spatial patterns of urinary schistosomiasis infection in a highly endemic area of coastal Kenya. *Am J Trop Med Hyg* 70: 443-8.
- Coura JR, Amaral RS 2004. Epidemiological and control aspects of schistosomiasis in Brazilian endemic areas. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 99 (Suppl. 1): 13-19.
- 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.
- 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.
- Favre TC, Pieri OS, Barbosa CS 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 2002. 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, Galvao 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 Pernambuco, Northeastern Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 101(Suppl. 1):125-132.
- Favre TC, Ximenes RAA, Galvao 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. 1): 73-78.
- Ferrari MLA, Coelho PM, Antunes CMF, Tavares CAP, Cunha AS 2003. Efficacy of Oxaminiquine and

- Praziquantel in Schistosomiasis Mansonii Treatment: a controlled Trial. *The Bulletin of the World Health Organization* 81:190-196.
- FIDEM - Fundação de Desenvolvimento Municipal 2003. *Planta Diretora do Município de São Lourenço da Mata*. Fundação de Desenvolvimento Municipal, 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. 1): 63-71.
- 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 Minas Gerais state, Brazil, using multiple regression with social and environmental spatial data. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 101(Suppl. I): 91-96.
- Guimarães RJPS, Freitas CC, Dutra LV, Moura ACM, Amaral RS, Drummond SC, Scholte RGC, Carvalho OS 2008. Schistosomiasis Risk Estimation in Minas Gerais State, Brazil, using Environmental Data and GIS techniques. *Acta Trop* 108: 234-241.
- 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*. Available from: <http://www.ibge.gov.br/cidadesat/topwindow.htm?1> [cited 2009 Jan 5].
- Katz N, Chaves A, Pellegrino J 1972. A simple device for quantitative stool thick-smear technique in schistosomiasis mansoni. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 14: 397-400.
- 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.
- King CH 2009. Toward the elimination of schistosomiasis. *N Engl J Med* 360:121-128.
- Melo FL, Gomes ALV, Barbosa CS, Werkhauser RP, Abath FGC 2006. Development of molecular approaches for the identification of transmission sites of schistosomiasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 100: 1049-1055.
- MS - Ministério da Saúde 2007. *Cadernos de Atenção Básica. Vigilância em Saúde: Dengue, Esquistossomose, Hanseníase, Malária, Tracoma e Tuberculose*. Série A, Normas e Manuais Técnicos. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Cadernos de Atenção Básica, n. 21, Ministério da Saúde, Brasília, 199pp.
- MS - Ministério da Saúde 2008. *Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa de Controle da Esquistossomose*. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde - DATASUS. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinan/pce/cnv/pce.def> [cited 2009 Jan 5].
- Mitchell A 2005. *The ESRI Guide to GIS Analysis: Spatial Measurements and Statistics*. Redlands, CA, ESRI

Press.

- 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. Saúde Pública* 14: 107-115.
- Pieri OS, Thomas JD 1987. Snail host control in the eastern coastal areas of north-east (NE) Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 82(Suppl. IV): 197-201.
- 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, 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: 259-264.
- Tchuenté LA, Shaw DJ, Polla L, Cioli D, Vercruyssen J 2004. Efficacy of praziquantel against *Schistosoma haematobium* infection in children. *Am J Trop Med Hyg* 71: 778-782.
- WHO - World Health Organization 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). Department of Control of Neglected Tropical Diseases (NTD). World Health Organization, Geneva, 74 pp.
- Zhang Z, Clark AB, Bivand R, Chen Y, Carpenter TE, Peng W, Zhou Y, Zhao G, Jiang Q 2008. Nonparametric spatial analysis to detect high-risk regions for schistosomiasis in Guichi, China. *Trans R Soc Trop Med Hyg*: in press.

TABLE I: Number and percentage (%) of *Schistosoma mansoni* egg-positive patients and GMEC (geometric mean of individual egg counts per gram of faeces 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
	% of egg-positive	100.0	100.0	100.0
	GMEC	322.8	348.3	335.0
Day 21	Number of egg-positive	0	0	0
	% of egg-positive	0.0	0.0	0.0
	GMEC	0.0	0.0	0.0
Day 180	Number of egg-positive	17	5	22
	% of egg-positive	26.6	8.5	17.9
	GMEC	2.1	1.3	1.7
Day 360	Number of egg-positive	26	12	38
	% of egg-positive	40.6	20.3	30.9
	GMEC	3.9	2.4	3.1

