

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

JULLIANA COSTA COIMBRA

DIAGNÓSTICO E DESAFIOS DO TRATAMENTO DA ESQUISTOSSOMOSE EM
ÁREA ENDÊMICA DE ALAGOAS

MACEIÓ - AL
2022

JULLIANA COSTA COIMBRA

DIAGNÓSTICO E DESAFIOS DO TRATAMENTO DA ESQUISTOSSOMOSE EM
ÁREA ENDÊMICA DE ALAGOAS

Trabalho de Conclusão de Curso,
apresentado como requisito para
obtenção do grau de Bacharel em
Farmácia pela Universidade Federal
de Alagoas.

Orientador: Prof. Dr. Wagner José
Nascimento Porto

MACEIÓ-AL

2022

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecária Responsável: Taciana Sousa dos Santos – CRB-4 - 2062

C679d Coimbra, Julliana Costa.

Diagnóstico e desafios do tratamento da esquistossomose em área endêmica de Alagoas / Julliana Costa Coimbra. – 2023.
45 f.

Orientador: Wagner José Nascimento Porto.
Monografia (Trabalho de conclusão de curso em Bacharelado em Farmácia) –
Universidade Federal de Alagoas, Instituto de Ciências Farmacêuticas. Maceió, 2023.

Bibliografia: f. 40-44.
Apêndice: f. 45.

1. Esquistossomose - Tratamento. 2. Saúde pública. 3. Endemia - Alagoas.
4. Farmacoterapia. 5. Praziquantel. I. Título.

CDU: 615.1:616.995.122(813.5)

AGRADECIMENTOS

Quero agradecer primeiramente a Deus pela benção e o privilégio de concluir a graduação na UFAL, realização de um sonho.

Aos meus pais, Cátia Costa e Edvaldo Coimbra, ao meu padrasto Paulo Cunha e minha madrasta Berta Coimbra, que nunca mediram esforços para me ajudar nessa conquista, são minha base e sem eles não seria possível. À minha família por todo apoio e incentivo durante essa jornada de cinco anos. E ao meu namorado pelas longas noites estudando juntos e abdicando momentos de lazer em prol da minha conquista.

Aos meus amigos de turma, que estiveram ao meu lado durante os momentos mais difíceis dessa caminhada e com a nossa união até o final tornou mais leve e inesquecível esses anos, lembrarei de cada um com muito carinho sempre.

Aos meus amigos, que entenderam tantas vezes as minhas ausências, devido a exaustiva jornada dos períodos da faculdade, que juntos eu pude desfrutar e conhecer mais sobre a vida.

Não poderia deixar de agradecer ao meu orientador Prof. Dr. Wagner Porto, pela dedicação e orientação ao longo da experiência acadêmica, assim como, as vivências divididas com a equipe do LABPAR.

Ao longo dessa etapa foram construídos laços fortes que perdurarão por anos e que foram cruciais para o crescimento profissional.

Agradecer a diretoria da LETAIS, que aceitou tirar a ideia do papel e fazer acontecer a nossa tão sonhada atlética. Ao projeto AISAM, pelas grandes oportunidades de desenvolvimento acadêmico e pessoal, pela experiência direta de atuação na comunidade. Ao TECNANO, por me acolher e ser meu primeiro lar acadêmico, admiração e gratidão a cada uma.

"I'LL BE THERE FOR YOU."

- Friends

RESUMO

O *Schistosoma mansoni* consiste no, trematódeo, responsável pela esquistossomose mansoni, Doença Tropical Negligenciada, de grande relevância e, endêmica em 78 países. No Brasil, a esquistossomose acometeu cerca de 70 mil pessoas no período de 2010-2017. A vulnerabilidade social e exposição a coleções hídricas contaminadas para práticas cotidianas é determinante para um número elevado de indivíduos infectados pelo *S. mansoni*, sendo um problema de saúde pública devido a sua relevância e risco de evolução do quadro. Destaca-se a necessidade de ampliar as pesquisas relacionadas ao tratamento da esquistossomose em Alagoas, como forma de agregar no controle da doença. Visto isso, o presente trabalho foi elaborado como estratégia de identificar os desafios apresentados durante o tratamento da esquistossomose em região endêmica de Alagoas. Participaram ativamente da pesquisa 132 pessoas residentes na Vila Nova, Viçosa, estado de Alagoas, Brasil; área popularmente endêmica para esquistossomose. A detecção dos participantes positivos foi realizada pelas técnicas de HPJ e Kato-Katz; o último como padrão ouro para emissão dos laudos. A adesão a farmacoterapia pode ser avaliada através de entrevistas realizadas cinco meses após o tratamento. Averiguou-se as interações medicamentosas, especialmente o uso concomitante do Praziquantel (PZQ) com antiepiléticos, além disso, foram relatadas reações adversas mais comumente associadas após administração oral do comprimido. Apesar dos relatos sobre o quadro de cepas de *S. mansoni* resistentes ao PZQ, o medicamento ainda é bem tolerado e fundamental para realização de quimioterapia preventiva em regiões endêmicas. O controle da esquistossomose é complexo e necessita de ações múltiplas, pois apenas a negatificação dos casos é insuficiente, demonstrando a urgência de práticas de saneamento básico, campanhas educativas e eliminação dos criadouros. Assim, pode-se discernir as carências no processo de contenção da doença e estabelecer metas específicas para regiões endêmicas.

Palavras-chave: Esquistossomose; Praziquantel; Doença Tropical Negligenciada

ABSTRACT

Schistosoma mansoni consists of the trematode responsible for schistosomiasis mansoni, a Neglected Tropical Disease, a major converter and endemic in 78 countries. In Brazil, schistosomiasis affected about 70,000 people in the period 2010-2017. Social vulnerability and exposure to contaminated water collections for daily activities is crucial for a high number of individuals infected with *S. mansoni*, being a public health problem due to its growth and risk of evolution of the condition. It highlights the need to expand research related to the treatment of schistosomiasis in Alagoas, as a way to add to the control of the disease. Given this, the present work was designed as a strategy to identify the challenges presented during the treatment of schistosomiasis in the endemic region of Alagoas. 132 people living in Vila Nova, Viçosa, state of Alagoas, Brazil, actively participated in the research; popularly endemic area for schistosomiasis. The detection of positive participants was performed using the HPJ and Kato-Katz techniques; the latter as the gold standard for issuing reports. Adherence to pharmacotherapy can be assessed through interviews carried out five months after treatment. It was investigated as drug relaxants, especially the concomitant use of Praziquantel (PZQ) with antiepileptics, in addition, adverse reactions more commonly administered after oral administration of the tablet were reported. Despite the reports on the situation of strains of *S. mansoni* resistant to PZQ, the drug is still well tolerated and essential for carrying out preventive chemotherapy in endemic regions. The control of schistosomiasis is complex and requires multiple actions, as only the denial of cases is insufficient, demonstrating the urgency of basic sanitation practices, educational campaigns and elimination of servants. Thus, deficiencies in the disease containment process can be discerned and specific targets established for endemic regions.



Keywords: Schistosomiasis; Praziquantel; Neglected Tropical Disease



LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BHE	Barreira Hematoencefálica
DALYs	<i>Disability Adjusted Life Years</i> (Anos de vida perdidos por incapacidade)
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DTN	Doença Tropical Negligenciada
ELISA	<i>Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay</i>
FABP	Proteína Ligada ao Ácido Graxo
FDA	<i>Food and Drugs Administration</i>
HPJ	Hoffman, Pons e Janner
MDA	Dialdeído Malônico
OXA	Oxamniquina
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PECE	Programa Especial de Controle da Esquistossomose
PFK	Fosfofrutoquinase
PP	Percentual de Positividade da Doença
PZQ	Praziquantel
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
RNA	Ácido Ribonucleico
SISPCE	Sistema de Informação do Programa de Controle da Esquistossomose
WASH	Estabelecimento de água, saneamento básico e higiene

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	09
2	OBJETIVOS	11
2.1	Objetivos Gerais	11
2.2	Objetivos Específicos	11
3	REVISÃO DA LITERATURA	12
3.1	Esquistossomose	12
3.1.1	Parasito	12
3.1.2	Ciclo de Vida	14
3.1.3	Descrição	15
3.1.4	Manifestações Clínicas	17
3.2	Diagnóstico	18
3.3	Tratamento	20
3.3.1	Histórico do Tratamento	20
3.3.2	Aspectos Farmacológicos e Relação Estrutura-Atividade do PZQ	21
3.3.3	Resistência ao PZQ	26
3.4	Controle da Esquistossomose	27
3.4.1	Vacinação	29
3.4.2	Metas 2021-2030 (OMS)	30
4	METODOLOGIA	31
4.1	Área e População de Estudo	31
4.2	Coleta de Materiais	31
4.3	Processamento das Amostras	31
4.4	Critérios de Exclusão e Amostra Final	32
4.5	Entrevista	33
4.6	Análise dos Dados Quantitativos	33
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	34
5.1	Resultados do Tratamento	35
6	CONCLUSÃO	39
	REFERÊNCIAS	40
	APÊNDICE A	45

1 INTRODUÇÃO

Endêmica em 78 países, a esquistossomose é uma Doença Tropical Negligenciada (DTN) e requer quimioterapia preventiva em 65% desses locais (Organização Mundial de Saúde; OMS, 2020). Sendo descrita pela primeira vez como bilharziose em 1851, apresenta diversas espécies transmissoras, demonstrando destaque para *S. haematobium*, *S. japonicum* e *S. mansoni*, esta última relatada em 1892, por Manson (BECK, 2007). A esquistossomose é uma doença que acomete principalmente as áreas tropicais e subtropicais, associada ao baixo nível de saneamento básico e dificuldade no acesso de água potável pela população (BRASIL, 2020).

No Brasil, a esquistossomose atinge cerca de 1,5 milhões de pessoas sendo, distribuídas em 19 Unidades Federadas, especialmente nos estados das regiões Nordeste e Sudeste, incluindo Alagoas (BRASIL, 2020). Práticas cotidianas em coleções hídricas (por exemplo, lavar roupa, banho e nadar) podem ser um fator de risco a infecção por *S. mansoni*, quando a população encontra-se em condições ambientais precárias e com acesso à água tratada limitados, devido à exposição das cercárias (CHAMPION, 2020).

Os movimentos migratórios e turismo em áreas endêmicas desempenharam importante função na disseminação da doença pela zona urbana, perdendo sua característica de ser restrita a ambientes rurais e esse contato tem sido relacionado com a reemergência dos casos (TIBIRIÇA *et al.*, 2011). As margens de reservatórios de água doce são propícias para o desenvolvimento do caramujo do gênero *Biomphalaria*, hospedeiro intermediário, essencial para evolução para forma de vida infectante (BRASIL, 2020).

