

Parte IV - Tratamento

29 - Terapêutica clínica na Esquistossomose mansoni

Naftale Katz

SciELO Books / SciELO Livros / SciELO Libros

KATZ, N. Terapêutica clínica na Esquistossomose 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. 849-870. ISBN 978-85-7541-370-8. Available from SciELO Books <<http://books.scielo.org>>.



All the contents of this work, except where otherwise noted, is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Todo o conteúdo deste trabalho, exceto quando houver ressalva, é publicado sob a licença [Creative Commons Atribuição 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Todo el contenido de esta obra, excepto donde se indique lo contrario, está bajo licencia de la licencia [Creative Commons Reconocimiento 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

29

Terapêutica Clínica na Esquistossomose Mansonii

Naftale Katz

Pacientes aguardando para serem atendidos e tratados no posto de saúde de Água Branca, distrito de Comercinho, Minas Gerais.



Há quase um século, o tártaro emético (tartarato de antimônio e potássio) foi introduzido como primeiro agente terapêutico da esquistossomose (Christopherson, 1918). Em seguida, vários sais de antimônio foram introduzidos em uso clínico, a saber, tartarato de antimônio e sódio, disulfonato-bis-pirocatecol de sódio e antimônio (Stibofen[®]), tiomalato de antimônio e sódio (Anthiomaline[®]) e gluconato de antimônio e sódio (Tiostram[®]) administrados por via intramuscular ou intravenosa. Essas drogas produziam um grande número de efeitos colaterais e tóxicos, não raramente levando os pacientes a morte súbita por *fragmentatio cordis*. Por conta disso, tiveram o seu uso proscrito (Dias, 1949).

Durante a Segunda Guerra Mundial, cientistas da indústria farmacêutica Bayer, na Alemanha, desenvolveram o lucanthone (miracil D), mantido em sigilo até o fim da guerra. Com a vitória dos Aliados, essa descoberta foi incorporada pela indústria farmacêutica americana (Sterling Winthrop), passando a ser o primeiro agente esquistossomicida conhecido de uso oral. Todavia, de maior importância foram os estudos posteriores, já na década de 1960, quando a hidrometilação do lucanthone (miracil D) deu origem a uma droga ativa tanto por via muscular como por via oral, em dose única, denominada hycantone (Archer & Yarinsky, 1972). Infelizmente, efeitos tóxicos graves apareceram com o uso do hycantone, causando óbitos (muitos no Brasil) por atrofia amarela aguda do fígado (Andrade et al., 1974), levando novamente a que a terapêutica da esquistossomose ficasse sem opção, a não ser o uso do niridazol (AmbiharR), que, embora de uso oral, exigia administração da droga por cinco a sete dias, com tolerância baixa, especialmente causando convulsão e alucinação, além de apresentar mutagenicidade, carcinogenicidade e de ser embriotóxica e imunossupressora (Katz, 1977).

Na década de 1970, iniciam-se os estudos com a oxamniquine (Pfizer, Inglaterra), droga de tolerância boa e percentual de cura alto, especialmente no Brasil e em outros países do continente americano, mas sem os mesmos bons resultados terapêuticos no Egito e no lado oriental e central da África. No fim daquela década, aparece o praziquantel (descoberta alemã da indústria Merck, desenvolvida em conjunto com a Bayer), que, por apresentar tolerância boa e ação terapêutica marcante, ser ativo contra todas as espécies de *Schistosoma* que parasitam o homem, pode ser usado em larga escala, em dose única oral e com preço baixo. É atualmente considerada a droga de escolha para o tratamento clínico e uso em saúde pública nas áreas endêmicas da esquistossomose.

Neste capítulo serão revistos os estudos clínicos na esquistossomose mansoni com oxamniquine e praziquantel, bem como os derivados da artemisina (drogas desenvolvidas na República Popular da China, inicialmente para tratamento da malária), os problemas recentemente encontrados de resistência dos parasitos às drogas esquistossomicidas, a associação de drogas e, finalmente, os resultados obtidos com o uso desses agentes visando o controle da esquistossomose em zonas endêmicas.

Para conhecimento das outras drogas utilizadas previamente no tratamento da esquistossomose, bem como para conhecimentos mais extensos e detalhados das drogas utilizadas atualmente, existem várias revisões que devem ser consultadas, entre as quais estão as de Werbel (1970), Archer & Yarinsky (1972), Katz & Pellegrino (1974), Katz (1977), Davis (1993), Cioli, Pica-Mattoccia & Archer (1995). Recomenda-se especialmente o excelente livro de John Farley (1991) sobre a história da esquistossomose desde sua descoberta, passando por fatos pitorescos sobre a terapêutica.

OXAMNIQUINE

Em 1964, a indústria farmacêutica Pfizer (Sandwich, Inglaterra) iniciou um programa específico para o desenvolvimento de um novo agente esquistossomicida. Esses estudos tiveram como base inicial a análise de um grupo químico, aminoalquiltolueno. Este grupo havia sido investigado inicialmente nos Laboratórios Bayer (Eberfeld, Alemanha) durante a Segunda Guerra Mundial, e se tornou objeto de publicações após o fim da Guerra (Kikuth & Gönnert, 1948), quando as patentes (e todo o acervo de pesquisas) já estavam nas mãos dos vencedores (Estados Unidos, Inglaterra e União Soviética).

O composto mais ativo desse grupo, com estrutura semelhante ao lucanthone (miracil D), foi denominado mirasan. Seguindo processo semelhante ao observado com o lucanthone, que após hidroximetilação deu origem a um novo composto, muito mais ativo, o hycanthone (Etrenol[®]), a oxidação do UK-3883, pelo fungo *Aspergillus sclerotiorum*, deu origem ao UK-4271, posteriormente denominado oxamniquine (Foster, 1973).

Esse novo agente esquistossomicida recebeu o nome comercial de Mansil[®], que é uma mistura das palavras 'mansonii' e 'Brasil', onde foram realizados os primeiros ensaios clínicos com essa droga.

A oxamniquine é uma droga de cor amarelada, pouco solúvel em água. As cápsulas contêm 250 mg e a suspensão, 250 mg em 5 ml. Por ser um produto que necessita de uma etapa de fermentação, continuaram a ser fabricadas unicamente pela Pfizer. A falta de concorrência manteve o alto preço dessa droga, o que nos últimos anos fez com que seu uso diminuísse muito. Seguramente mais de 13 milhões de tratamentos já foram feitos no Brasil, não havendo relato de óbito relacionado ao uso do medicamento.

O primeiro ensaio clínico realizado no Brasil revelou que a oxamniquine administrada por via intramuscular na dose única de 7,5 mg/kg foi bem tolerada e muito eficiente. De fato, o único efeito colateral observado foi dor no local da aplicação. Todos os nove pacientes tratados foram considerados curados, inclusive os quatro que se encontravam nos primeiros meses de infecção (cinco a nove meses após contágio) (Katz et al., 1973). Posteriormente, novos ensaios foram realizados, por diversos grupos de investigadores no país, sendo sempre obtidos resultados semelhantes, ou seja, poucos efeitos colaterais (a não ser dor no local da aplicação, às vezes muito intensa, na maioria dos tratados com persistência por três a sete dias) e atividade terapêutica com eficácia em torno de 90% (ver Katz, 1973b). No suplemento em questão foram apresentados ensaios realizados na África, e os resultados dos ensaios no Quênia foram semelhantes aos obtidos no Brasil; já na antiga Rodésia (Zimbábue), praticamente não houve cura, e na Tanzânia os resultados também foram parecidos com os vistos no Brasil, mas com a dose quatro vezes maior, ou seja, 30 mg/kg.

Portanto, desde os primeiros ensaios pôde-se concluir que a oxamniquine por via intramuscular, na dose de 7,5 mg/kg, é bem tolerada (com exceção da dor local), com poucos efeitos tóxicos, e apresenta elevada atividade terapêutica; já na África oriental, embora a tolerância também tenha sido boa, o percentual de cura foi muito menor, mesmo com doses bem maiores que as ensaiadas no Brasil. Devido à dor local persistente, o laboratório produtor passou a fabricar a droga para uso oral. Ensaios clínicos no Brasil mostraram que a dose única oral de 15 mg/kg para adultos e 20 mg/kg para crianças apresentava boa tolerância, poucos efeitos tóxicos e índice de cura de 80% a 90% em adultos e de 65% a 90% em crianças (Silva et al., 1974; Katz et al., 1976; Katz, Zicker & Pereira, 1977). Os efeitos colaterais mais comumente observados após a administração da oxamniquine, nas doses acima preconizadas, são tonturas, náuseas,

cefaléia e sonolência, menor freqüência nas dores abdominais e vômitos. Essa sintomatologia surge uma a duas horas após a administração da droga e persiste na maioria dos casos por 24 horas. Em cerca de 0,5% dos casos tratados se observou irritabilidade, excitabilidade, alucinação ou convulsão. Exames complementares revelaram elevação dos níveis de transaminases plasmáticas, leucopenia, hematúria e/ou proteinúria em alguns pacientes. Alterações nos traçados eletroencefalográficos e eletrocardiográficos também foram encontrados (Silva et al., 1974; Katz et al., 1976; Katz, Zicker & Pereira, 1977; Bina & Spinola, 1976; Domingues & Coutinho, 1975; Katz, 1980). Pela segunda vez, houve uma reunião internacional no Brasil para a apresentação dos dados clínicos com participação de cientistas nacionais, do Egito e de outros países africanos. Os trabalhos apresentados foram publicados na *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 22 (supl. 4): 1-116 (em inglês) ou 22 (supl. 4): 117-238 (em português). Destes, vale destacar a confirmação de que a posologia para o tratamento das crianças (até 15 anos) infectadas com esquistossomose no Brasil deve ser maior (20 a 25 mg/kg) do que a utilizada em adultos (15 mg/kg). Foi ainda relatado que em um paciente previamente tratado com hycanthon (2,5 mg/kg, por via im) e não curado foi administrada a oxamniquine na dose de 14 mg/kg, dose única oral. Esse paciente continuou eliminando ovos viáveis de *S. mansoni* nas fezes, tendo fechado o ciclo com esse isolado (denominado MAP). A primeira e a segunda geração dos vermes obtidos experimentalmente de camundongos mostraram-se resistentes ao tratamento com hycanthon e oxamniquine, embora susceptíveis ao niridazol (Pedro et al., 1980).