N: number of patients followed up to day 360

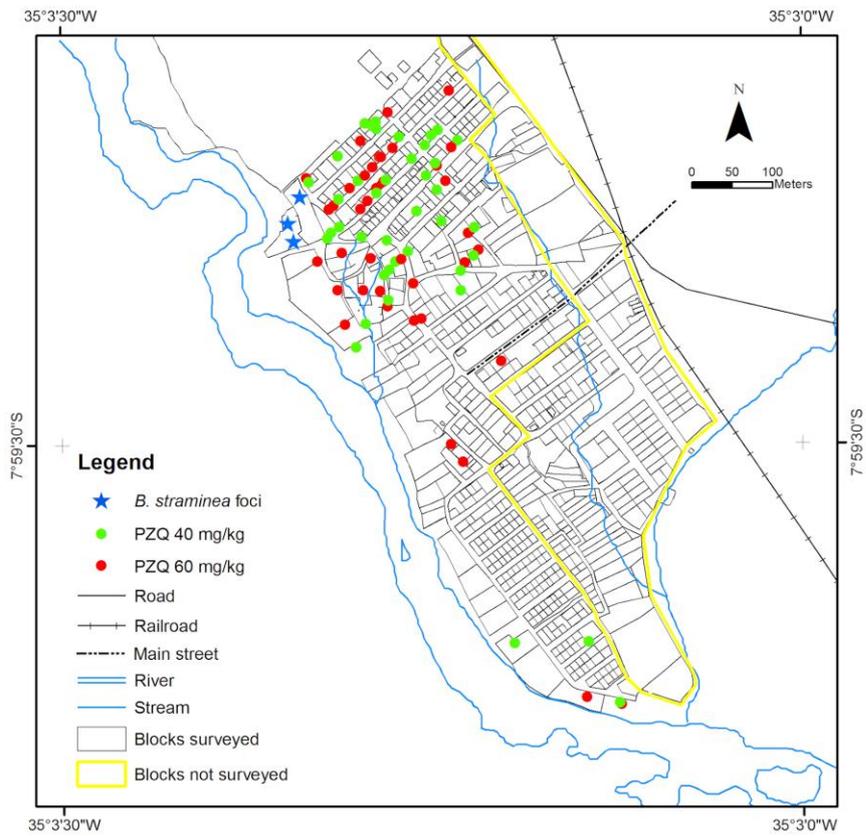


Fig. 1: Sketch map of Nova Tiúma showing the spatial distribution of the patients treated with either 40 mg/kg (green circles) or 60 mg/kg (red circles) single dose of Praziquantel (PZQ). The *Biomphalaria straminea* foci are indicated by stars. The blocks inside the yellow contour were not surveyed.

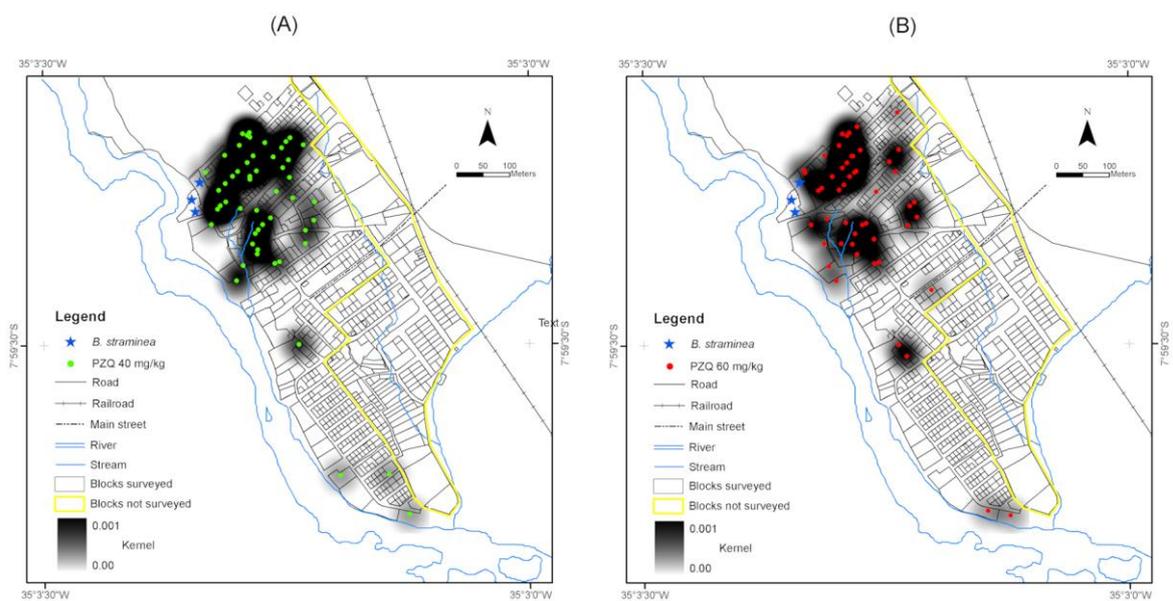


Fig. 2: Kernel density estimates for egg-positive patients at baseline (screening survey), prior to treatment with either PZQ 40 mg/kg (A) or PZQ 60 mg/kg (B).