A praticidade e baixo custo dos métodos parasitológicos, representados pelas técnicas de Hoffman, Pons e Janner (1934) e Kato-Katz (KATZ; CHAVES; PELEGRINO, 1972) evidenciam a escolha como padrão ouro para diagnóstico da esquistossomose. Porém, esses exames evidenciam baixa sensibilidade, sobretudo em infecções de baixa intensidade (BECK, 2007). Segundo o Sistema de Informação do Programa de Controle da Esquistossomose (SISPCE), entre os anos de 2009 e 2019 foram realizados mais de 9 milhões de exames no país, demonstrando um percentual de 4,29% de positividade, salientando maior prevalência nos primeiros anos (BRASIL, 2020).

O PZQ, consiste no fármaco de primeira escolha para o tratamento da esquistossomose. Em dose usual, apresenta boa tolerância, contudo manifesta alguns efeitos adversos, embora transitórios, pode provocar inapetência, tonturas, náusea, vômitos, prurido; os sintomas são associados com a carga parasitária e com a morte dos parasitos (FARMANGUINHOS, 2021). A limitação do tratamento ocorre decorrente do uso exclusivo do fármaco desde a década de 80, além da dificuldade de encontrar novos agentes quimioterápicos, pode-se observar uma possível resistência ao remédio (SILVA, 2017).

Todavia o tratamento seja fundamental, outras medidas precisam ser implementadas em associação com a farmacoterapia, como educação em saúde e ambiental, vigilância em saúde, saneamento básico, permitindo um controle mais efetivo da esquistossomose (TIBIRIÇA *et al.*, 2011). Durante a 73^a Assembleia Mundial de Saúde, 2020, foram lançadas as metas para o período 2021-2030 sobre as DTN, abordando tratamento em massa com praziquantel, garantia de acesso à água potável, saneamento básico e controle dos moluscos (OMS, 2020). O controle da esquistossomose é complexo, pois, precisa que sejam realizadas melhorias no diagnóstico, na interrupção do ciclo e serem dispostas condições básicas de vida a população, sendo um desafio a ser superado.

Apesar de ser uma doença estudada há muitos anos, ainda existe muito para ser entendido, como o mecanismo do PZQ, assim como, o aumento da sensibilidade dos diagnósticos, pois só assim é possível um real controle sobre os casos em áreas de baixa endemicidade. Visto isso, o trabalho buscou diagnosticar os casos positivos da esquistossomose, assim como, identificar os possíveis desafios do seu tratamento em comunidade endêmica do estado de Alagoas.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS

Analisar os aspectos do tratamento e controle da esquistossomose mansônica no município de Viçosa, estado de Alagoas (Brasil).

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Diagnosticar os casos positivos de esquistossomose;
- Identificar e avaliar as dificuldades relacionadas ao uso do Praziquantel;
- Relacionar a importância da técnica de diagnóstico utilizada com o controle da esquistossomose.

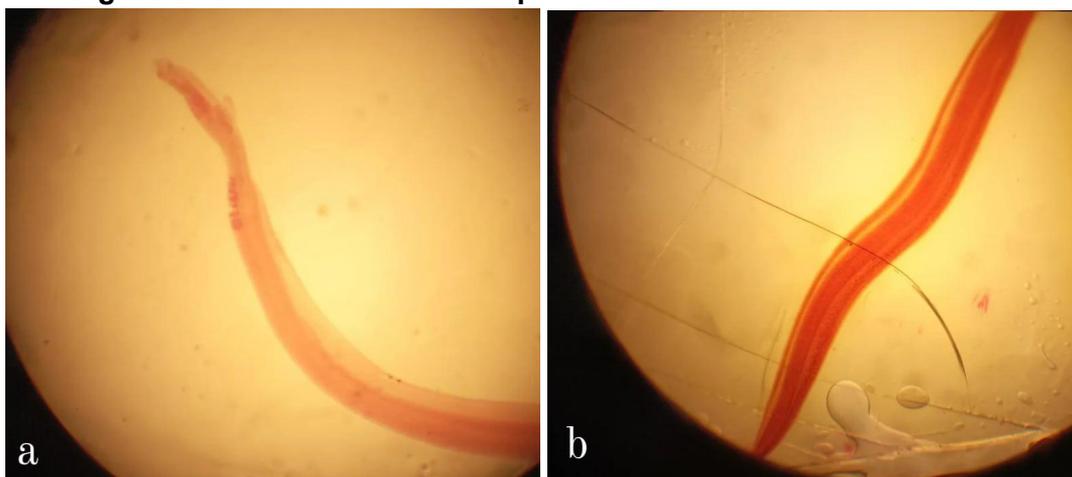
3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 ESQUISTOSSOMOSE

3.1.1 PARASITO

Diferente dos demais integrantes da classe dos trematódeos, o *S. mansoni* possui nítido dimorfismo sexual, como vistos nas Figuras 1A e 1B (REY, 2001). O macho apresenta aspecto branco e grosso, possui duas ventosas, sendo uma oral (afunilada) e outra ventral (acetábulo), além do canal ginecóforo, disposto longitudinalmente (REY, 2001). De outro modo, as fêmeas são mais finas e de coloração acinzentada, devido ao pigmento hemozoína presente, são depositados entre cem e trezentos ovos ao dia por cada fêmea (REY, 2001).

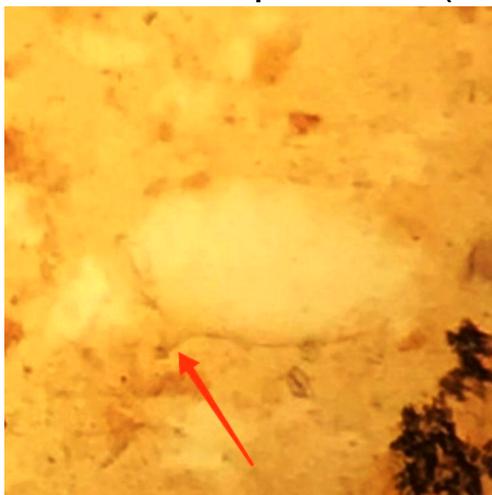
Figura 1- Vermes Adultos da espécie *Schistosoma mansoni*.



Macho (A); Fêmea (B). Fonte: Fotografia realizada pela autora, lâminas do acervo do LABPAR (2022).

Em geral, os ovos de *S. mansoni*, encontrados nos exames parasitológicos de fezes, são embrionados e possuem miracídio formado, caracterizado pela forma oval e espícula lateral (FIGUEIRA, 2012), como visto na Figura 2. A predominância desse parasita ocorre na América do Sul, África e Antilhas, é responsável pela infecção no intestino grosso, ocasiona um quadro clínico com presença de rush cutâneo, edemas, prurido, febre, distonia, diarreia, desconforto abdominal e hepatoesplenomegalia (BECK, 2007, FIGUEIRA, 2012).

Figura 2- Ovo de *S. mansoni* com espícula lateral (seta vermelha).



Fonte: Fotografia realizada pela autora, amostra positiva de participante do trabalho (2022).

O molusco de água doce, por sua vez, corresponde ao hospedeiro intermediário do ciclo do *Schistosoma*; referente a família *Planorbidae*. As três espécies que mais prevalecem no ciclo de vida do *S. mansoni* são: *Biomphalaria glabrata*, *B. tenagophila* e *B. straminea* (FIGUEIRA, 2012). O *B. glabrata*, possui grande destaque, devido sua ampla distribuição no país. Essa espécie, demonstra um padrão de conchas grandes (aproximadamente 40 mm), lisas, giros arredondados, coloração marrom, côncavo profundo no lado direito e concavidade rasa do lado esquerdo (CARVALHO *et al.*, 2005), como visto na Figura 3.

Figura 3- Concha da espécie, de caramujo, *Biomphalaria glabrata*.



Fonte: Fotografia realizada pela autora, acervo do LABPAR (2022).

Quando adultos, os vermes abrangem uma citomembrana externa com sete camadas, a superficial constitui o glicocálix, rica em carboidratos (camada poliônica) (REY, 2001). O tratamento de primeira escolha para esquistossomose é o Farmanguinhos Praziquantel (PZQ), em dose única e supervisionada, sendo eficaz

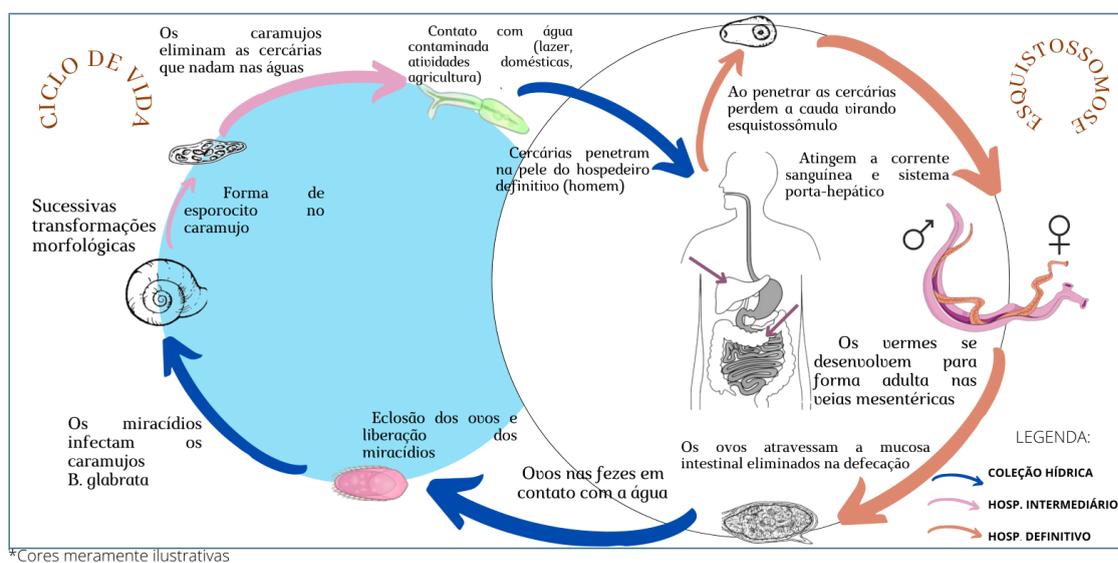
contra todos os estágios e todas as espécies da parasitose (FARMANGUINHOS, 2021).

3.1.2 CICLO DE VIDA

A esquistossomose manifesta-se a partir de um ciclo heteroxeno (Figura 4), abrangendo a reprodução assexuada no hospedeiro intermediário, representado pelos moluscos gastrópodes aquáticos e envolve reprodução sexuada no hospedeiro definitivo, o ser humano (BARROS, 2013). O gênero *Biomphalaria spp*, caramujo que participa como hospedeiro intermediário no ciclo, proporciona a evolução da forma de vida desse parasita, são infectados por miracídios e liberam as cercarias no ambiente, isso ocorre por intermédio de sucessivas transformações morfológicas que acontecem dentro do caramujo (FIGUEIRA, 2012). A liberação das cercarias pelos caramujos é induzida pela presença de altas temperaturas e luminosidade, devido a isso, ocorrem saídas intermitentes nos momentos de maior intensidade de luminosidade durante o dia (BARROS, 2013).