Biópsias hepáticas realizadas antes e após tratamentos de pacientes esquistossomóticos não revelaram alterações que pudessem estar relacionadas ao uso da droga (Pedro et al., 1980; Andrade, Santos & Grimaud, 1980). Também não houve exacerbação das condições clínicas, histológicas ou patofisiológicas em 92 pacientes com formas hepatoesplênicas da esquistossomose associadas ou não às formas cardiopulmonares, com ou sem cianose, nefropatia e com presença de salmonelose crônica ou hepatite viral crônica. Coutinho e Domingues sugerem que, naqueles casos em que possa haver manifestações de hipersensibilidade, particularmente naquelas com formas cardiopulmonares severas, devem ser associados corticoesteróides à oxamniquine (Coutinho & Domingues, 1980). É interessante relatar a existência, na literatura, de reações de broncoespasmo e outras manifestações pulmonares e renais quando se usa a oxamniquine, provavelmente relacionadas à hipersensibilidade do organismo à mortalidade dos vermes, causada pelo agente esquistossomicida (Coutinho et al., 1988; Silva, 1974; Silva et al., 1978; Pedrosa, 1978).

A oxamniquine também revelou ser um agente útil no tratamento da esquistossomose recente, produzindo percentual de cura semelhante ao observado na fase crônica. Os bons resultados clínicos, laboratoriais e anatomopatológicos associados à ausência de efeitos mutagênicos importantes ou teratogênicos e/ou carcinogênicos em animais de laboratório indicavam a possibilidade do amplo uso da oxamniquine no corpo. De fato, os ensaios realizados por Coura et al. (1980), Katz, Rocha & Pereira (1980), Prata et al. (1980), entre outros, demonstraram boa aceitação pela população pesquisada e impacto imediato sobre as manifestações clínicas, proporcionando o bem-estar dos tratados, e sobre a prevalência da parasitose em áreas endêmicas. Também deve ser destacado o desaparecimento dos sinais e sintomas causados pela infecção esquistossomótica, com diminuição, inclusive, do tamanho do fígado e do baço, verificável alguns meses após o tratamento com os esquistossomicidas. Estes resultados tão favoráveis permitiram pela primeira vez que uma droga, em dose única e por via oral, pudesse ser aplicada a milhares de pessoas, sem grandes riscos, pelo ministério da Saúde do governo federal brasileiro por

iniciativa do Programa Especial de Controle da Esquistossomose (Pece). De fato, nesse Programa foram tratados milhões de brasileiros, inicialmente nos estados nordestinos, posteriormente na Bahia e em Minas Gerais (Camargo, 1980).

Após mais de 13 milhões de tratamentos realizados nas zonas endêmicas de esquistossomose no Brasil, sem relato de efeitos tóxicos ou adversos sérios, pode-se concluir que a oxamniquine é uma droga bem tolerada e com boa atividade terapêutica, para tratamento individual ou em larga escala, chamando a atenção que apenas o seu preço elevado é um fator limitante a sua maior disseminação, principalmente como medida de saúde pública.

É sugerida a leitura de duas revisões, para aqueles que querem mais detalhes a respeito da oxamniquine: a de Foster (1987), em que é revista a experiência clínica com a droga; e a de Cioli, Pica-Mattocchia & Archer (1995), para conhecimento de mecanismos de ação e farmacologia da oxamniquine.

PRAZIQUANTEL

Essa droga descoberta na década 1970, nos laboratórios da indústria farmacêutica (Merck, Darmstadt, Alemanha), teve seu desenvolvimento realizado em conjunto com os laboratórios Bayer. É curioso destacar que originalmente o grupo químico pirazino-isoquinolina (ao qual o praziquantel pertence) foi utilizado para encontro de novos tranqüilizantes (Groll, 1984). Por outro lado, mesmo após a comprovação no Brasil e em diferentes países do mundo de sua utilidade como esquistossomicida, em nosso país foi lançada comercialmente para tratamento de cestóides, daí o nome comercial de Cestox[®] e Cisticide[®], ao contrário do que ocorreu na África e na Ásia, onde é conhecido como Biltricide[®] ou Distocide[®]. O praziquantel (inicialmente Embay 8.440) foi selecionado após síntese de mais de quatrocentos compostos e apresenta ação anti-helmíntica polivalente.

O praziquantel produzido pela Bayer tem 600 mg por comprimido. Deve-se destacar que, menos de um ano após o registro da patente pelas indústrias farmacêuticas alemãs, a República Popular da China desenvolveu processo próprio de síntese do praziquantel e iniciou sua fabricação com o nome de Pyquiton[®]. Posteriormente, Shim Poong Pharmaceutical Company na Coreia do Sul, Eipico no Egito e Farmanguinhos no Brasil também passaram a produzir essa droga, o que levou a uma queda substancial do preço do medicamento (atualmente sete centavos de dólar americano por comprimido). Destaque-se que Eipico, no Egito, desenvolveu uma formulação oral líquida, própria para administração em crianças.

A absorção do praziquantel é rápida, pois a concentração máxima no soro é observada de duas a quatro horas após a ingestão. Também o processo metabólico da droga é rápido, com meia vida no plasma de uma hora. A concentração plasmática é influenciada pela dose, pela quantidade e qualidade da refeição e pela formulação da droga (Leopold et al., 1978; Dayan, 2003). Uma dieta rica em carboidratos aumenta a absorção da droga no homem (Mandour et al., 1990). Até 80% do praziquantel ligam-se às proteínas plasmáticas (Steiner et al., 1976). A eliminação da droga ocorre principalmente pela urina (80%), sendo o restante encontrado nas fezes e na bile. O metabolismo nos pacientes portadores da esquistossomose e nos animais infectados é menor do que nos animais não infectados. Em indivíduos saudáveis, em 15 minutos após a ingestão oral de praziquantel marcado com carbono radioativo (C-14) já se encontram 80% de metabólitos. Os principais metabólitos são: mono e diidroxí derivados do praziquantel (Dollery, 1999).

O praziquantel pode ser detectado no leite humano, mas em quantidades muito pequenas (apenas 0,0008%) (Cioli, Pica-Mattocchia & Archer, 1995). A administração conjunta de cloroquina ou previamente de carbamazepina e fenitoína podem reduzir a biodisponibilidade do praziquantel (Bittencourt, Garcia & Martins, 1982; Masimirembwa & Hasler, 1994).

Desde o início dos ensaios clínicos com praziquantel, a indústria farmacêutica contou com o apoio da Organização Mundial da Saúde (OMS) para a realização dos ensaios, com protocolos padronizados. Os primeiros ensaios clínicos foram realizados no Brasil, em pacientes infectados por *Schistosoma mansoni*, por Katz, Rocha & Chaves (1979); no Zâmbia, em pacientes com *S. haematobium*, por Davis & Wegner (1979); e no Japão e nas Filipinas, em pacientes com *S. japonicum*, por Ishisaki, Kamo & Boehme (1979) e Santos et al. (1979).

As doses recomendadas foram de 30 a 40 mg/kg (dose única) para *S. haematobium*, 40-50 mg/kg (divididos em duas doses) para *S. mansoni* e 60 mg/kg para *S. japonicum* (divididos em duas doses). Com essas doses foram obtidos de 80% a 90% de cura parasitológica. Os efeitos adversos mais frequentes foram dores abdominais, diarreia, náusea, vômito e anorexia. Quanto ao sistema nervoso central foram detectados: cefaléia, tonturas, cansaço e, menos frequentemente, a sensação descrita pelos pacientes como 'cabeça oca' e a sensação de quente e frio; outras reações colaterais foram o aumento da temperatura corporal e manifestações na pele, como prurido e urticárias. Essas reações aparecem algumas horas após a ingestão da droga com duração, na quase totalidade dos casos, de 24 a 48 horas (Katz, Rocha & Chaves, 1979; Davis & Wegner, 1979; Ishizaki, Kamo & Boehme, 1979; Santos et al., 1979).