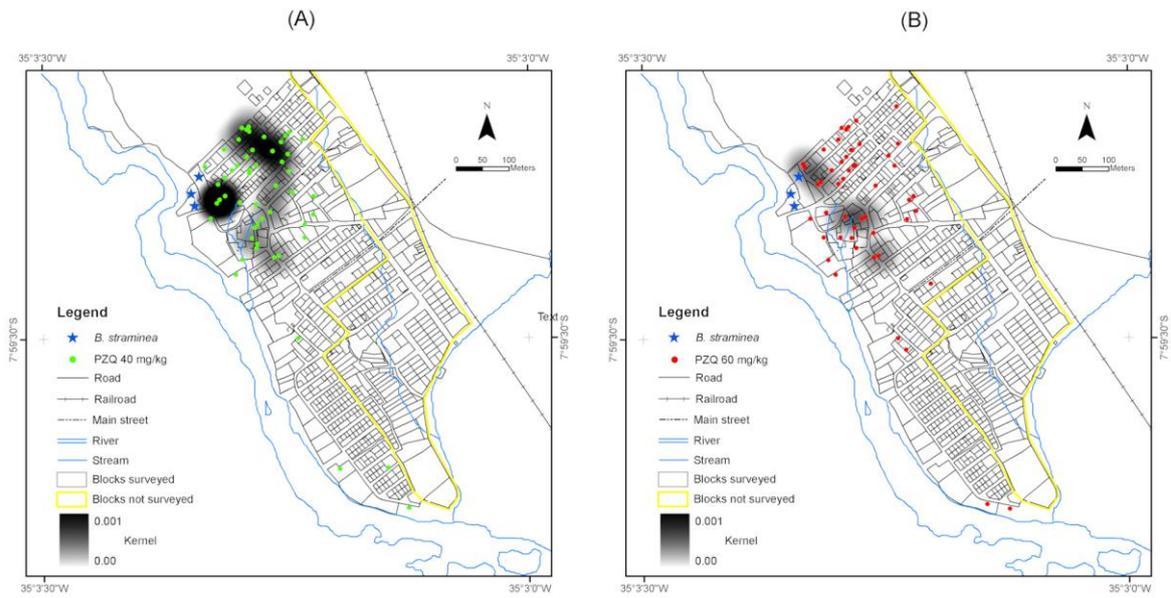


Fig. 3: Kernel density estimates for egg-positive patients at 180 days after treatment with either PZQ 40 mg/kg (A) or PZQ 60 mg/kg (B).

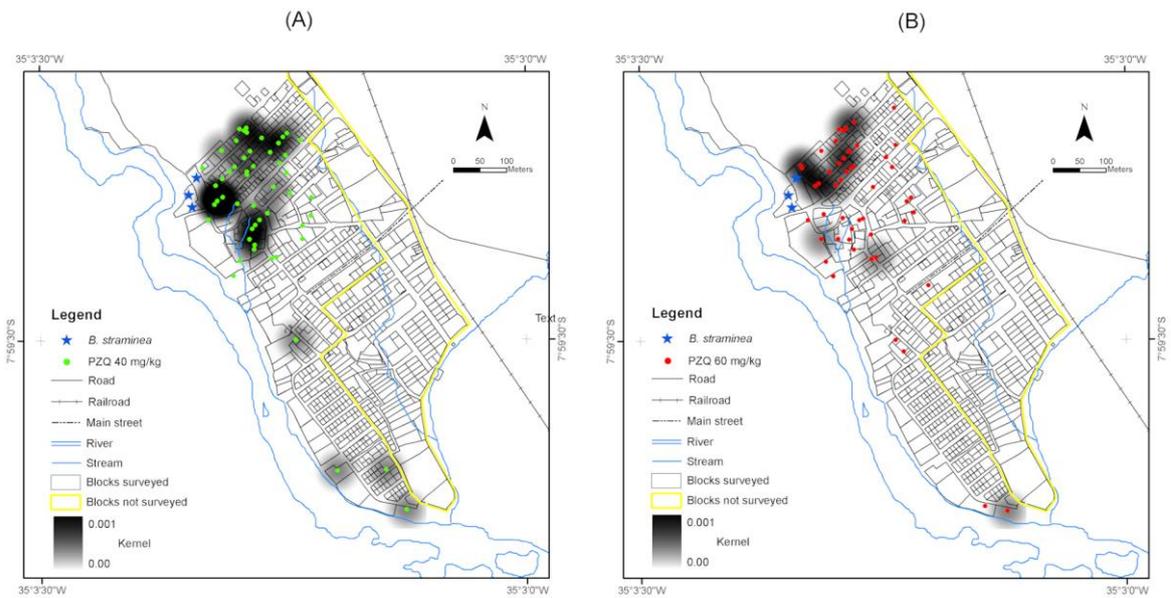


Fig. 4: Kernel density estimates for egg-positive patients at 360 days after treatment with either PZQ 40 mg/kg (A) or PZQ 60 mg/kg (B).