O principal fator determinante do início do ciclo de vida é o contato com águas contaminadas com fezes infectadas com ovos do *S. mansoni* (BECK, 2007). É preciso ratificar que a transmissão não acontece com o contato direto com o doente, sequer através de autoinfecção (BRASIL, 2020).

Figura 4- Ciclo de Vida da Esquistossomose.



Fonte: Autora, 2022

Segundo Neves et al (2004), único miracídio é capaz de gerar até 300 mil cercarias, além de determinar previamente o sexo das cercarias. A partir dessa forma, o parasito consegue infectar o hospedeiro definitivo, penetrando a pele e a mucosa, resultando na perda da cauda bifurcada, assim sendo nomeada de esquistossômulos (OMS, 1993 *apud* BECK,2007, BRASIL, 2014). Ao atingir a corrente sanguínea, os esquistossômulos conseguem alcançar os pulmões, coração e o sistema porta-hepático, local que evoluem para a forma adulta. Acometendo, principalmente as veias mesentéricas, os vermes adultos podem residir neste local durante vinte anos no hospedeiro (BECK, 2007, FIGUEIRA, 2012). As fêmeas produzem, por dia, em torno de 300 ovos, que atravessam a mucosa intestinal. A maioria dos ovos é eliminado junto às fezes e quando em contato com fontes de água, há eclosão e libertação dos miracídios, cerca de quarenta dias após a infecção (NEVES *et al.*, 2004, FIGUEIRA, 2012, BECK, 2007).

3.1.3 DESCRIÇÃO

Habitualmente denominada de “xistose”, “barriga d’água”, “Bilharziose”, “doença de Manson-Pirajá da Silva” ou “doença dos caramujos” (BRASIL, 2014, 2020), a esquistossomose é uma parasitose que atinge especialmente os países em desenvolvimento e pobres, das áreas tropicais e subtropicais, devido às condições higiênico-sanitárias precárias ao qual a população está submetida e dificuldade de acesso à água potável (FIGUEIRA, 2012, BRASIL, 2020).

A infecção ocasionada pelo platelminto *Schistosoma*, é uma doença antiga, cujos relatos demonstram a presença de ovos em múmias egípcias no período antes de Cristo (BRASIL, 2014). No século XIX, foi denominada de Bilharziose, em virtude de ter sido descrita a primeira vez por Bilharz (BECK, 2007). São seis espécies de *Schistosoma* que parasitam o homem, incluindo *S. japonicum*, *S. mansoni*, *S. haematobium*, *S. mekongi*, *S. guineensis* e *parentes* e *S. intercalatum*, no entanto apenas o *S. mansoni* encontra-se nas Américas do Sul e Central (BRASIL, 2014).

Dentre as espécies mencionadas, destaca-se o *S. haematobium*, agente da esquistossomose urogenital, caracterizado pela presença de espícula terminal, localizado na África e mediterrâneo e o *S. mansoni* agente da infecção no intestino grosso. Este último, se aloja em vasos sanguíneos do trato digestivo, se diferencia

pela sua espícula lateral e estar presente na África, América do Sul e Antilhas (BECK, 2007, BRASIL, 2014).

Em 2020, a esquistossomose acometeu 78 países, dentre esses, 51 países necessitaram utilizar quimioterapia preventiva, em virtude da intensidade moderada à grave da infecção (OMS, 2020). O fator socioeconômico é um aspecto que reflete o desenvolvimento das doenças parasitárias na comunidade, em consequência da ausência de políticas públicas e condições sanitárias precárias (JAIR; NARA, 2021). A subnotificação dificulta o conhecimento dos reais valores de óbitos e DALYs (*Disability-adjusted life years*; - indicador que mede a mor imortalidade considerando os anos de vida ajustados pela incapacidade ou perdidos pela morte prematura em decorrência da doença) (OMS, 2020, BRASIL, 2014).

No Brasil, a esquistossomose é considerada um problema de saúde pública, devido ao grande número de pessoas acometidas e gravidade provocada (BRASIL, 2014), acometendo cerca de 1,5 milhão de pessoas no país (LUMA; CAMPOS, 2020). Em 2018, quase 30% da população nativa viviam sem tratamento de esgoto, inclinam ao aumento nas regiões Norte, Nordeste e Sul (JAIR; NARA, 2021); fator importante para a disseminação da esquistossomose. Soma-se a essa grande transmissão, o fator da ampla distribuição geográfica da espécie *Biomphalaria glabrata* no país, presente em 16 Unidades Federativas, sendo, portanto, a mais disseminada dentre todas as espécies encontradas em território nacional (BRASIL, 2008). O caramujo é fundamental para o desenvolvimento do ciclo da esquistossomose, seu papel como hospedeiro intermediário no ciclo de vida.

Os movimentos migratórios e turismo em áreas endêmicas tiveram papel fundamental na propagação doença pela zona urbana, abandonando o perfil rural, esse contato tem sido associado com a reemergência dos casos (TIBIRIÇA *et al.*, 2011). A ocorrência da esquistossomose está relacionada a coleções hídricas contaminadas com as cercárias, da qual a comunidade faz uso para atividades cotidianas (agropecuária, domésticas, lazer) e a presença do molusco de água doce, do gênero *Biomphalaria* nesses locais (BECK, 2007, CHAMPION, 2020).

3.1.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O destaque da prevalência da esquistossomose e da gravidade da evolução dos quadros clínicos, configuram a mesma como problema de saúde pública (BRASIL, 2020). As doenças parasitárias, apesar da redução nas taxas de mortalidade, o índice de morbidade continua constante, responsável por 10% das infecções hospitalares pelo Sistema Único de Saúde (LUNA, 2002, CARMO; BARRETO; SILVA, 2003). Os sintomas da esquistossomose começam a ser manifestados após o período de incubação, que dura entre duas e seis semanas. A intensidade dos sintomas depende de aspectos como a localização, quantidade de parasito adultos e ovos retidos, reação imune e resposta ao tratamento (BRASIL, 2014, 2020, SCHALL, 2007).

A dermatite cercariana, desencadeada pela reação inflamatória cutânea como complicação da penetração das cercarias, é o sintoma inicial relatado, anterior ao período de incubação e desenvolvimento da forma de esquistossômulos (SCHALL, 2007, MORAIS, 2007). A fase aguda da doença pode ser assintomática ou apresentar um quadro mais grave, sendo referida no Brasil como Síndrome Toxêmica ou Febre de Katayama, no Japão (FIGUEIRA, 2012, BECK, 2007). Conforme descrito por Beck (2007), a fase aguda possui dois quadros distintos, o primeiro intitulado de fase pré-postural (definido pela presença de rash cutâneo, dor de cabeça, dores abdominais, diarreia e hepatomegalia); o segundo, fase pós-postural (corresponde ao período de produção e maturação dos ovos).

O estágio crônico desta patologia é associado com a forma intestinal e compreende o quadro hepatointestinal, caracterizado pelo aumento do fígado em decorrência dos granulomas que dificultam o fluxo dos vasos (SCHALL, 2007). Para compensar o panorama de hepatoesplenomegalia, hipertensão portal e circulação venosa anormal, o sangue segue a via de vênulas colaterais, visando contornar a oclusão. Ainda, há acúmulo de água na região abdominal- dessa maneira o paciente apresenta a ascite (Figura 5); quadro clínico definido popularmente como “barriga d’água” (SCHALL, 2007, BRANDÃO, 2011).

Figura 5- Manifestação clínica do quadro hepatoesplênico descompensado a esquistossomose, conhecida por ascite ou popularmente “barriga d’água”.



Fonte: Lambertucci, 2006 (*apud* Ministério da Saúde, 2014).

3.2 DIAGNÓSTICO

A esquistossomose compartilha manifestações clínicas semelhantes a outras patologias, podendo haver confusão no diagnóstico (BRANDÃO, 2011). Dessa forma, a determinação do quadro da parasitose acontece mediante a presença de ovos viáveis de *S. mansoni* em amostras de fezes ou na biópsia do paciente (BRASIL, 2008). Apesar do desenvolvimento de outras técnicas de diagnóstico (exemplos, ELISA, molecular e radioimunoensaio), a carência de investimento para doenças negligenciadas entrava o progresso na área (RABELLO, 2008).

Os métodos coproparasitológicos continuam sendo considerados “padrão ouro”, especialmente Hoffman, Pons e Janer (HPJ; 1934) e Kato modificado por Katz (KATZ; CHAVES; PELEGRINO, 1972), devido a sua simplicidade e acessibilidade, apesar da sensibilidade ser atenuada à medida que a prevalência e intensidade são reduzidas (BECK, 2007). Além disso, a semelhança morfológica entre certos parasitos e o tamanho inviabilizam sua aplicação, dessa forma, a microscopia exige treinamento prévio e um grande número de amostras para rastreamento de estudos epidemiológicos (SINGH, 1997).

Entre os exames parasitológicos podem ser classificados como qualitativos, realizados com maior praticidade, ou quantitativos, que conseguem estimar a carga

parasitária, por meio do total de ovos por grama de fezes (RABELLO, 2008). O método mais realizado nos laboratórios de análises clínicas para o diagnóstico de enteroparasitos consiste no HPJ (BRASIL, 2014). Alguns testes não se enquadram na pesquisa de ovos de *S. mansoni*, seja pela baixa sensibilidade, (exemplo, métodos de centrifugação - Faust e Blagg), seja pela densidade dos ovos (exemplo, técnica de flutuação de Willis). A eclosão de miracídios aponta sensibilidade apenas para ensaios de drogas, não sendo indicado para diagnóstico (RABELLO, 2008).

A importância de um diagnóstico sensível e específico é fundamental para confirmação da esquistossomose, pois algumas patologias quando acomete simultaneamente o indivíduo, interferem no curso da esquistossomose, a título de exemplo tem a Salmonelose, abscesso hepático, pacientes imunossuprimidos e hepatopatias (BRASIL, 2014). Precisa, portanto, distinguir a sintomatologia similar de outras enfermidades, caso da exposição de dermatite cercariana, que deve ser avaliada e descartada manifestações exantemáticas promovida por larvas de helmintos, evitando imprecisões (BRASIL, 2014).

Recomendado pela OMS, a pesquisa de ovos a partir da técnica de Kato-Katz é o procedimento amplamente utilizado para controle e análise epidemiológica da esquistossomose, posto que os resultados são quali-quantitativos (BRASIL, 2014). Constam limitações da técnica em virtude da sua sensibilidade baixa e pela disposição aleatória de ovos, havendo possibilidade de ausência de ovos na amostra. Com isso, resultados falsos negativos podem acontecer e, para isso, é aconselhável o uso de três amostras, com duas lâminas cada e a apropriada aplicação de métodos simultâneos (ALLAM, 2012, BRASIL, 2014).