As manifestações cutâneas às vezes aparecem quatro a seis dias após o tratamento, o que leva alguns pesquisadores a acreditarem que se trata de uma reação do organismo à liberação de substâncias devido à morte dos vermes. Alterações laboratoriais observadas foram principalmente o aumento da eosinofilia, mas também discretas alterações eletrocardiográficas.

Uma comissão internacional que reviu os estudos de mutagenicidade com drogas esquistossomicidas concluiu que o praziquantel não apresentou genotoxicidade nos esquemas utilizados (Kramers et al., 1991).

Ensaio realizados em pacientes com forma hepatoesplênica apresentaram bons resultados (Coutinho et al., 1984; Bassily et al., 1985). Quando havia acometimento cerebral por *S. mansoni*, *S. haematobium* ou *S. japonicum*, o praziquantel isolado ou em associação com corticóides também apresentou bons resultados (Watt et al., 1986; Scrimgeour & Gajdusek, 1985). Na fase aguda da esquistossomose mansoni o praziquantel também revelou seu bom potencial curativo (Katz et al., 1980; Lambertucci, 1993; Farid et al., 1987).

Alguns autores têm preconizado o aumento da dosagem do praziquantel, visando melhorar o índice de cura, propondo esquemas de duração prolongada de até cinco dias (Cunha, Cançado & Rezende, 1987; Ferrari et al., 2003). É evidente que, quando o objetivo é o tratamento em larga escala em zonas endêmicas, este último esquema revela-se inviável. Mesmo para o tratamento individual, o aumento do percentual de cura observada não o justifica. Para os pacientes não curados é melhor repetir o tratamento com a mesma droga inicial e, se mesmo assim não houver cura, usar outra droga (Katz et al., 1991).

Uma questão que tem surgido frequentemente é se mulheres grávidas (ou com idade apropriada para engravidar) e aquelas que estão amamentando deveriam ser tratadas especificamente. Como, até o presente, não foram realizados ensaios clínicos controlados em mulheres nessas condições, o Food and Drug Administration (FDA), agência que controla e libera os medicamentos nos Estados Unidos da América,

classificou o praziquantel na categoria B no que se refere à gravidez, isto é, 'droga presumidamente segura baseado em estudos animais'. Isso levou a maioria dos programas de controle a excluírem as mulheres grávidas e aquelas que estão amamentando. Em trabalho recente, fundamentado nos casos existentes na literatura, Olds (2003) propõe que as mulheres grávidas sejam tratadas. Por outro lado, para aquelas que estejam amamentando, recomenda-se que seja feita a interrupção da amamentação materna por 48 horas, para poderem também ser submetidas ao tratamento com praziquantel.

A administração da cimetidina bloqueia o metabolismo do praziquantel em ratos, aumentando significativamente a concentração do esquistossomicida no soro dos animais. A mesma ação também foi revelada para o cetoconazol e o miconazol no metabolismo do praziquantel (Diekmann, Schneidereit & Overbosch, 1989). Foi mostrado que o uso conjugado do praziquantel (200 mg/kg por dois dias seguidos) e da cimetidina (mesma dosagem) produziu 100% de mortalidade dos vermes (Ebeid et al., 1994). Posteriormente, a associação praziquantel (25 mg/kg x três, com intervalos de duas horas entre as doses) e cimetidina (400 mg, antes de cada dose) foi utilizada com resultados bons para o tratamento da neurocisticercose em apenas um dia (Overbosch, 1992; Corona et al., 1996; Lópes-Gomes et al., 2001). Também foram obtidos resultados semelhantes quando a cimetidina foi substituída por uma dieta rica em carboidratos (650 calorias), administrada trinta minutos antes do praziquantel (Lópes-Gomes et al., 2001). Infelizmente, os autores não detalharam a dieta utilizada. Todavia, os dados desses autores concordam com os de Mandour et al. (1990), quando utilizaram dieta constituída de óleo, feijão e pão de trigo, mas deve-se chamar a atenção para o trabalho de Metwally et al. (1995), que encontraram diminuição da concentração do praziquantel em soros de pacientes quando essa droga foi administrada conjuntamente com 50 g de glicose ou 2 g de bicarbonato. Assim, parece não ser a glicose (ou ela isoladamente) a responsável pelo aumento do nível de praziquantel no plasma. O uso concomitante da cimetidina com o praziquantel aumenta significativamente, em até duas vezes e meia, a biodisponibilidade dessa última droga (Overbosch, 1992; Corona et al., 1996).

A cimetidina é um inibidor do citocromo P_{450} e antagonista do receptor H_2 da histamina, e é essa inibição que deve ser a responsável pelo aumento da concentração do praziquantel no plasma, mediante inibição da degradação metabólica dessa droga pelo fígado, quando as duas drogas são administradas conjuntamente em animais de laboratório ou no homem (Overbosch, 1992). O mesmo efeito foi revelado pela cimetidina quando em administração conjunta com anticoagulantes orais, teofilina e mebendazol (Brosen, 1990; Bekhti & Piroti, 1987). O uso concomitante de corticoesteróides e praziquantel diminui a biodisponibilidade deste último (Vásquez, Jung & Sotelo, 1987); mesmo assim, essa associação tem sido recomendada para diminuição das reações inflamatórias, seja na neurocisticercose ou na forma toxêmica da esquistossomose aguda, mas as drogas devem ser administradas com algumas horas de intervalo entre elas.

Ensaio multicêntrico, duplo-cego, foi realizado por quatro grupos de pesquisadores brasileiros. Esse estudo, patrocinado pela Merck, foi desenhado para comparar a tolerância e atividade do praziquantel com a oxamniquine (Rezende, 1985). Ambos os medicamentos foram administrados por via oral em dose única, na média de 55 mg/kg de peso corporal para praziquantel e 16 mg/kg para a oxamniquine. A idade dos indivíduos variou de oito a 65 anos, com uma média de 20,6 anos, sendo 25% abaixo de 15 anos e 9% acima de trinta; 7% eram pacientes com forma aguda, 70% com forma intestinal ou hepatointestinal e 5%, forma hepatoesplênica. Em torno de 80% apresentaram carga parasitária (medida pelo número de ovos de

S. mansoni nas fezes, pelo método de Kato-Katz) de baixa ou média intensidade, isto é, até 500 ovos/grama (Katz, Chaves & Pellegrino, 1972). Foram tratados em torno de 270 pacientes com cada uma das drogas. A incidência e gravidade dos efeitos colaterais foram semelhantes nos dois grupos tratados, porém desconforto abdominal e diarreia foram significativamente mais frequentes com praziquantel e tontura, com oxamniquine. Também no grupo tratado com praziquantel foram observados, como efeitos colaterais importantes, reação urticariforme em dois casos, prurido e febre em quatro casos e, no grupo com oxamniquine, um caso de convulsão. Outros efeitos colaterais observados com maior frequência foram tonturas, cefaléia, náusea, vômito e diarreia. A cura parasitológica (revelada por pelo menos três exames de fezes no sexto mês pós-tratamento) foi de 75,5% para o praziquantel e de 69,8% para a oxamniquine, não havendo, portanto, relevante diferença estatística entre os dois grupos. Nos pacientes não curados houve redução significativa de 88,6% e 74,6% na média do número de ovos eliminados por grama de fezes, respectivamente para o praziquantel e a oxamniquine (Rezende, 1985). Esse ensaio foi importante para concluir que no Brasil as duas drogas equivalem-se em efeitos adversos e atividade de cura e ambas podem ser consideradas bons esquistossomicidas, seja para o tratamento na clínica médica, seja para o uso em programas de saúde pública.

Já foram administrados mais de 53 milhões de doses de praziquantel, especialmente no Egito, Brasil, China e Filipinas, sem registro de nenhum caso fatal (Fenwick et al., 2003).

DERIVADOS DA ARTEMISINA

A artemisina é o princípio ativo das folhas de *Artemisia annua*, planta utilizada há mais de dois mil anos para tratamento de febre na China. A partir da década de 1970, a artemisina e seus derivados (arteméter e artesunato) foram estudados e desenvolvidos pelos cientistas chineses, inicialmente, para o tratamento da malária. A atividade esquistossomicida foi descrita, também pelos chineses, com base em animais experimentalmente infectados por *S. japonicum* (Le et al., 1982) e posteriormente por *S. mansoni* e *S. haematobium* (Araújo, Kohn & Katz, 1991; Xiao et al., 2002).

Ensaio clínicos já foram realizados em mais de três mil indivíduos, especialmente visando reduzir a incidência e intensidade da infecção em residentes de zonas endêmicas. De fato, Utzinger et al. (2000) ensaiaram o arteméter na Costa do Marfim, África, por via oral, na dose de 6 mg/kg, administrada a cada três semanas, por seis vezes. Antes, os escolares haviam sido tratados por duas vezes com praziquantel, com intervalos de quatro semanas. A avaliação final foi feita três semanas após o término do tratamento. Não foram relatados efeitos colaterais graves com o uso do arteméter. O grupo que recebeu o arteméter teve incidência de infecção por *S. mansoni* significativamente menor que a do grupo-controle de 128 tratados; 31 (24,2%) se infectaram, enquanto no outro grupo dos 140 pacientes, 68 (48,6%). Também a média geométrica do número de ovos de *S. mansoni* foi menor no grupo tratado com arteméter quando comparado ao de controle (19 e 32 ovos/grama de fezes). Resultados similares já haviam sido descritos antes em trabalhos realizados na República Popular da China, em área endêmica de *S. japonicum* (Xiao, Booth & Tanner, 2000).

Deve-se chamar a atenção para o potencial perigo do uso continuado e prolongado da artemisina e seus derivados em área endêmica para malária, pois teoricamente existe a possibilidade do aparecimento

de resistência a essas drogas, que atualmente são muito importantes para o tratamento dos indivíduos infectados por *Plasmodium falciparum*, especialmente devido ao rápido e eficaz efeito que apresentam nos casos de envolvimento cerebral causado por esse parasito. Embora exista a possibilidade do uso em população residente em zona endêmica para que esta não se infecte por *Schistosoma*, as formulações atuais da artemisina e/ou seus derivados não parecem ter indicação do ponto de vista prático, seja pela necessidade do tratamento repetido e constante nessas áreas, seja pela possibilidade do aparecimento de formas resistentes a essas drogas na malária. Todavia, é possível indicá-las para o tratamento de curto prazo de pessoas que obrigatoriamente têm que entrar em contato com águas contaminadas em zonas endêmicas, como o pessoal das Forças Armadas ou limpadores de canais de sistema de irrigação.

RESISTÊNCIA ÀS DROGAS ESQUISTOSSOMICIDAS

Foram Rogers & Bueding (1971) que pela primeira vez demonstraram a existência de uma cepa de *S. mansoni* resistente a um agente esquistossomicida. De fato, camundongos infectados com uma cepa de *S. mansoni* de Porto Rico foram tratados com hycanthone, por via intramuscular, e, nestes, foi vista parada temporária da eliminação de ovos nas fezes. Quando os ovos voltaram a ser encontrados nas fezes, 12 meses após o tratamento, estavam viáveis, dando origem a miracídeos capazes de infectar caramujos. As cercárias provenientes destes foram utilizadas para infecção de camundongos, cujos vermes adultos mostraram estar resistentes ao tratamento com hycanthone (Rogers & Bueding 1971). Logo em seguida, Katz, Dias & Araújo (1973) isolaram, também pela primeira vez, cepas de *S. mansoni* provenientes de dois pacientes menores que haviam sido tratados por duas vezes com hycanthone e uma vez com niridazol e mesmo assim continuavam eliminando ovos viáveis nas fezes. Fechando o ciclo em laboratório, os camundongos infectados por essa cepa (WW) mostraram resistência ao tratamento com hycanthone e também com oxamniquine (Katz, Dias & Araújo, 1973). Vários estudos posteriores confirmaram a existência de cepas resistentes a esses agentes esquistossomicidas (Campos et al., 1973; Dias et al., 1978; Dias, Pedro & Debelardini, 1982; Coles et al., 1987; Araújo & Souza, 1991; Coelho, Lima e Silva & Nogueira-Machado, 1997; Conceição, Argento & Correa, 2000). Em 1991, Katz et al. trataram dois grupos de crianças: o primeiro constituído de noventa pacientes, com oxamniquine (dose única, oral, de 20 mg/kg; e o segundo, de 110 pacientes, com praziquantel (dose única oral, de 60 mg/kg). O percentual de cura foi semelhante em ambos os grupos (85%). Em seguida, os não curados com a droga utilizada receberam a outra medicação. No total, para o segundo tratamento, foram tratados 12 pacientes com oxamniquine ou com praziquantel. Destes, apenas um continuou eliminando ovos viáveis de *S. mansoni*. Esse ensaio mostrou que indivíduos não curados com oxamniquine foram curados com praziquantel e vice-versa. Destaque-se ainda que foram obtidos cinco isolados dessas crianças antes do primeiro tratamento. Não foi detectada correlação entre a resposta à droga utilizada nas crianças e as obtidas em animais de experimentação, permitindo a conclusão de que a falha terapêutica clínica nem sempre está associada à resistência da cepa de *S. mansoni* e que a resposta ao tratamento é droga específica (Katz et al., 1991).

Fallon & Doenhoff (1994) utilizaram um *pool* de cercárias provenientes de quatro isolados de *S. mansoni* oriundos de regiões geográficas diferentes. Após sete tratamentos com doses subcurativas de praziquantel, que foram sendo aumentadas a cada tratamento, obtiveram uma cepa da qual 93% dos vermes sobreviveram

a três doses de 300 mg/kg, enquanto apenas 10% dos vermes sobreviveram, no grupo-controle. Essa cepa demonstrou ser resistente ao praziquantel, mas sensível ao uso da oxamniquine, isto é, trata-se de cepa resistente a uma droga específica.

Os resultados dos exames coproparasitológicos realizados em populações residentes em Richard Toll (Senegal) após o tratamento com praziquantel (dose única, oral, de 40 mg/kg) revelaram uma baixa porcentagem de cura, de apenas 18% nos infectados por *S. mansoni* (Gryseels et al., 1994). A divulgação desses resultados causou grande comoção na opinião pública, bem como na comunidade científica, exigindo várias manifestações da OMS, temerosa de o praziquantel ser contestado como esquistossomicida na África.

Muitos estudos e ensaios clínicos foram realizados para explicar este mau resultado do praziquantel, discordante dos outros inúmeros ensaios realizados nas mais diferentes regiões geográficas em três continentes, que apresentaram boa eficácia terapêutica. Ensaio clínico utilizando-se duas doses de 30 mg/kg foi realizado em trinta crianças infectadas, com carga parasitária alta, que foram alocadas em diferentes grupos e tratadas com a dose usual e com a dose maior. Os resultados dos exames coprológicos e também da pesquisa de antígeno circulante não mostraram diferença significativa do percentual de cura entre os dois grupos (44% e 34%, seis semanas após o tratamento) (Gryseels et al., 1994; Stelma et al., 1995). É interessante destacar que foi observado (em ambos os grupos) um decréscimo de 99% na contagem de ovos de *S. mansoni* nas fezes. Outro estudo comparando praziquantel (40 mg/kg) com oxamniquine (20 mg/kg) foi realizado em 138 pacientes (5-75 anos de idade) provenientes do mesmo foco (Ndombo, Richard Toll). Seis semanas após o tratamento, o percentual de cura foi de 79% nos tratados com oxamniquine e de 36%, com praziquantel (Stelma et al., 1997). Várias hipóteses foram levantadas para explicar essa baixa atividade da droga nesse importante foco esquistossomótico: transmissão alta com reinfecções precoces, presença de vermes imaturos, resposta imune deficiente dos pacientes por se tratar de um foco recente, uso de droga com baixa qualidade e susceptibilidade baixa ou mesmo resistência de cepas na área (Gryseels et al., 2001).

Experimentalmente, foi demonstrado em camundongos tratados com praziquantel e infectados com isolados de Richard Toll que os animais apresentaram resposta terapêutica bem menor do que com a cepa de *S. mansoni* mantida rotineiramente no laboratório (Fallon et al., 1995). As diferentes partidas de praziquantel utilizadas nos ensaios clínicos mostraram-se igualmente eficazes nos ensaios experimentais em camundongos (Katz & Araújo, dados não publicados; Stelma et al., 1995). Gryseels et al. (2001) revisaram os vários estudos e ensaios clínicos realizados com praziquantel e discutiram em extensão as várias possibilidades, concluindo que o baixo índice de cura pode ser explicado pela alta carga parasitária e intensa transmissão na área e que não é possível afirmar se existe ou não resistência na cepa senegalense. Todavia, a metanálise realizada por Denso-Appiah & De Vlas (2002), com base em vários ensaios clínicos efetuados em diferentes países da África (Sudão, Burundi, Zaire, Egito e Senegal) mostrou que a alta intensidade da carga parasitária nos pacientes tratados, bem como a técnica utilizada no diagnóstico e avaliação podem explicar parcialmente o percentual baixo de cura, mas o que foi chamado de 'fator Senegal', isto é, a resistência ou tolerância da cepa de *S. mansoni* ao praziquantel, não pode ser excluído.

Ismail et al. (1996) relataram que no Egito, de 1988 a 1991, foram tratados com praziquantel mais de dez milhões de pessoas infectadas pela esquistossomose (Ismail et al., 1996). Em 1991, observaram no

Delta do Nilo que 2,3% dos infectados não haviam sido curados, embora houvessem sido tratados com três doses sucessivas de praziquantel (duas de 40 mg/kg e a terceira de 60 mg/kg). Quando os ovos de *S. mansoni* provenientes desses pacientes foram utilizados para fechar o ciclo, os camundongos infectados e tratados com praziquantel mostraram, 80% deles, uma baixa resposta à droga. Também *in vitro* a resposta estava diminuída, seja em relação à contração dos vermes (Ismail et al., 1999), seja quanto à ruptura do tegumento dos vermes (William et al., 2001), quando em contato com o praziquantel.

Observação muito interessante foi vista numa cepa resistente (R1), oriunda de um paciente que havia sido tratado com praziquantel e oxamniquine e que não havia sido curado (Coelho et al., 1998). Essa cepa (R1), comparada com a cepa LE (mantida rotineiramente no laboratório), apresentava a mesma susceptibilidade à oxamniquine (200 mg/kg, dose única oral, em camundongos), quando o tratamento foi feito na fase da infecção na pele (um dia) ou na fase pulmonar (seis dias). A resistência à droga manifestou-se no início da maturidade dos vermes (25 dias após a infecção) (Coelho et al., 1998). Também Pica-Mattoccia & Cioli (2004) observaram que, para o tratamento da infecção aos 28 dias, em camundongos infectados com a cepa de Porto Rico, foi necessária dose trinta vezes maior de praziquantel do que a usada para a infecção com 49 dias.