À vista disso, opções adicionais vêm incluindo metodologias de detecção de anticorpos e antígenos; de sedimentação (exemplo, técnica do Percoll; e procedimentos moleculares (Reação em Cadeia da Polimerase - PCR) para pesquisa no molusco (ALLAM, 2012, TIBIRIÇA *et al.*, 2011). As técnicas sorológicas são bastante efetivas, contudo, é inviável sua aplicação em condições de campo e a dificuldade em separar infecção atual e anterior é uma adversidade, por isso não são empregados em rotina laboratorial da esquistossomose, sendo uma via complementar (ALLAM, 2012, SINGH, 1997). Em contrapartida, as pesquisas fundamentadas na parte genética esboçam desfechos consideráveis.

A amplificação do DNA do agente infeccioso por meio da reação em cadeia da polimerase (PCR) permite cópias específicas em larga escala, detectando até 1

fg da sequência repetitiva, conseqüentemente sua sensibilidade alcança dez vezes mais do que a do Kato-Katz e não corre risco de reações cruzadas com demais helmintos (RABELLO, 2008, PONTES *et al.*, 2003). Mostrando-se como possibilidade de interromper a transmissão, principalmente em países como o Brasil, que possui prevalência reduzida e morbidade sob controle, porém, a presença de indivíduos com baixa carga parasitária, não sensíveis aos métodos usuais é o grande desafio a ser superado (RABELLO, 2008). A associação com ensaios imunoenzimáticos e PCR foram retratados, tal qual o PCR-ELISA, sendo uma alternativa de pesquisa valiosa (SINGH, 1997).

3.3 TRATAMENTO

3.3.1 HISTÓRICO DO TRATAMENTO

O tratamento da esquistossomose teve início com aplicação de antimoniais trivalentes (tartarato de antimônio de potássio ou tartarato emético), via intravenosa por mais de um mês. Estes fármacos, eram eficazes contra as três principais espécies de *Schistosoma*, contudo demonstraram baixa adesão e efeitos colaterais intensos como distúrbios hepáticos e cardíacos, diarreia, anorexia e toxicidade. O mecanismo de ação desta classe de fármacos acontece mediante a inibição da fosfofrutoquinase (PFK), que pode ser evidenciada pela redução na concentração do produto frutose-1,6-difosfato, em consequência diminui a aldolase, deprimindo a glicólise, promovendo a morte do parasito pela depleção de energia anaeróbica (SILVA, 2017).

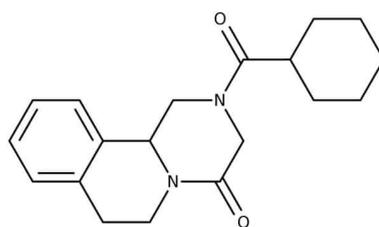
Assim, se desenvolveu o primeiro esquistossomicida de via oral, Lucanthone (Miracil D), família das tioxantenos, indicada para casos de *S. mansoni* e *S. haematobium*. Mais tarde, foi desenvolvido o Hycanthone, produto da hidroximetilação da lucantona, uso oral ou intramuscular, contudo foi suspenso devido riscos de necrose hepática e por ser mutagênico/ carcinogênico (SILVA, 2017).

Em 1964, foi a vez do Niridazol (Ambilhar®) se tornar o tratamento de escolha, administrado via oral durante uma semana, entretanto demonstrou baixa tolerância e perigo de nefrotoxicidade, alucinações e confusões (SILVA, 2017).

Nos anos 60, o Metrifonato (organofosforado) foi inserido como agente contra o *S. haematobium*. Ao final da década, a Pfizer alcançou o desenvolvimento do UK 4271, renomeado como Oxamniquina (OXA), que é um derivado da oxidação do Hycanthone, através da participação do fungo *Aspergillus sclerotiorum*. Apresentou bons resultados na taxa de cura, dose única oral, bem tolerada e efeitos colaterais mais amenos. Entretanto, sua produção foi limitada, dando espaço ao PZQ como medicamento de primeira escolha para o tratamento da esquistossomose (SILVA, 2017).

Ativo contra todas as espécies de *Schistosoma* e administrado em dose única oral, o PZQ, derivado tetra hidrogenado sintético de isoquinolina-pirazina, compreende um centro quiral, diferenciando suas conformações, (S)-PZQ e (R)-PZQ (Figura 6), equivalente sua atividade ao eutômero (R)-PZQ. A utilização do isômero puro seria a prática ideal ao reduzir os efeitos colaterais, melhorar o aspecto e propriedades organolépticas do comprimido; estudos acerca disso estiveram incluídos no plano da OMS durante 2008-2013. Apesar da mistura racêmica ser economicamente mais viável, Woelfle et al (2011), indicaram duas vias de síntese para essa purificação, envolvendo hidrólise da função amida e acidificação da amina com ácido tartárico; resultado considerado promissor e valores de custos aceitáveis.

Figura 6: Estrutura molecular do Praziquantel.



Fonte: Autora, 2022

3.3.2 ASPECTOS FARMACOLÓGICOS E RELAÇÃO ESTRUTURA-ATIVIDADE DO PRAZIQUANTEL

Além da esquistossomose, o PZQ atua no tratamento de *Taenia solium*, *T. saginata*, cestódeos (*Hymenolepis nana*, *Diphyllobothrium latum*), cisticercose (associação com albendazol) e trematódeos (FARMANGUINHOS, 2021). De sabor amargo, o comprimido possui aspecto branco, liso e circular, sob apresentação de 600 mg, cuja dosagem será obtida a partir da relação com o peso do paciente,

indicado, geralmente, 50 mg/Kg em adultos e 60 mg/Kg em crianças (Tabela 01) (FARMANGUINHOS, 2021).

Tabela 01- Dosagem do Tratamento da Esquistossomose com Praziquantel (600mg).

CRIANÇAS (60 mg/Kg)		ADULTOS (50 mg/Kg)	
PESO (Kg)	QUANTIDADE COMPRIMIDOS	PESO (Kg)	QUANTIDADE COMPRIMIDOS
13-16	1,5	27-32	2,5
17-20	2,0	33-38	3,0
21-25	2,5	39-44	3,5
26-30	3,0	45-50	4,0
31-35	3,5	51-56	4,5
36-40	4,0	57-62	5,0
41-45	4,5	63-68	5,5
46-50	5,0	69-74	6,0
51-55	5,5	75-80	6,5
56-60	6,0	>80	7,0

Fonte: Ministério da Saúde, 2022 (adaptado)

A terapia recomendada para a esquistossomose é a dose única e supervisionada do PZQ, presente na RENAME, e o seu acesso ocorre gratuitamente pelo Ministério da Saúde (TAVARES, 2014). Em caso de intercorrências no tratamento com PZQ, a escolha é a OXA (SILVA, 2017). Além do PZQ, é indicado a associação com corticosteróides, em infecções agudas, visando minimizar as reações imunológicas e manifestações sistêmicas (RABELLO, 1997). Para o quadro grave, o paciente pode necessitar de internação hospitalar e/ou cirurgia (BRASIL, 2020).

Em 2006, a OMS estabeleceu o manual de quimioterapia preventiva para helmintíases, dispondo sobre quando é necessária a prevenção, há indicação de farmacoterapia anual para comunidades de alto risco e bienal para zona de risco moderado. As crianças em idade escolar de áreas endêmicas, juntamente com pessoas que dependem da utilização de águas contaminadas, agricultores e

pescadores integram o grupo-alvo para o tratamento preventivo (*Preventive chemotherapy in human helminthiasis*, 2006, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

De rápida absorção, o PZQ tem seu pico demonstrado entre 1 e 3h após a ingestão. A taxa de cura evidencia 75-95% e 80-98% em relação a redução da carga parasitária com as crianças expressando o menor percentual de cura (FARMANGUINHOS, 2021). As propriedades farmacocinéticas do medicamento incluem efeito de primeira passagem, tempo de meia-vida de 1-2,5h, atravessa a Barreira Hematoencefálica (BHE - 10-20%) e excreção renal (80%), seus metabólitos são derivados hidroxilados e permanecem até 4 dias no organismo (FARMANGUINHOS, 2021).

O mecanismo de ação do fármaco ainda é indefinido, no entanto, a atividade anti-helmíntica *in vitro* é concedida pelas modulações dos canais de cálcio (L) dependentes de voltagem, subunidade beta (sensível a diidropiridinas), influenciando, portanto, nos processos de contração, liberação de neurotransmissores e expressão gênica (KOHN *et al.*, 2001, KOHN *et al.*, 2003, GREENBERG, 2005). Como resultado desse efeito contrastivo, o parasita relaxa o acetábulo permitindo seu fluxo para o fígado, tornando-o suscetível às reações inflamatórias e imunológicas (SILVA, 2017).

Além disso, o PZQ influencia nas trocas iônicas, favorecendo o influxo de sódio e dificultando o influxo de potássio, resultando na despolarização celular; e o aumento acelerado de cálcio intracelular com elevação do tônus muscular (TAVARES, 2014). Quando administrado em baixas concentrações sua ação promove uma paralisia espástica no parasito. Já em altas concentrações, a ação promovida é a vacuolização do tegumento e borbulhamento de tecidos cutâneos, resultado da variação de permeabilidade (FARMANGUINHOS, 2021, XIAO, MEI, JIAO, 2009).

Orienta-se a ingestão do comprimido inteiro, administrado junto com as refeições, inclusive evitar mastigação do mesmo e assim, impossibilitando casos de vômitos (FARMANGUINHOS, 2021). O uso do PZQ é indicado para crianças acima de quatro anos e sugerido repouso posterior, especialmente para atividades que exigem atenção (operar máquinas, dirigir, trabalhar sem apoio). Ademais, a ingestão de bebidas alcólicas não são sugeridas até um dia após administração do PZQ (FARMANGUINHOS, 2021).

O PZ é contraindicado em casos de insuficiência hepática ou renal grave, cisticercose ocular (pode ocasionar danos irreversíveis) e paciente em uso de digitálicos, visto que esses são antagonizados (FARMANGUINHOS, 2021). Não há estudos disponíveis em mulheres grávidas, enquadrado na categoria “B” do *Food and Drugs Administration* (FDA) e por isso, deve-se avaliar o risco benefício, especialmente durante o primeiro trimestre de gestação. Além disso, o PZQ atravessa até 20% pelo leite materno, portanto, lactantes em uso devem esperar um intervalo de 72h para nova amamentação (FARMANGUINHOS, 2021).

A biodisponibilidade sofre influência negativa quando utilizado concomitante com indutores do sistema microsomal hepático (citocromo P450), a exemplo de antiepiléticos, cloroquina, glicocorticóides, rifampicina. No caso deste último, os níveis plasmáticos de PZQ disponíveis não atingem os valores terapêuticos necessários (SILVA, 2017, FARMANGUINHOS, 2021). Já quando associado com inibidores do citocromo P450, como cimetidina e cetoconazol, sua concentração é elevada (FARMANGUINHOS, 2021).