Três conclusões importantes podem ser tiradas dos estudos discutidos:

- é possível selecionar (ou induzir) cepas resistentes ao praziquantel e à oxamniquine em laboratório;
- existem cepas, em diferentes regiões endêmicas, que apresentam naturalmente diferente susceptibilidade (ou mesmo tolerância) aos agentes esquistossomicidas;
- tendo em vista a possibilidade teórica de encontro de cepas resistentes a oxamniquine e praziquantel (o que ainda não foi demonstrado em um mesmo isolado) e considerando que, para muitas regiões na África e em toda a Ásia, apenas o praziquantel tem sido usado (pois a oxamniquine não apresenta atividade contra *S. haematobium* ou *S. japonicum* ou mesmo *S. mansoni* em muitas regiões do continente africano), é necessário e urgente o encontro de novos agentes esquistossomicidas.

ASSOCIAÇÃO DE DROGAS

A associação de drogas para o tratamento da esquistossomose na clínica médica ou em programas de saúde pública tem como objetivos:

- uso de menor quantidade de cada uma, visando diminuir a frequência dos efeitos adversos (e/ou tóxicos) e aumentar o índice de eficiência terapêutica;
- dificultar (ou impedir) o aparecimento de cepa resistente ao agente esquistossomicida;
- curar os pacientes que tenham concomitância de infecção crônica e reinfeção recente (vermes maduros e imaturos);
- obter, de preferência, ação sinérgica entre as drogas e não apenas ação aditiva.
- A associação de drogas tem seguido dois caminhos:
 - uso de duas drogas esquistossomicidas (exemplo: praziquantel e oxamniquine, praziquantel e arteméter);
 - uso de um agente esquistossomicida associado a uma droga que tenha atividade sobre o metabolismo da primeira (por exemplo: praziquantel e cimetidina).

Não se devem esquecer as incompatibilidades farmacológicas entre drogas, que podem interferir na ação isolada de cada uma (por exemplo: praziquantel e corticoesteróides).

Serão discutidos aqui os ensaios clínicos, especialmente os resultados obtidos no uso da associação da oxamniquine e do praziquantel e da oxamniquine com arteméter.

Em 1983, Pugh & Teesdale ensaiaram a combinação praziquantel (de 8 a 20 mg/kg) e oxamniquine (4 a 10 mg/kg) em escolares de seis a vinte anos, no Malawi. Estes estavam infectados com *S. mansoni* e/ou *S. haematobium*. Mesmo com as doses maiores, os efeitos colaterais foram poucos, mostrando ser essa associação bem tolerada. Os autores concluíram que houve ação sinérgica entre as duas drogas (Pugh & Teesdale, 1983). Todavia, na análise dos resultados foram levantadas algumas objeções, tais como: os grupos de escolares tratados eram constituídos por número pequeno de casos (22 a trinta por grupo); metade dos pacientes apresentava infecção mista; só foi considerada a redução do número de ovos, não sendo mencionado o percentual de cura; a intensidade da infecção era alta antes do tratamento; e apenas um único exame de fezes ou urina foi realizado, um mês após o tratamento (Utzinger et al., 2003). Outro ensaio clínico utilizando-se da associação de praziquantel (20 mg/kg) e oxamniquine (4 a 10 mg/kg) foi realizado no Zimbábue, em crianças de sete a 16 anos infectadas com *S. mansoni* e/ou *S. haematobium*. Os autores concluíram que essa associação não foi superior ao uso do praziquantel sozinho (Creasey, Taylor & Thomas, 1986).

No Brasil, os ensaios clínicos realizados apresentaram resultados contraditórios. De fato, Campos et al. (1985), utilizando a associação praziquantel (15 mg/kg/oral) e oxamniquine (7,5 mg/kg/oral) obtiveram evidências de que essa associação fosse vantajosa. O mesmo não foi confirmado por outros pesquisadores, em ensaios no Brasil, que concluíram pela falta de ação sinérgica de tal associação (Dietze & Prata, 1986; Zwingenberger et al., 1987; Grysche, Carvalho & Amato Neto, 2004).

Recentemente, foram realizados dois ensaios na África. O primeiro ocorreu no Senegal, em uma área onde a transmissão de *S. mansoni* é muito intensa (Richard Toll) e que já foi citada neste capítulo, no que diz respeito à resistência ao praziquantel. O ensaio clínico incluiu 110 pacientes infectados com *S. mansoni*, com idade de um a sessenta anos. Os pacientes foram divididos em três grupos e tratados com praziquantel (40 mg/kg, dose única) e artesunato (dose total de 12 mg/kg, distribuída em cinco dias). A avaliação de cura foi feita com uso de duas lâminas de uma mesma amostra fecal, pelo método de Kato-Katz (Katz, Chaves & Pellegrino, 1972), nas semanas cinco, 12 e 24. O índice de cura na primeira avaliação foi de respectivamente 69% e 44%, para a associação ou praziquantel isoladamente. Já a redução de número de ovos de *S. mansoni* nas fezes foi semelhante nos dois grupos tratados (em torno de 86%) (De Clercq et al., 2000).

O segundo ensaio clínico foi realizado no Gabão (África) em 296 crianças infectadas por *S. haematobium* e tratadas com praziquantel mais placebo ou praziquantel e artesunato nas mesmas doses do primeiro ensaio antes relatado. Os percentuais de cura observados não foram significativamente diferentes, sendo respectivamente de 73% e 81% (Borrmann et al., 2001). A associação do praziquantel com os derivados da artemisina vem sendo estudada com mais freqüência na China (Xiao et al., 2002; Utzinger et al., 2000, 2003; Xiao, Booth & Tanner, 2000).

Os resultados, embora não muito animadores, indicam a necessidade de novos ensaios com outras posologias com essa associação, evitando-se, todavia, fazê-lo em áreas endêmicas, onde coexistam a malária e a esquistossomose.

A segunda abordagem que pode ser sugerida é a administração de praziquantel e cimetidina. Os ensaios clínicos realizados em portadores de neurocisticercose, que proporcionaram a transição de esquemas terapêuticos de longa duração para tratamentos com duração de um único dia, quando ao praziquantel foi acrescentada a cimetidina, indicam um bom modelo a ser experimentado nos casos de esquistossomose. O aumento da biodisponibilidade e da concentração do praziquantel no plasma em até duas vezes e meia, quando essa associação foi utilizada, permite que se tenha perspectiva de alcançar bons resultados na terapêutica clínica. Também outras drogas podem ser associadas com o mesmo desiderato, uma vez que, por exemplo, a administração simultânea de miconazol e praziquantel em estudos experimentais em ratos mostrou aumento de até cinco vezes na concentração plasmática do praziquantel (Diekmann, Schneidereit & Overbosch, 1989).

TRATAMENTO COMO MEDIDA DE CONTROLE

Trabalho pioneiro, na década de 1950, foi realizado por Sette (1953) quando, examinando a população de uma região endêmica de esquistossomose, em Pernambuco, que havia sido tratada com antimoniais, demonstrou diminuição significativa do número de casos de cirrose hepática após o tratamento de milhares de pacientes com esquistossomose. Esse achado levou Kloetzel (1970) a estudar em área endêmica semelhante o resultado do tratamento específico na evolução das formas graves em crianças e a sugerir, como conclusão do observado, que estas deveriam ser tratadas independentemente da possibilidade de serem reinfectadas (Kloetzel, 1962, 1967). Em trabalho posterior e decisivo, realizado na Bahia por Bina (1977), os resultados demonstraram claramente que as crianças residentes em zona endêmica de *S. mansoni* tinham tendência a adquirir a forma hepatoesplênica com o passar dos anos. De fato, no grupo examinado (controle) havia onze portadores de forma hepatoesplênica e após seis anos foram encontrados 33 casos. Em um segundo grupo examinado na área, havia 14 crianças com forma hepatoesplênica em um grupo de crianças infectadas, que foram tratadas com hycanthone. Após seis anos, quatro crianças apresentaram redução do tamanho do fígado e do baço, passando a ser consideradas portadoras de forma intestinal ou hepatointestinal, e nenhum novo caso de forma hepatoesplênica foi encontrado no grupo tratado, embora praticamente todos estivessem novamente eliminando ovos de *S. mansoni* nas fezes devido a reinfecções (Bina, 1977).

Esses trabalhos, entre outros realizados no Brasil (Katz, Zicker & Pereira, 1977; Coura et al., 1980; Prata et al., 1980), foram decisivos para que a OMS, em 1985, após reunião de 'peritos' na área da esquistossomose, em que havia três pesquisadores brasileiros e a coordenação de um pesquisador americano que também havia residido e pesquisado esquistossomose no Brasil (especificamente na Bahia) durante muitos anos, passasse a indicar o controle da morbidade por tratamento específico dos portadores de esquistossomose em zonas endêmicas (WHO, 1985). Com o aparecimento de drogas esquistossomicidas que podiam ser administradas em dose única oral, com atividade terapêutica boa e com efeitos adversos e tóxicos de baixa intensidade, foi possível iniciar em várias áreas endêmicas projetos-piloto que visavam ao controle da morbidade (medido pela diminuição da incidência ou pelo não aparecimento das formas graves, isto é, das formas hepatoesplênicas). Estes projetos-piloto realizados em diferentes estados brasileiros mostraram claramente que o uso da droga (mesmo que isoladamente) permitia uma baixa rápida do número de ocorrências e da intensidade da infecção na população tratada (embora em caso de

interrupção do tratamento a tendência fosse de a incidência e a intensidade voltarem aos índices anteriores). O mais importante, porém, é que, embora houvesse reinfeções, não havia aparecimento de novos casos da forma hepatoesplênica (Katz, 1992). Com a introdução do Pece, no Brasil, em 1976, foram examinados e tratados com oxamniquine milhões de brasileiros. Embora haja discussão e discordância do que esse Programa produziu em relação à prevalência no país, parece unânime a conclusão de que houve uma significativa baixa da incidência e da prevalência das formas hepatoesplênicas entre os registros de casos de esquistossomose no Brasil (Coura et al., 1983; Lima & Costa et al., 1996; Carmo & Barreto, 1994; Favre et al., 2001).

Em relação a outras manifestações mórbidas causadas pela esquistossomose, como: renal, genital, cutânea, cerebral, medular etc., faltam avaliações do efeito dos agentes esquistossomicidas na sua incidência e evolução dessas outras formas, quando populações são tratadas. Estudos realizados em diferentes países têm também mostrado os benefícios causados pelo tratamento das populações residentes em zonas endêmicas: baixa da intensidade e da prevalência foi notada em países da África, além de resolução da anemia e interrupção da eliminação de sangue nas fezes, reversão do aumento do volume do fígado e baço e reversão da fibrose hepática (El Sayed et al., 1997; Boisier et al., 1998; Domingues & Coutinho, 1990; Sukwa, 1993; Mohamed et al., 1991; Homeida et al., 1991). A esse respeito, vale ler revisão sobre o impacto da quimioterapia sobre a morbidade causada pelas esquistossomoses em diferentes áreas geográficas (Richter, 2003).

PERSPECTIVAS

Não é conveniente que haja apenas uma droga para o tratamento de uma doença endêmica como a esquistossomose. De fato, considerando o uso da oxamniquine, cada vez menor quando comparado com o do praziquantel, este último passará a ser brevemente o único utilizado. Aliás, isso já vem acontecendo na África e na Ásia, pelos motivos anteriormente discutidos. Assim, é urgente que novos esforços sejam feitos para descobrimento de novos agentes esquistossomicidas, especialmente nos países endêmicos para a esquistossomose. Nesse caso o Brasil destaca-se, seja por ter massa crítica de pesquisadores dedicados ao assunto, ou mesmo pela aplicação de soma de recursos apreciáveis nas investigações (embora, no total, esse montante ainda seja inferior às necessidades). Os pesquisadores brasileiros, junto com órgãos internacionais, a OMS em primeiro lugar, mas também associados a indústrias farmacêuticas que contam com *expertise* e fazem síntese de moléculas novas e mesmo modificação de algumas já estudadas, poderiam em conjunto proporcionar o aparecimento de novos agentes esquistossomicidas. É claro que não se pode esperar que a indústria farmacêutica, isoladamente, vá investir a soma de oitocentos milhões de dólares americanos para o descobrimento de um novo agente – essa solução não é prática nem realista, tampouco viável.

O esquema de cooperação aqui proposto talvez possa custar um décimo dessa verba orçada empiricamente, mas citada como argumento para que não haja ensaios experimentais e clínicos com um novo esquistossomicida. Por outro lado, o reconhecido efeito benéfico do tratamento específico da esquistossomose indica que seu uso deva ser continuado e ampliado nos países endêmicos, mesmo sabendo que apenas o controle da morbidade poderá ser alcançado com essa medida, isoladamente. Aliás, a OMS, na sua Resolução WHA 5.419, de maio de 2001, recomendou aos estados-membros que

garantissem o acesso às drogas essenciais contra a esquistossomose (e geelmintos) nos serviços de saúde instalados em zonas endêmicas. O objetivo é de tratar especificamente pelo menos 75% das crianças em idade escolar, regularmente, até o ano de 2010 (OMS, 2005).

Todos os esforços dos pesquisadores, dos formadores de opinião pública e dos agentes do governo deverão ser canalizados no sentido de convencer as autoridades responsáveis da necessidade imediata do aumento de investimentos no fornecimento de água potável e sistema de esgoto, tecnicamente corretos, para as cidades e aglomerados humanos, onde, associados a medidas de educação para a saúde e tratamento clínico em larga escala, poderão ser a resposta adequada para o controle da transmissão da endemia esquistossomótica, bem como de várias outras doenças relacionadas à precariedade do saneamento básico.

É importante para o Brasil, onde há quase cem anos foram descritos os primeiros casos de esquistossomose, que não seja necessário esperar mais um século para se considerar a esquistossomose uma endemia controlada.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, Z. A.; SANTOS, H. A. & GRIMAUD, J. A. The liver after oxamniquine treatment of schistosomiasis. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 22, supl. 4: 37-40, 1980.
- ANDRADE, Z. A. et al. Lesões hepáticas produzidas por hycanthone. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 16: 160-170, 1974.
- ARAÚJO, N. & SOUZA, C. P. Efeito do Eugenol e derivados sobre *Biomphalaria glabrata*. *Revista Brasileira de Biologia*, 51: 295-299, 1991.
- ARAÚJO, N.; KOHN, A. & KATZ, N. Activity of the arteméter in experimental schistosomiasis mansoni. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 86, supl. 2: 185-188, 1991.
- ARCHER, S. & YARINSKY, A. Recent developments in the chemotherapy of schistosomiasis. In: JUCKER, E. (Ed.) *Progress in Drug Research*. Basel: Birkhäuser Verlag, 1972.
- BASSILY, S. et al. Praziquantel for treatment of schistosomiasis in patients with advanced splenomegaly. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 79: 629-634, 1985.
- BEKHTI, A. & PIROTI, J. Cimetidine increases serum mebendazole concentrations. Implications for treatment of hepatic hydatid cysts. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 24: 390-392, 1987.
- BINA, J. C. *Influência da Terapêutica Específica na Evolução da Esquistossomose Mansônica*, 1977. Tese de Doutorado, Salvador: Universidade Federal da Bahia.
- BINA, J. C. & SPINOLA, A. Convulsão associada ao uso de oxamniquine. Relato de um caso. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 10: 221-223, 1976.
- BITTENCOURT, P. R. M.; GARCIA, C. M. & MARTINS, R. Phenytoin and carbamezine decrease oral bioavailability of praziquantel. *Neurology*, 42: 493-499, 1982.
- BOISIER, P. et al. Reversibility of *Schistosoma mansoni*-associated morbidity after yearly mass praziquantel therapy: ultrasonographic assessment. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 92: 451-453, 1998.

- BORRMANN, S. et al. Artesunate and praziquantel for the treatment of *Schistosoma haematobium* infections: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *The Journal of Infectious Diseases*, 184: 1.363-1.366, 2001.
- BROSEN, K. Recent developments in hepatic drug oxidation. Implications for clinical pharmacokinetics. *Clinical Pharmacokinetics*, 18: 220-239, 1990.
- CAMARGO, S. O papel do tratamento específico no Programa Especial contra Esquistossomose. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 22, supl. 4: 217-224, 1980.
- CAMPOS, R. et al. Hycanthone resistance in a human strain of *Schistosoma mansoni*. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 70: 261-262, 1973.
- CAMPOS, R. et al. A associação de oxamniquine e praziquantel no tratamento da esquistossomose mansônica. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL, 21, 1985, São Paulo, Resumo 21-042. *Anais...* São Paulo, 1985.
- CARMO, E. H. & BARRETO, M. L. Esquistossomose mansônica no Estado da Bahia: tendências históricas e medidas de controle. *Cadernos de Saúde Pública*, 10: 425-439, 1994.
- CHRISTOPHERSON, J. B. The successful use of antimony in bilharziosis. Administered as intravenous injections of antimonium tartaratum (tartar emetic). *The Lancet*, II: 325-327, 1918.
- CIOLI, D.; PICA-MATTOCCIA, L. & ARCHER, S. Antischistosomal drugs: past, present and future? *Pharmacology & Therapeutics*, 68: 35-85, 1995.
- COELHO, P. M.; LIMA E SILVA, F. C. & NOGUEIRA-MACHADO, J. A. Resistance to oxamniquine of a *Schistosoma mansoni* strain isolated from patient submitted to repeated treatments. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 39: 101-106, 1997.
- COELHO, P. M. Z. et al. Activity of oxamniquine at skin, pulmonary and sexual maturation phases, on a *Schistosoma mansoni* strain (R1) previously reported as resistant at the adult phase. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 93: 267-268, 1998.
- COLES, G. C. et al. Tolerance of Kenyan *Schistosoma mansoni* to oxamniquine. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 81: 782-785, 1987.
- CONCEIÇÃO, M. J.; ARGENTO, C. A. & CORREA, A. Study of *Schistosoma mansoni* isolates from patients with failure of treatment with oxamniquine. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 95: 375-380, 2000.
- CORONA, T. et al. Single-day praziquantel therapy for neurocysticercosis. *The New England Journal of Medicine*, 334: 124, 1996.
- COURA, J. R. et al. Experiências de campo com oxamniquine oral no tratamento da esquistossomose mansônica. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 22, supl. 4: 195-202, 1980.
- COURA, J. R. et al. Morbidade da esquistossomose no Brasil. II Estudo em quatro áreas de campo nos estados de Minas Gerais, Sergipe e Paraíba. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 78: 1-11, 1983.
- COUTINHO, A. & DOMINGUEZ, A. L. C. Evaluation of the treatment of severe forms of schistosomiasis mansoni with oxamniquine. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 22: supl. 4: 41-51, 1980.