A percentagem de cura da farmacoterapia é bastante próspera, contudo os efeitos colaterais relatados são preocupantes (BERHE, 1999), envolvendo situações de não adesão à terapia, devido algumas reações que ocorrem em resultados da ação anti-helmíntica (FARMANGUINHOS, 2021). A intensidade desses efeitos são proporcionais à seriedade da doença (SILVA, 2017). Os principais eventos adversos apresentados por Hailegebriel *et al* (2021) foram dores de cabeça e abdominal, vômito, tontura, fezes com sangue e fadiga, tais sintomas foram manifestados nas primeiras horas e de curta duração (Quadro 1).

Quadro 1- Relação de Reações Adversas ao Praziquantel.

	Vômitos
	Diarreia
SISTEMA DIGESTIVO	Cólicas abdominais
	Náuseas
	Urticária
CUTÂNEO	Erupção pruriginosa
	Eosinofilia
SANGUÍNEO	

	Elevação das enzimas hepáticas (raro)
	Tontura
SISTEMA NERVOSO	Cefaleia
	Confusão (incomum)
	Fraqueza
OUTROS	Cansaço
	Febre
	Inapetência

Fonte: Farmanguinhos, 2021 (adaptado).

A produção de antiparasitário com grupo nitroaromáticos, como o Niridazol, são reconhecidos pela sua propriedade parasitóforo (DIAS *et al.*, 2009), contudo, demonstram potencial tóxico (PADDA *et al.*, 2003). Diante disso, a pesquisa para desempenhar a atividade desejada com o menor dano possível é uma busca constante, o PZQ possui cinco sítios de substituição, sendo o R1 o principal alvo de estudos (SILVA, 2017). Abo-Ghalia; Somalian (1996) descrevem que a substituição pelos grupos 3-fluorobenzil e nicotinoil possuem capacidade de potencializar a ação esquistossomicida contra *S. mansoni*, em contrapartida, adição de isobutiril anule esse efeito.

A substituição em R4 permite um maior espaço molecular, os substitutos de amino e nitro foram implementados ao anel aromático do PZQ comercial (RONKETTI *et al.*, 2007). Porém, análogos amino do PZQ apresentaram redução na sua ação, enquanto, nitro derivados não desempenharam atividade contra a forma adulta do *S. mansoni* (PADDA *et al.*, 2003). A posição da modificação e natureza do grupo é de grande relevância, para atingir os resultados esperados (SILVA, 2017). Assim, os derivados não demonstram valores de eficácia consideráveis, nessa posição (RONKETTI *et al.*, 2007). Embora existam avanços nas pesquisas de similar do PZQ, ainda deve-se atentar para a resistência do mesmo.

3.3.3 RESISTÊNCIA AO PRAZIQUANTEL

Utilizado desde a década de 80 e com a propagação das campanhas de quimioterapias, o espectro de resistência ao PZQ é um risco apresentado no processo (KATZ, 1999). Sabe-se da existência de cepas resistentes de *S. mansoni* desde 1971, quando Rogers e Budding apresentaram estudos comprovando a resistência da linhagem de Porto Rico à hycanthone. Somente em 1994, a partir de estudos experimentais (FALLON, 1998, DOENHOOF *et al.*, 2002), e em 1995 foi evidenciado o primeiro caso de resistência ao PZQ no Senegal (STELMA *et al.*, 1995).

Indivíduos de áreas hiperendêmicas possuem determinado grau de resistência à esquistossomose, ademais, essa população desenvolve manifestações mais amenas, em razão da baixa carga parasitária (BRANDÃO, 2011). Melman *et al.* (2009), levantaram a hipótese de a definição da resistência ser equivocada, visto que, em situações endêmicas é comum a ocorrência de reinfecção. Todavia, os ensaios exibiram suscetibilidade reduzida ao PZQ, possibilitando o surgimento de resistência à medida que reservatórios não tratados reduzem (MELMAN *et al.*, 2009).

Existem três etapas de seleção que consistem na presença de indivíduos susceptíveis ao fármaco, frequência de heterozigotos, resistências na população e predomínio homozigótico para o fenótipo, respectivamente (BENNETT *et al.*, 1997 *apud* BARROS, 2013). A propriedade de resistência do hospedeiro é referente ao mecanismo imunológico disposto contra o parasito, além do estágio de vida e espécie interferirem na sensibilidade ao PZQ (FIGUEIRA, 2012).

O mapeamento genético do parasito e hospedeiro, permite avaliar os fatores que estão relacionados com o parasitismo é possível caráter de resistência, visto que o genótipo é determinante nessa associação (ROSA, 2008). Um recurso que pode ser abordado é a modificação genética, visto que a susceptibilidade dos caramujos depende da compatibilidade com a cepa geográfica do *S. mansoni*, tal qual a incompatibilidade ocorre como resultado de uma resistência inata do molusco, à vista disso, é uma possibilidade de controle (ROSA, 2008, COELHO *et al.*, 2004).

Marcadores moleculares, do tipo RAPD (*Randomly amplified polymorphic DNA*), auxiliam na diferenciação de estirpes sensíveis e resistentes, mediante distinção do padrão das bandas, de acordo com o grau de amplificação dos primers

(TSAI *et al.*, 2000). A expressão de P-glicoproteína e o gene MRP (*Multidrug resistance-associated protein*), participam da codificação de proteínas da família ABC, estão dispostos em altas quantidades, quando expostos às concentrações baixas de PZQ (FIGUEIRA,2012).

Intensificando o problema, a concepção de novos agentes quimioterápicos potencialmente eficazes e toleráveis ainda é limitado (SILVA, 2017). Portanto, é evidente a preocupação com a busca de uma segunda geração de esquistossomicidas, obtidas através de alterações no arranjo estrutural do PZQ e OXA, visando uma alternativa frente a resistência (SILVA, 2017). As principais opções de desenvolvimento incluem a síntese de análogos, elaboração de farmacóforos inéditos e achar novos produtos (SILVA, 2017).

Estudos evidenciam um efeito sinérgico do PZQ associado com os antimaláricos artemeter e artesunato, reduzindo a carga parasitária e elevando a taxa de cura, respectivamente, quando comparado com as atividades isoladas (UTZINGER *et al.*, 2001, UTZINGER *et al.*, 2003). O PZQ confere uma maior ação dos vermes adultos e a artemisinina, por sua vez, englobam os vermes jovens (UTZINGER *et al.*, 2003). Tal efeito citotóxico da artemisinina contra as principais espécies de *Schistosoma*, inclusive *S. mansoni*, se deve ao mecanismo ferro redox-heme equivalente no *Plasmodium* e *Schistosoma* (UTZINGER *et al.*, 2001). Essa hibridização amplia o espectro de ação, logo, é uma estratégia na busca de novos fármacos esquistossomicidas e reduz a probabilidade de resistência (DUAN *et al.*, 2012, DONG *et al.*, 2014).

3.4 CONTROLE DA ESQUISTOSSOMOSE

O controle da esquistossomose depende de duas concepções, o da morbidade, que almeja a redução da progressão da doença para forma grave, e o da transmissão, que atua na interrupção do ciclo evolutivo do parasita. Este último, corresponde a medida ideal de controle (KATZ, 1999). As ações de controle estão diretamente relacionadas com a classificação de risco da área especificada, possibilitando ajustar os objetivos e prioridades de acordo com a necessidade adequada (KATZ, 2018). O tratamento dos indivíduos infectados, de forma isolada é insuficiente, apesar de baixar a prevalência e intensidade da infecção, portanto, deve-se realizar ações preventivas como diagnóstico precoce, tratamento oportuno e

educação em saúde. Além disso, o saneamento e eliminação do vetor são medidas necessárias (KATZ, 1999, TIBIRIÇA *et al.*, 2011, BRASIL, 2014).

Assim, é imprescindível o bloqueio da cadeia de transmissão, através do aporte necessário dado pelo Estado e atividades desempenhadas pela sociedade civil organizada mediante implementação e gestão de programas específicos (TIBIRIÇA *et al.*, 2011). Após a implantação do Programa Especial de Controle da Esquistossomose (PECE) em 1977, o Ministério da Saúde desempenhou esforços em projetos nas áreas endêmicas, durante o período de 1977-1996 (BECK, 2007). A dedicação dos programas oficiais se concentra em campanhas periódicas de tratamento, realizando ainda, ações de menor abrangência, como a aplicação de moluscidas (por exemplo, o niclosamida) (BECK, 2007).

Na década de 80, a ênfase inclinava-se para o controle da morbidade, retirando o foco anterior do controle da transmissão, ademais, nesse momento, as estratégias dominantes realizavam a contenção química dos moluscos (BECK, 2007). O diagnóstico preciso é um instrumento fundamental para determinar dados epidemiológicos e rastreio do controle (RABELLO, 2008). A época 80-90 marcou o início dos inquéritos censitários (exame parasitológico em toda comunidade) e controle quimioterápico seletivo, indicado para portadores e família desses (FAVRE *et al.*, 2001, BECK, 2007).

A notificação obrigatória de manifestações graves em áreas endêmicas ou diagnosticadas com a doença em demais localidades, é uma forma de controle utilizada pelo sistema de saúde. Este, consiste em função da vigilância epidemiológica, ou seja, desenvolver formas de controle, como diagnóstico laboratorial, acesso a assistência médica e proteção dos pacientes (BRANDÃO, 2011). Porém, a carência de programas estruturados para o controle da esquistossomose pode desencadear o reaparecimento da doença controlada (ALLAM, 2012). Neste contexto, ferramentas precisam ser estabelecidas, ao exemplo de educação continuada em saúde da população, acerca da forma de transmissão e medidas de prevenção, almejando a diminuição da prevalência (JAIR; NARA, 2012).

3.4.1 VACINAÇÃO

Atualmente não há vacinação disponível contra a esquistossomose, porém, retrata uma alternativa viável para o controle. Com esse objetivo, a elaboração da vacina é bastante explorada, devendo impedir a migração e maturação dos parasitos (LUNA; CAMPOS, 2020). Outro aspecto essencial é desempenhar proteção em crianças pré-escolares, devido à grande exposição e casos de infecção desde os primeiros anos de vida (KATZ, 1999). A produção das vacinas acontece através do parasito atenuado ou a partir de antígenos específicos para ligação do verme (TEBEJE *et al.*, 2016).

Os testes atuais para as vacinas contra a esquistossomose abordam principalmente o uso de proteínas recombinantes (LUNA; CAMPOS, 2020). No Rio de Janeiro, o candidato selecionado foi o recombinante rSm14, composto por proteína ligadora de ácidos graxos (FABP) e possui o glicopiranosil lipídio como adjuvante do processo, atribuindo até 67% de redução da carga parasitária. Para este, não foi observado evento adverso grave, prosseguindo para a Fase 2, contudo, nenhuma resposta IgE específica foi produzida (MCMANUS *et al.*, 2020, MERRIFIELD *et al.*, 2016, TEBEJE *et al.*, 2016). A variabilidade das cepas de camundongos desempenharam proteção diferente para o mesmo antígeno (RICHTER; HARN, 1993).