- COUTINHO, A. et al. Treatment of hepatosplenic schistosomiasis mansonii with praziquantel. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 26: 38-50, 1988.
- COUTINHO, A. D. et al. Tratamento da esquistossomose hepato-esplênica com praziquantel. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 26: 38-50, 1984.
- CREASEY, A. M.; TAYLOR, P. & THOMAS, J. E. P. Dosage trial of a combination of oxamniquine and praziquantel in the treatment of schistosomiasis in Zimbabwean schoolchildren. *The Central African Journal of Medicine*, 32: 165-167, 1986.
- CUNHA, A. S.; CANÇADO, J. R. & REZENDE, G. L. Therapeutical evaluation of different dose regimens of praziquantel in schistosomiasis mansonii, based on the quantitative oogram technique. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 29: 295-304, 1987.
- DANSO-APPIAH, A. & DE VLAS, S. J. Interpreting low praziquantel cure rates of *Schistosoma mansonii* infections in Senegal. *Trends in Parasitology*, 18: 125-129, 2002.
- DAVIS, A. Antischistosomal drugs and clinical practice. In: JORDAN, P. & WEBBE, G. (Eds.) *Human Schistosomiasis: epidemiology, treatment and control*. Londres: Heineman Medical Books, 1993.
- DAVIS, A. & WEGNER, D. H. Multicentre trials of praziquantel in human schistosomiasis: design and techniques. *Bulletin of the World Health Organization*, 57: 767-771, 1979.
- DAYAN, A. D. Albendazole, mebendazole and praziquantel. Review of non-clinical toxicity and pharmacokinetics. *Acta Tropica*, 86: 141-159, 2003.
- DE CLERCQ, D. et al. What is the effect of combining artesunate and praziquantel in the treatment of *Schistosoma mansonii* infections? *Tropical Medicine & International Health*, 5: 744-746, 2000.
- DIAS, C. B. *Quimioterapia Antimonial na Esquistossomose Mansônica*, 1949. Tese de Doutorado, Belo Horizonte: Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais.
- DIAS, L. C. S.; PEDRO, R. J. & DEBELARDINI, E. R. Use of praziquantel in patients with schistosomiasis mansonii previously treated with oxamniquine and hycanthone: resistance of *Schistosoma mansonii* to schistosomicidal agents. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 76: 652-659, 1982.
- DIAS, L. C. S. et al. A human strain of *Schistosoma mansonii* resistant to schistosomicides. *Revista de Saúde Pública*, 12: 110, 1978.
- DIEKMANN, H. W.; SCHNEIDERREIT, M. & OVERBOSCH, D. Inhibitory effects of cimetidine, ketoconazole and miconazole on the metabolism of praziquantel. *Acta Leiden*, 57: 217-228, 1989.
- DIETZE, R. & PRATA, A. Baixa eficácia da associação oxamniquine e praziquantel na cura da esquistossomose mansônica. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 19: 247-249, 1986.
- DOLLERY, C. T. Praziquantel. In: DOLLERY, C. *Therapeutic Drugs*. 2. ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999. v. 2
- DOMINGUES, A. L. & COUTINHO, A. Tratamento da esquistossomose mansônica com oxaminquina oral. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 17: 164-180, 1975.
- DOMINGUES, A. L. C. & COUTINHO, A. D. Reduction of morbidity in hepatosplenic schistosomiasis mansonii after treatment with praziquantel: a long term study. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 23: 101-107, 1990.

- EBEID, F. A. et al. Treatment of experimental schistosomiasis mansoni with praziquantel alone and combined with cimetidine. *Arzneimittel – Forschung*, 44: 1.268-1.270, 1994.
- EL SAYED, M. K. et al. The impact of passive chemotherapy on *Schistosoma mansoni* prevalence and intensity of infection in the Egyptian Nile Delta. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 57: 266-271, 1997.
- FALLON, P. G. & DOENHOFF, M. J. Drug-resistant schistosomiasis: resistance to praziquantel and oxamniquine induced in *Schistosoma mansoni* in mice is drug specific. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 51: 83-88, 1994.
- FALLON, P. G. et al. Short report: diminished susceptibility to praziquantel in a Senegal isolate of *Schistosoma mansoni*. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 53: 61-62, 1995.
- FARID, Z. et al. The diagnosis and treatment of acute toxæmic schistosomiasis in children. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 81: 959, 1987.
- FARLEY, J. *Bilharzia: a history of imperial tropical medicine*. Cambridge: Cambridge University Press, 1991.
- FAVRE, T. C. et al. Avaliação das ações de controle da esquistossomose implementadas entre 1977 e 1996 na área endêmica de Pernambuco, Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 34: 596-576, 2001.
- FENWICK, A. et al. Drugs for the control of parasitic diseases: current status and development in schistosomiasis. *Trends in Parasitology*, 19: 509-515, 2003.
- FERRARI, M. L. A. et al. Efficacy of oxamniquine and praziquantel in the treatment of *Schistosoma mansoni* infection: a controlled trial. *Bulletin of the World Health Organization*, 81: 190-196, 2003.
- FOSTER, R. The preclinical development of oxamniquine. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 15, supl. 1: 1-9, 1973.
- FOSTER, R. A review of clinical experience with oxamniquine. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 81: 55-59, 1987.
- GROLL, E. Praziquantel. *Advances in Pharmacology and Chemotherapy*, 20: 219-238, 1984.
- GRYSCHÉ, R. C. B.; CARVALHO, A. S. & AMATO NETO, V. Tratamento da esquistossomose mansônica com praziquantel em duas doses únicas diárias consecutivas. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, 2: 100-102, 2004.
- GRYSEELS, B. et al. Epidemiology, immunology and chemotherapy of *Schistosoma mansoni* infections in a recently exposed community in Senegal. *Tropical and Geographical Medicine*, 46: 209-219, 1994.
- GRYSEELS, B. et al. Are poor responses to praziquantel for the treatment of *Schistosoma mansoni* infections in Senegal due to resistance? An overview of the evidence. *Tropical Medicine & International Health*, 6: 864-873, 2001.
- HOMEIDA, M. A. et al. Association of the therapeutic activity of praziquantel with the reversal of Symmers' fibrosis induced by *Schistosoma mansoni*. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 45: 360-365, 1991.

- ISHIZAKI, T.; KAMO, E. & BOEHME, K. Double-blind studies on tolerance to praziquantel in Japanese patients with *Schistosoma japonicum* infections. *Bulletin of the World Health Organization*, 57: 787-791, 1979.
- ISMAIL, M. et al. Characterization of isolates of *Schistosoma mansoni* from Egyptian villagers that tolerate high doses of praziquantel. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 55: 214-218, 1996.
- ISMAIL, M. et al. Resistance to praziquantel: direct evidence from *Schistosoma mansoni* isolated from Egyptian villagers. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 60: 932-935, 1999.
- KATZ, N. Chemotherapy of schistosomiasis mansoni. *Advances in Pharmacology and Chemotherapy*, 14: 1-70, 1977.
- KATZ, N. Resultados atuais na terapêutica clínica da esquistossomose mansônica. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 22, supl. 4: 123-133, 1980.
- KATZ, N. Brazilian contributions to epidemiological aspects of schistosomiasis mansoni. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 87, supl. 4: 1-9, 1992.
- KATZ, N. & PELLEGRINO, J. Experimental chemotherapy of schistosomiasis mansoni. *Advances in Parasitology*, 12: 369-390, 1974.
- KATZ, N.; CHAVES, A. & PELLEGRINO, J. A simple device for quantitative stool thick-smear technique in schistosomiasis mansoni. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 14: 397-402, 1972.
- KATZ, N.; DIAS, E. P. & ARAÚJO, N. Estudo de uma cepa humana de *Schistosoma mansoni* resistente a agentes esquistossomicidas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 7: 381-387, 1973.
- KATZ, N.; ROCHA, R. S. & CHAVES, A. Preliminary trials with praziquantel in human infections due to *Schistosoma mansoni*. *Bulletin of the World Health Organization*, 57: 781-785, 1979.
- KATZ, N.; ROCHA, R. S. & PEREIRA, J. P. Controle da esquistossomose em Peri-Peri (Minas Gerais) através de repetidos tratamentos clínicos e aplicações de molucidas. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 22, supl. 4: 203-211, 1980.
- KATZ, N.; ZICKER, F. & PEREIRA, J. P. Field trials with oxamniquine in schistosomiasis mansoni endemic areas. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 26: 234-237, 1977.
- KATZ, N. et al. Preliminary clinical trials with oxamniquine, a new antischistosomal agent. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 15: 25-29, 1973a.
- KATZ, N. et al. Further clinical trials with oxamniquine, a new antischistosomal agent. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 15, supl. 1: 41-46, 1973b.
- KATZ, N. et al. Clinical trials with oxamniquine, by oral route, in schistosomiasis mansoni. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 18: 371-377, 1976.
- KATZ, N. et al. Ensaios clínicos com oxamniquine e praziquantel na fase aguda da esquistossomose mansônica. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL, 16, 1980, Natal, Resumo 165. *Anais...* Natal, 1980.
- KATZ, N. et al. Efficacy of alternating therapy with oxamniquine and praziquantel to treat *Schistosoma mansoni* in children following failure of first treatment. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 44: 509-512, 1991.

- KIKUTH, W. & GÖNNERT, R. Experimental studies on the therapy of schistosomiasis. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 42: 256-267, 1948.
- KLOETZEL, K. *Aspectos Epidemiológicos da Esquistossomose Mansônica em uma População de Pernambuco*, 1962. Tese de Doutorado, São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
- KLOETZEL, K. A rationale for the treatment of schistosomiasis mansoni, even when reinfection is expected. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 61: 609-610, 1967.
- KRAMERS, P. G. N. et al. (International Commission for Protection against Environmental Mutagens and Carcinogens). Review of the genotoxicity and carcinogenicity of antischistosomal drugs: is there a case for a study of mutation epidemiology? Report of a task group on mutagenic antischistosomals. *Mutation Research*, 257: 49-89, 1991.
- LAMBERTUCCI, J. R. Acute schistosomiasis: clinical diagnostic and therapeutic features. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 35: 399, 1993.
- LE, W. J. et al. Studies on the efficacy of arteméter in experimental schistosomiasis. *Acta Pharmaceut*, 17: 187-193, 1982.
- LEOPOLD, G. et al. Clinical pharmacology in normal volunteers of praziquantel, a new drug against schistosomes and cestodes. An example of a complex study covering both tolerance and pharmacokinetics. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 14: 281-291, 1978.
- LIMA E COSTA, M. F. et al. Avaliação do Programa de controle da esquistossomose (PCE/PCDEN) em municípios situados na Bacia do Rio São Francisco, Minas Gerais, Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 29: 117-126, 1996.
- LÓPES-GOMES, M. et al. Optimization of the single-day praziquantel therapy for neurocysticercosis. *Neurology*, 57: 1.929-1.930, 2001.
- MANDOUR, M. L. M. et al. Pharmacokinetics of praziquantel in healthy volunteers and patients with schistosomiasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 84: 389-393, 1990.
- MASIMIREMBWA, C. M. & HASLER, J. A. Characterisation of praziquantel metabolism of chloroquine on the pharmacokinetics of praziquantel in rats and humans. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, 15: 33-43, 1994.
- METWALLY, A. et al. Effect of cimetidine, bicarbonate and glucose on the bioavailability of different formulations of praziquantel. *Arzneimittel – Forschung*, 45: 516-518, 1995.
- MOHAMED, A. R. et al. Ultrasonographical investigation of periportal fibrosis in children with *Schistosoma mansoni* infection: reversibility of morbidity seven months after treatment with praziquantel. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 44: 444-451, 1991.
- OLDS, G. R. Administration of praziquantel to pregnant and lactating women. *Acta Tropica*, 86: 185-195, 2003.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Site, 2005. Disponível em: <http://www.who.int/wormcontrol>, 2005.
- OVERBOSCH, D. Neurocysticercosis. An introduction with special emphasis on new developments in pharmacotherapy. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 122: 893-898, 1992.

- PEDRO, R. J. et al. Observations of the treatment of mansonii schistosomiasis with oxamniquine: efficacy in children and in persistent salmonellosis; resistance of a strain of *Schistosoma mansonii*; hepatic toxicity and neurological side effects. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 22, supl. 4: 32-36, 1980.
- PEDROSO, E. R. P. Esquistossomose pulmonar crônica. IV Alteração pulmonar pós-tratamento com oxamniquine. In: CONGRESSO SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL, 14, João Pessoa. Resumo dos temas livres. *Anais...*, João Pessoa, 1978.
- PICA-MATTOCCIA, L. & CIOLI, D. Sex- and stage-related sensitivity of *Schistosoma mansonii* to *in vivo* and *in vitro* praziquantel treatment. *International Journal for Parasitology*, 34: 527-533, 2004.
- PRATA, A. et al. Ensaio de controle da transmissão da esquistossomose pela oxamniquine, em uma localidade hiperendêmica. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 22, supl. 4: 182-189, 1980.
- PROGRAMA ESPECIAL DE CONTROLE DA ESQUISTOSSOMOSE NO BRASIL (PECE). Publicação do Conselho de Desenvolvimento Nacional, Brasília, 1976.
- PUGH, R. N. & TEESDALE, C. H. Synergy of concurrent low dose oxamniquine and praziquantel in schistosomiasis. *British Medical Journal*, 287: 877-878, 1983.
- REZENDE, G. L. Survey on the clinical trial results achieved in Brazil comparing praziquantel and oxamniquine in the treatment of mansonii schistosomiasis. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 27: 328-336, 1985.
- RICHTER, J. The impact of chemotherapy on morbidity due to schistosomiasis. *Acta Tropica*, 86: 161-183, 2003.
- ROGERS, S. H. & BUEDING, E. Hycanthon resistance: development in *Schistosoma mansonii*. *Science*, 172: 1.057-1.058, 1971.
- SANTOS, A. T. et al. Preliminary clinical trials with praziquantel in *Schistosoma japonicum* infections in the Philippines. *Bulletin of the World Health Organization*, 57: 793-799, 1979.
- SCRIMGEOUR, E. M. & GAJDUSEK, D. C. Involvement of the central nervous system in *Schistosoma mansonii* and *Schistosoma haematobium* infection. *Brain*, 108: 1.023-1.038, 1985.
- SETTE, H. *O Tratamento da Esquistossomose à Luz da Patologia Hepática (Estudo Clínico)*, 1953. Dissertação de Mestrado, Recife: Universidade Federal de Pernambuco.
- SILVA, L. C. *Anticorpos e Eosinófilos Circulantes na Esquistossomose Mansônica: contribuição ao estudo de efeitos da quimioterapia*, 1974. Tese de Livre Docência: Universidade de São Paulo.
- SILVA, L. C. et al. Clinical trials with oral oxamniquine (UK 4271) for the treatment of mansonii schistosomiasis. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 16: 103-109, 1974.
- SILVA, L. C. et al. Alterações pulmonares e renais após administração da oxamniquine em dois pacientes com esquistossomose hepatoesplênica. In: CONGRESSO SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL, 14, João Pessoa. Resumo dos temas livres. *Anais...* João Pessoa, 1978.
- STEINER, K. et al. The fate of praziquantel in the organism. I Pharmacokinetics in animals. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 1: 85-95, 1976.

- STELMA, F. F. et al. Efficacy and side effects of praziquantel in an epidemic focus of *Schistosoma mansoni*. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 53: 167-170, 1995.
- STELMA, F. F. et al. Oxamniquine cures *Schistosoma mansoni* infection in a focus in which cure rates with praziquantel are unusually low. *The Journal of Infectious Diseases*, 176: 304-307, 1997.
- SUKWA, T. Y. A community-based randomized trial of praziquantel to control schistosomiasis morbidity in school-children in Zambia. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 87: 185-194, 1993.
- UTZINGER, J. et al. Oral arteméter for prevention of *Schistosoma mansoni* infection: randomised controlled trial. *The Lancet*, 355: 1.320-1.325, 2000.
- UTZINGER, J. et al. Combination chemotherapy of schistosomiasis in laboratory studies and clinical trials. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 47: 1.487-1.495, 2003.
- VÁSQUEZ, V.; JUNG, H. & SOTELO, J. Plasma levels of praziquantel decrease when dexamethasone is given simultaneously. *Neurology*, 37: 1.561-1.562, 1987.
- WATT, G. et al. Praziquantel in treatment of cerebral schistosomiasis. *The Lancet*, II: 529-532, 1986.
- WERBEL, L. M. Chemotherapy of schistosomiasis. *Journal of Medicine Chemistry*, 3: 125-129, 1970.
- WILLIAM, S. et al. Praziquantel-induced tegumental damage *in vitro* is diminished in schistosomes derived from praziquantel-resistant infections. *Parasitology*, 122: 63-66, 2001.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Schistosomiasis Control*. Geneva: WHO, 1985. (Technical Report Series, 728)
- XIAO, S. H.; BOOTH, M. & TANNER, M. The prophylactic effects of arteméter against *Schistosoma japonicum* infections. *Parasitology Today*, 16: 122-126, 2000.
- XIAO, S. H. et al. Recent investigations of arteméter, a novel agent for the prevention of schistosomiasis japonica, mansoni and haematobia. *Acta Tropica*, 82: 175-181, 2002.
- ZWINGENBERGER, K. et al. Efficacy of oxamniquine, praziquantel and a combination of both drugs in schistosomiasis mansoni in Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 29: 305-311, 1987.