Outra via de produção de vacinas, é a investigação de vacinas produzidas com cercarias atenuadas por radiação ultravioleta (UV), que revelaram diminuição considerável na quantidade de vermes e ovos, podendo desempenhar até 78% de proteção. Este efeito foi visto em dose única, mantendo-se até oito meses após, contudo, os riscos de efeitos indesejados são altos (LUNA; CAMPOS, 2020, TEBEJE *et al.*, 2016). A duração da proteção induzida e quantidade de doses aplicadas compõem o custo da vacina, portanto, os preços máximos devem corresponder a US\$ 4.30 por pessoa, caso apresente longa duração (15 anos), ou US\$ 3.50 por pessoa, para curta duração, ambas em dose única (GUYATT; EVANS, 1995).

Atualmente é despendido aproximadamente US\$ 0.12 para produção de um comprimido de PZQ de 600 mg, pela Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, órgão do Ministério da Saúde, mas, o que encarece a quimioterapia é a possibilidade de reinfecção após o tratamento (KATZ, 1999). Ao contrário das

demais infecções, a esquistossomose demonstra uma complexidade epidemiológica, desde sua transmissão até a variação biológica e imunológica, assim, o custo-benefício da vacina não se assemelha às demais (KATZ, 1999).

3.4.2 METAS DE DESENVOLVIMENTO SUSTENTÁVEL DA OMS 2021-2030

Em 2020, a OMS estabeleceu as novas metas para o desenvolvimento sustentável, para isso faz-se necessário acabar com a negligência das doenças tropicais, incluindo a esquistossomose, no prazo de dez anos. Com esse propósito, carece do fortalecimento do sistema de saúde. Apesar da evolução nos métodos de diagnóstico, como elaboração de biomarcadores para esquistossomose, financiado pela Johnson & Johnson, faz-se preciso avaliar as lacunas e prioridades dessas técnicas (OMS, 2020).

Sintetizando, medidas isoladas contêm a transmissão, mas não conseguem interromper o ciclo da doença, sendo imprescindível uma política de intervenção consolidada. Esta por sua vez, deve englobar todos os pontos e aspectos necessário, desde aplicação de exames mais sensíveis, eliminando o vetor, tratamento eficaz e seguro, medicamentos de segunda linha de escolha disponíveis, juntamente com as melhorias das condições de acesso a água e de saneamento básico para a população (OMS, 2020).

4. METODOLOGIA

4.1 ÁREA E POPULAÇÃO DE ESTUDO

O estudo foi realizado em uma área historicamente endêmica para a esquistossomose denominada de Vila Nova, no município de Viçosa (9° 21 '48 ``S 36° 14' 19"W), situado no leste alagoano. A localidade corresponde a uma região de grande risco de infecção para a esquistossomose e possui importante proximidade de coleções hídricas, como a do Rio Paraíba.

No presente estudo, foram cadastrados 201 indivíduos e as amostras foram colhidas entre os meses de abril e outubro (2022). A idade variou de 04 a 80 anos. Não houve a participação de gestantes ou lactantes, devido à contraindicação do uso do praziquantel (FARMANGUINHOS, 2021).

4.2 COLETA DE MATERIAIS

Para coleta do material fecal, foi realizada uma entrevista prévia e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), segundo Comitê de ética em pesquisa da UFAL (CEP-UFAL), CNS nº 466/2012 (BRASIL,2012), aprovado sob nº 39997520.2. Potes plásticos foram distribuídos para coleta das amostras fecais. Agentes comunitários e profissionais habilitados na coleta sanguínea auxiliaram ativamente no processo. Após coletadas, as amostras foram encaminhadas, sob refrigeração, para o Laboratório de Parasitologia do Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde (ICBS) da Universidade Federal de Alagoas (UFAL), AL, onde acondicionou e realizou as posteriores análises.

4.3 PROCESSAMENTO DAS AMOSTRAS

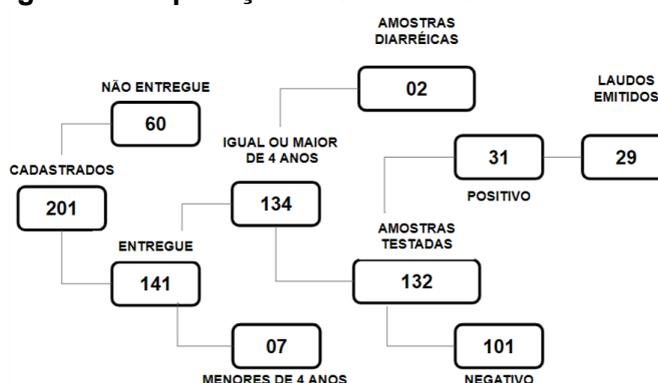
As amostras foram processadas pelas técnicas de Kato-Katz e HPJ. Para o Kato-Katz foi aplicada a metodologia Katz (1972) e utilizado o Kit Helm Test – Bio-Manguinhos ®. A análise de lâminas em duplicata e duplo-cego, delimitando 42 mg de fezes frescas por lâmina. Já o HPJ seguiu a técnica disposta por Hoffman, Pons e Janer (1934).

O resultado da quantidade de ovos de *S. mansoni* foram multiplicados por 24 para o método Kato-Katz, por ser um teste quantitativo, encontrando o número de ovos por grama de fezes, permitindo assim determinar a carga parasitária e intensidade da infecção. O cálculo de carga parasitária foi classificado em: intensidade leve, moderada (100-500 ovos por grama de fezes) e elevada (>500 ovos por gramas de fezes) (RABELLO, 2008).

4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO E AMOSTRA FINAL

Participaram ativamente da pesquisa 132 pacientes, obtidos após aplicação dos critérios de exclusão (Figura 7). A idade mínima definida para o estudo foi baseada nas contraindicações da utilização do praziquantel em crianças menores de 04 anos (FARMANGUINHOS, 2021). As amostras diarreicas inviabilizaram a realização das técnicas coproparasitológicas.

Figura 7- Fluxograma da aplicação dos critérios de exclusão e amostra final.



Fonte: Autora, 2022

Durante o mês de junho do corrente ano, o município foi acometido pela enchente do Rio Paraíba, visto essa situação, duas pessoas participantes da pesquisa mudaram de residência, impossibilitando a continuidade do projeto. Inclusive houve um prolongamento do período entre o tratamento e a entrevista.

O laudo final foi emitido para a equipe de endemias baseado no resultado obtido por meio do teste de Kato-Katz, padrão-ouro.

4.5 ENTREVISTA

Após cinco meses do tratamento, foi realizada uma entrevista com os participantes positivos. As questões foram pré-estabelecidas (APÊNDICE A), buscando analisar as características e padrões da farmacoterapia da esquistossomose com o PZQ, desde sua adesão, reações adversas, até a possibilidade de ocorrência de interações medicamentosas. O critério de seleção para os entrevistados foi ter laudo positivo e prescrição médica para uso de PZQ.

4.6 ANÁLISES DOS DADOS QUANTITATIVOS

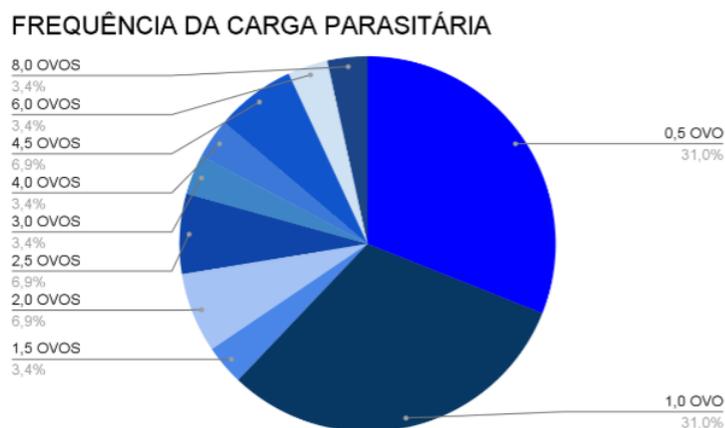
Os dados obtidos na pesquisa de campo foram quantitativos para seleção dos pacientes positivos e qualitativos no acompanhamento da farmacoterapia e controle. Foram estabelecidos o Percentual de Positividade para Esquistossomose (PP) no estudo de acordo com as diretrizes técnicas estabelecidas pela Vigilância Epidemiológica (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

$$PP = \frac{(\text{N}^{\circ} \text{ de pessoas com esquistossomose em um ano})}{(\text{Total de pessoas examinadas no mesmo período})} \times 100$$

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os participantes ativos apresentaram um perfil formado de 52,24% de participantes do sexo feminino e 47,76% do sexo masculino. A idade média correspondente foi de 29,38. A partir do processamento das amostras foram obtidos 31 casos de positividade para esquistossomose, sendo três obtidos exclusivamente pelo método HPJ, 22 unicamente no Kato-Katz e sete por meio de ambas as técnicas. Dessa forma, apenas 29 laudos foram emitidos e prescrito o tratamento com o PZQ. A intensidade da infecção do trabalho foi de 1,86, consistindo em nenhuma carga parasitária elevada e apenas 04 infecções moderadas (Figura 8). O PP da pesquisa correspondeu a 21,96%.

Figura 8- Frequência da média de ovos (duplicata) nos pacientes positivos pelo Kato-Katz.



Fonte: Autora, 2022

Os baixos resultados de positividade no estudo podemos associar com a escolha de técnica de diagnóstico, em virtude da baixa sensibilidade do Kato-Katz, bastante explorado na literatura (CARVALHO, 2012), assim a prevalência real da doença pode ser subestimada (BERHE, 1999). Outro aspecto que se observa é a ausência de infecções de intensidade elevada, o que pode ser relacionado com a região de análise, considerada endêmica e por consequência é praticada a quimioterapia preventiva anualmente. Ademais, a possibilidade de adquirir resistência a esquistossomose nessas localidades não pode ser descartada (BRANDÃO, 2011).

A dificuldade de precisão no diagnóstico interfere diretamente no controle, na estimativa de taxa de cura e na eliminação da esquistossomose como problema de saúde pública, precisando de uma melhoria ou substituição da técnica. Existem inúmeras metodologias desenvolvidas para esse fim, necessitando apenas de aprimoramentos, pois devem atender aos testes de reprodutibilidade, eficácia, valores preditivos e reatividade cruzada (RABELLO et al., 2008).

Segundo a OMS, 2020: o desenvolvimento de novos testes de diagnósticos é um direcionamento para eliminar a esquistossomose como problema de saúde pública até 2030. A reação em cadeia de polimerase (PCR) tem sido aplicada para análise de inúmeros parasitas (por exemplo, *Taenia*, *Leishmania*, *Giardia*) (SINGH et al., 1997). A PCR destaca-se frente às outras técnicas pela sua sensibilidade elevada, mesmo em poucas concentrações, e por não apresentar reatividade cruzada com demais helmintos (PONTES et al., 2003).

5.1 RESULTADOS DOS TRATAMENTOS

A farmacoterapia com o PZQ possui alguns desafios que reduzem sua adesão, relacionados com aspectos farmacotécnicos, possíveis interações e manifestação de reações adversas. Durante as entrevistas um participante se recusou responder sobre a realização do tratamento, outro negou tratamento devido à quantidade excessiva de comprimidos que seriam essenciais de acordo com o seu peso. Apesar dos demais reclamarem da quantidade e relatar o desconforto pelo tamanho, realizaram o tratamento em dose única.

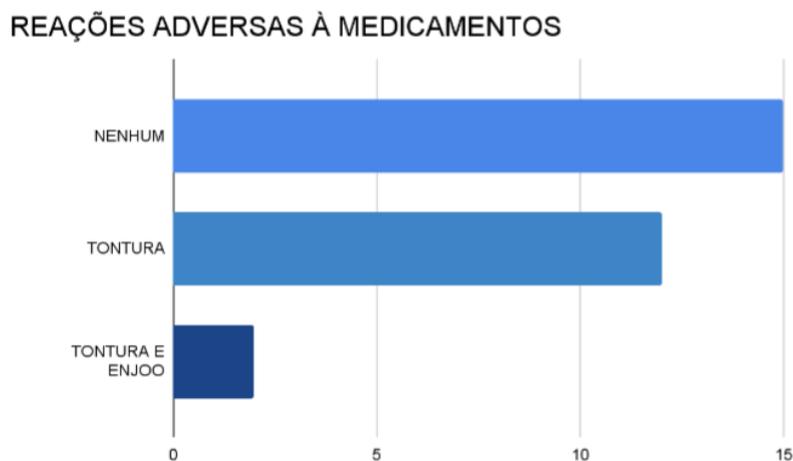
Para superar as dificuldades apresentadas na fase de tratamento foram investigadas os fatores que interferiram na terapia e realizadas as orientações necessárias. Segundo a Bula (FARMANGUINHOS, 2021), o ideal é administração do comprimido inteiro, em dose única e durante as refeições. Tão somente 22% (n=6) dos entrevistados seguiram as recomendações de fazer administração oral durante as refeições, 78% (n= 21) realizaram no momento antes de dormir.

As interações medicamentosas com o PZQ, são de extrema importância, pois podem influenciar na biodisponibilidade e consequente eficácia do anti-helmíntico. Dentre os remédios usados de forma concomitantes foram mencionados o uso de anti-hipertensivos (Losartana/ Captopril), antiglicemiante oral (Metformina), anti-inflamatório não esteróides (Ibuprofeno) e antiepiléticos. Esse último merece

uma atenção maior, em razão de ser um indutor do sistema microsossomal hepático (citocromo P450), promovendo redução dos efeitos do PZQ (FARMANGUINHOS, 2021).

Os vários efeitos colaterais (Figura 9) e recomendações conhecidos, como tontura, vômitos, repouso por 24 horas após e não ingestão de bebidas alcoólicas (BERHE, 1999, FARMANGUINHOS, 2021), podem ser muitas vezes um fator para não adesão à terapia. Posto que Silva (2017) versa sobre a relação entre os efeitos colaterais e a seriedade da doença, apenas um participante com carga moderada apresentou sintomas após ingestão do PZQ. Portanto, as manifestações não estão relacionadas com a carga pré-tratamento, como demonstrado também por BERHE (1999). Assim, podem ser formuladas algumas hipóteses: resistência à doença (BRANDÃO, 2011), horário próximo ao sono, reduzindo os efeitos decorrentes de alterações na consciência.

Figura 9- Reações adversas relacionadas ao uso do PZQ nos pacientes entrevistados.



Fonte: Autora, 2022

A participação ativa dos agentes de saúde é fundamental para um controle efetivo da doença. A entrega do medicamento pelo município é responsável pela grande adesão ao tratamento dos infectados. Cerca de um terço dos entrevistados não sabiam para que o remédio foi indicado, reforçando a importância do desenvolvimento de ações de educação em saúde produzidas para a população. A implementação e aprimoramento das maneiras de prevenção e aderência ao tratamento, porquanto visar apenas a recuperação do doente é insuficiente para a contenção da esquistossomose (KATZ, 1999, TIBIRIÇA *et al.*, 2011, BRASIL, 2014).

.A quimioterapia preventiva para a esquistossomose disposta em *Preventive chemotherapy in human helminthiasis* (OMS, 2006), é aplicada anualmente na área, contudo, apenas um único participante dos entrevistados relatou ter realizado. Dois participantes declararam uso anteriormente há mais de um ano e 23 informaram necessidade de tratamento pela primeira vez. Além disso, foi investigada a incidência de casos por famílias, sendo quatro que possuíam algum membro da família com resultado positivo para *S. mansoni* (esposa, marido, filho ou irmão) e um positivo para outras verminoses, os demais foram casos isolados para a infecção por *S. mansoni* na moradia.

A determinação do PZQ como tratamento padrão é uma escolha plausível com os estudos dispostos na literatura (DANSO-APPIAH, 2013) e seguro, diante do longo período de utilização em massa. Faz-se necessário a realização de mais estudos acerca da resistência farmacológica para a garantia de novas estratégias de tratamento. Danso-Appiah (2013), evidenciou que a OXA parece ser eficaz e é bem tolerada, em doses únicas, no Brasil. Entretanto, existem evidências de pacientes não curados com redução da carga parasitária, impossibilitando a detecção nos exames coproparasitológicos (FERRARI, 2003).

A averiguação da eficácia do medicamento envolve diversos fatores, desde os relatos de resistência e a grande susceptibilidade de reinfecção dessa população. O índice de negatividade varia conforme a metodologia definida, o intervalo após a cura e intensidade (BERHE, 1999). A inundação da cidade aumentou o risco, já elevado, da infecção por *S. mansoni*, sendo um fator crucial para determinação da taxa de cura do PZQ, pois viabiliza uma nova infecção, não podendo portanto concluir a falha do tratamento. O ideal seria a prática de testes coproparasitológicos mais sensíveis que comprovem a real negatividade de *S. mansoni* nos participantes.

As investigações de *S. mansoni* são fundamentais para o monitoramento, avaliação e vigilância da doença. A partir dos resultados pode-se estabelecer as políticas específicas, sua intensidade, frequência e duração das intervenções. A produção de diagnóstico rápido como o de ponto de atendimento padronizado e sensível, permite MDA direcionado, reduzindo os custos utilizados e sinalizando o tratamento. De maneira complementar, a realização de estudos de resistência ao PZQ tem que ser mais explorada (OMS, 2020).

Para alcançar as metas estabelecidas, é preciso solucionar os desafios apresentados, como a disponibilidade de medicamentos de qualidade a preços

acessíveis, que tem como embargo a cadeia de suprimentos serem separados. A coordenação das intervenções é importante para erradicação e eliminação como problema de saúde pública, então, é necessário definir o indicador de morbidade, controle dos moluscos (reduzindo o vetor), micro mapeamento e segmentação, acesso a quimioterapia, educação em saúde, alternativas ao PZQ e abrangendo atividades de WASH (OMS, 2020).

6 CONCLUSÃO

Apesar do número de amostras finais do estudo serem relativamente baixos, a pesquisa permitiu estabelecer quais os pontos carentes durante o tratamento e controle da esquistossomose em área endêmica. A partir disso, é possível estabelecer metas e estratégias específicas para solucionar os desafios debatidos. O desenvolvimento de novas metodologias ou maior acessibilidade em campo das técnicas existentes é primordial para a correta estimativa da população doente. O acompanhamento dessa comunidade não pode cessar, pois é essencial conseguir diferenciar quadros de ineficácia do tratamento e os casos de reinfeção, devido à permanente exposição ao risco de aquisição da esquistossomose. A pesquisa dará continuidade com a realização de novos testes de fezes com os indivíduos após o tratamento.

REFERÊNCIAS

- ALLAM, A. Diagnosis of Schistosomiasis in Low Endemic Areas. *In*: Rokni, M. B. **Schistosomiasis**. Londres, IntechOpen.: 2012. ISBN: 978-953-307-852-6. doi: 10.5772/26364.
- BARROS, G. V. **Avaliação da atividade in vitro dos extratos da semente de *Garcinia brasiliensis* e do isolado Guttiferone-Sobre vermes adultos do *Schistosoma mansoni***. 2013. 91 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, Mg, 2013.
- BECK, L.C.N.H. **Avaliação de abordagens sorológicas para discriminação das formas aguda e crônicas da esquistossomose mansônica humana**. 103 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências, Cpqam/Fiocruz, Recife, 2007.
- BERHE, N., *et al.* Praziquantel side effects and efficacy related to *Schistosoma mansoni* egg loads and morbidity in primary school children in north-east Ethiopia. **Acta Trop**. 1999 Jan 15;72(1):53-63. doi: 10.1016/s0001-706x(98)00084-9. PMID: 9924961.
- BRANDÃO, A. Entrevista com Dr. Jerolino Lopes Aquino: os desafios da esquistossomose. **Pharmacia Brasileira**, Online, v. 80, n. , p. 23-27, mar. 2011.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Esquistossomose**. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/e/esquistossomose-1/esquistossomose>. Acesso em: 16 mar. 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Vigilância da Esquistossomose Mansonii : diretrizes técnicas**. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – 4. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014.144 p. : il. ISBN 978-85-334-2152-3.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Vigilância e controle de moluscos de importância epidemiológica: diretrizes técnicas**. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2008. 178 p. (Série A: Normas e Manuais Técnicos). ISBN 9785233414389. Disponível em: http://portal.saude.gov.br /portal /arquivos /pdf / manual _controle moluscos.pdf.> Acesso em 14 jun. 2022
- CARMO, E.H., BARRETO, M.L., SILVA, J.B. Mudanças nos padrões de morbimortalidade da população brasileira: os desafios para um novo século. **Epidemiol. Serv. Saude**. 2(12):63-75, 2003.
- CHAMPION, T.S. et al. Monitoring schistosomiasis and sanitation interventions—The potential of environmental DNA. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Water**, v. 8, n. 1, p. e1491, 2021.
- COELHO, P. M. Z. *et al.* Biomphalaria tenagophila/Schistosoma mansoni interaction: current knowledge and perspectives for its application on the control of schistosomiasis mansoni. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz** , 99, supl. 1, p. 109-111, 2004.

DANSO-APPIAH, A., et al. Medicamentos para o tratamento da infecção por *Schistosoma mansoni*. **Cochrane**, Online, p. 1-44, fev. 2013.

DIAS, L.C., et al. Chemotherapy of Chagas' disease: state of the art and perspectives for the development of new drugs. **Quim. Nova**. 2209; 32: 2444-2457.

DOENHOFF, M.J., et al. Resistance of *Schistosoma mansoni* to praziquantel: is there a problem? **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**. Vol 96, Issue 5, p. 465–469, 2002.
[https://doi.org/10.1016/S0035-9203\(02\)90405-0](https://doi.org/10.1016/S0035-9203(02)90405-0).

DONG, L., et al. An artemisinin derivative of praziquantel as an orally active antischistosomal agent. **PloS One**. 9, p.112163, 2014.

DUAN, W., et al. Praziquantel derivatives exhibit activity against both juvenile and adult *Schistosoma japonicum*. **Bioorg Med Chem Lett**. 22, p. 1587-1590, 2012.

FALLON, P.G., et al. Schistosome resistance to praziquantel: Factor artifact? **Parasitol Today**. 12, p. 316-320, 1996.

FAVRE, T., et al. Evaluation of control measures implemented from 1977 to 1996 in the endemic area of schistosomiasis in Pernambuco, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brasília, 34(6), p. 569-576, 2001.

FIGUEIRA, A.R.P.S. **Análise por RAPD-PCR de genes envolvidos na resistência ao Praziquantel em *Schistosoma mansoni***. 61 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Biomédicas, Biologia Molecular e Medicina Tropical e Internacional, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, 2012.

GREENBERG, R. M. Are Ca²⁺ channels targets of praziquantel action?. **International journal for parasitology**, 35(1), 1–9, 2005.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2004.09.004>.

GUYATT, H.L., EVANS, D. Desirable characteristics of a schistosomiasis vaccine: some implications of a cost effectiveness analysis. **Acta Tropica** 59, p. 197-209, 1995.

HAILEGEBRIEL, T., NIBRET, E., MUNSHEA, A. Eficácia do Praziquantel para o Tratamento da Esquistossomose Humana na Etiópia: Uma Revisão Sistemática e Meta-análise. **J Trop Med**. 2021:2625255. Publicado em 20 de dezembro de 2021. doi:10.1155/2021/2625255

JAIR, M. L. L., & NARA, . L. M. A. Doenças parasitárias e a relação com o panorama sanitário, socioeconômico e a educação em saúde no Brasil: uma revisão narrativa da literatura. **Revista Multidisciplinar Em Saúde**, 2(1), 53, 2021.
<https://doi.org/10.51161/remis/730>. ANAIS

KATZ, N; CHAVES, A e PELLEGRINO, J. A sample device for quantitative stool thick-smear technique in schistosomiasis mansoni. **Rev Inst Med trop**. São Paulo. 14:397-400, 1972.

KATZ, N. Dificuldades no desenvolvimento de uma vacina para a esquistossomose mansoni. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Minas Gerais, v. 32, n. 6, p. 705-711, nov. 1999.

KOHN, A.B. *et al.* Schistosome calcium channel beta subunits. Unusual modulatory effects and potential role in the action of the antischistosomal drug praziquantel. **J Biol Chem** .276, p. 36873-36876, 2001.

KOHN, A.B., *et al.* Specific residues in the Beta Interaction Domain of a schistosome Ca²⁺ channel b subunit are key to its role in sensitivity to the antischistosomal drug praziquantel. **Parasitology**. 127, p. 349-356, 2003.

LUNA, E.J.A. A emergência das doenças emergentes e as doenças infecciosas emergentes e reemergentes no Brasil. **Rev. bras. epidemiol.** 5(3), p. 229-243, 2002.

LUNA, E.J.A. e CAMPOS, S.R.S.L.C. O desenvolvimento de vacinas contra as doenças tropicais negligenciadas. **Cadernos de Saúde Pública [online]**. v. 36, n. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0102-311X00215720>>. ISSN 1678-4464.

McMANAUS, D.P., *et al.* Schistosomiasis: from immunopathology to vaccines. **Semin Immunopathol.** 42, p. 355-71, 2020.

MELMAN, S.D. *et al.* Reduced Susceptibility to Praziquantel among Naturally Occurring Kenyan Isolates of *Schistosoma mansoni*. **PLoS Negl Trop Dis.** 2009. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2721635/>.

MERRIFIELD, M., *et al.* Advancing a vaccine to prevent human schistosomiasis. **Vaccine**. 34, p. 2988-991, 2016.

MORAIS, C.N.L. **Associação entre marcadores biológicos com os graus de fibrose hepática e atividade inflamatória no complexo hepatite c e esquistossomose**. 114 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências, Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2007.

NEVES, D., *et al.* **Parasitologia Humana**. 11^a Edição. Atheneu, 2004. ISBN:8573797371.

OMS. **Ending the neglect to attain the Sustainable Development Goals: a road map for neglected tropical diseases 2021–2030**. Geneva: 2020. 196 p. (ISBN 978-92-4-001035-2).

PADDA, R.S. *et al.* Mutagenicity of nitroaromatic degradation compounds. **Environ. Toxicol. Chem.** SETAC. 22, p. 2293-2297, 2003.

PONTES, L.A., *et al.* Comparison of a polymerase chain reaction and the Kato-Katz technique for diagnostic infection with *Schistosoma mansoni*. **Am J Tropic Med Hygiene** v.68, p.652–656, 2003.

PRAZICQUANTEL. Rio de Janeiro. Fundação Oswaldo Cruz/ Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos). 2021. Bula de Remédio.

RABELLO, A., *et al.* Diagnóstico parasitológico, imunológico e molecular da Esquistossomose mansoni. *In*: CARVALHO, O.S., COELHO, P.M.Z., LENZI, H.L. [Org.]. **Schistosoma mansoni e esquistossomose: uma visão multidisciplinar [online]**. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2008 pp.895-925. ISBN 978-85-7541-370-8. Available from SciELO Books <<http://books.scielo.org>>.

RABELLO, A.L.T., *et al.* Humoral responses in patients with acute Schistosomiasis mansoni infection who were followed up two years after treatment. **Clinical of Infectious Disease**. Chicago, 24, p. 304-308. 1997.

RABELLO, A., PONTES, L.A. & DIAS-NETO, E. Recent advances in the diagnosis of Schistosoma infection: the detection of parasite DNA. **Mem Inst Oswaldo Cruz**. 97, p.171-172, 2002.

REY, L. **Parasitologia**. 3ª Edição. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan S/A, 2001. ISBN 8527714787.

RICHTER, D., HARN, D.A. Candidate vaccine antigens identified by antibodies from mice vaccinated with 15 –or – 50-Kilorad-irradiated cercariae of Schistosoma mansoni. **Infection and Immunity** 61, p. 146-154, 1993.

ROKENTTI, F. *et al.* Praziquantel derivatives I: Modification of the aromatic ring. **Bioorg Med Chem Lett**.17, p. 4154-4157, 2007.

ROSA, FM., *et al.* Aspectos genéticos da interação Biomphalaria-Schistosoma mansoni. *In*: CARVALHO, OS., COELHO, PMZ., and LENZI, HL., orgs. **Schistosoma mansoni e esquistossomose: uma visão multidisciplinar** [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2008, pp. 511-527. ISBN 978- 85-7541-370-8.

SCHALL, V. [Organizadora] *et al.* **Os caminhos da esquistossomose dentro do nosso corpo. série esquistossomose; 8, Parte I**. Belo Horizonte: FIOCRUZ/Instituto René Rachou/, 2007. ISBN: 978-85-99016-09-1

SILVA, V. B.R., *et al.* Medicinal chemistry of antischistosomal drugs: Praziquantel and Oxamniquine. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, S0968089617302213. doi:10.1016/j.bmc.2017.04.031

SINGH, B. Molecular methods for diagnosis and epidemiological studies of parasitic infections. **International Journal for Parasitology**, 27(10), 1135–1145 1997. doi:10.1016/s0020-7519(97)00111-2.

STELMA, F.F., *et al.* Efficacy and side effects of praziquantel in an epidemic focus of Schistosoma mansoni. **Am J Trop Med Hyg**. 53, p. 167-170, 1995.

TAVARES, R.G., *et al.* Técnicas moleculares para o estudo e diagnóstico da infecção parasitária. **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases** [online]. 2011, v. 17, n. 3 [Acessado em 15 de fevereiro de 2022], pp. 239-248. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1678-91992011000300003>>. ISSN 1678-9199.

TAVARES, W. Drogas anti-helmínticas. *In*: TAVARES, W. **Antibióticos e Quimioterápicos para o Clínico**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, cap. 27. p. 455-470, 2014.

TEBEJE, B.M., *et al.* Schistosomiasis vaccines: where do we stand? **Parasit Vectors**. 9:p.528.15, 2016.

TIBIRIÇÁ, S.H.C., GUIMARÃES, F. B. e TEIXEIRA, M^a.T.B. A esquistossomose mansoni no contexto da política de saúde brasileira. **Ciência & Saúde Coletiva**

[online]. v. 16 1, pp. 1375-1381, 2011. Disponível em:
<<https://doi.org/10.1590/S1413-81232011000700072>>. ISSN 1678-4561.

TSAY, M., *et al.* Randomly amplified polymorphic DNA (RAPD) polymerase chain reaction assay for identification of *Schistosoma mansoni* strains sensitive or tolerant to antischistosomal drugs. **Journal of Parasitology**. 86:1, p. 146-149, 2000.

UTZINGER, J., *et al.* Relative contribution of day-to-day and intra-specimen variation in faecal egg counts of *Schistosoma mansoni* before and after treatment with praziquantel. **Parasitology**, 122(5), 537-544, 2001.
doi:10.1017/S0031182001007752.

WHO. **Preventive chemotherapy in human helminthiasis** : coordinated use of anthelmintic drugs in control interventions : a manual for health professionals and programme managers. 2006. ISBN 92 4 154710 3

XIAO S-H, Mei J-Y, Jiao P-Y. The in vitro effect of mefloquine and praziquantel against juvenile and adult *Schistosoma japonicum*. **Parasitol Res**. 2009;106:237-46.

APÊNDICE A – Entrevista

QUESTIONÁRIO

CÓDIGO _____

DATA ___/___/___

ENTREVISTADORA: _____

LOCAL: _____

- 1) Fez o tratamento indicado pelo médico?
 SIM NÃO
- 2) Teve alguma dificuldade para conseguir o remédio ou para tomar?
 SIM, QUAL? NÃO
- 3) Sabe para que foi indicado este medicamento?
- 4) Como tomou o remédio ? (1, 2 ou mais vezes)
- 5) Durante, antes ou depois das refeições?
- 6) Como se sentiu ao tomar o medicamento ? Melhor, enjoo, tontura, sono?
- 7) É gestante ou lactante? (Se mulher em idade fértil)
 SIM NÃO
- 8) Faz uso de alguma outra medicação?
 SIM, QUAL: _____ NÃO
- 9) Mais alguém na casa também testou positivo?
 SIM, QUEM: _____ NÃO
- 10) Foi a primeira vez que tomou o medicamento?
 SIM NÃO, QUANDO: _____

Observações/ Anotações: