

JOSUÉ N. DE LIMA

*Este exemplar corresponde
à versão final da Tese de M.
trado, apresentado à Faculdade
de Ciências Médicas da Uni-
camp, pelo médico Josué
Nazareno de Lima.
Campinas, 16 de dezembro, 1991*

*Assinatura
Prof. Dr. Rogério de Jesus Pedro
- Orientador -*

**ESTUDO CLÍNICO E TERAPÊUTICO
DA ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA
EM MENORES DE 15 ANOS DO VALE
DO RIBEIRA - S.P. COMPARAÇÃO
DA OXAMNIQUINA, PRAZIQUANTEL E
ASSOCIAÇÃO DESSAS DROGAS EM
BAIXAS DOSES.**

Orientador: Prof. Dr. Rogério de Jesus Pedro

Co-orientador: Prof. Dr. Luiz Candido de Souza Dias

Dissertação de Mestrado apresentada à
Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas -
UNICAMP, para obtenção do título de
Mestre em Medicina, área de Medicina
Interna, do curso de Pós-graduação.

L628e

15493/BC

Campinas - São Paulo - 1991

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

JOSUÉ N. DE LIMA

ESTUDO CLÍNICO E TERAPÊUTICO
DA ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA
EM MENORES DE 15 ANOS DO VALE
DO RIBEIRA - S.P. COMPARAÇÃO
DA OXAMNIQUINA, PRAZIQUANTEL E
ASSOCIAÇÃO DESSAS DROGAS EM
BAIXAS DOSES.

Orientador: Prof. Dr. Rogério de Jesus Pedro

Co-orientador: Prof. Dr. Luiz Candido de Souza Dias

Campinas - São Paulo - 1991.

A meu querido e saudoso pai

Elorci (in memoriam), a minha

querida e sábia mãe Ruth e

a meus irmãos amigos Roberto

Elorci e

Marcos

AGRADECIMENTOS

A satisfação em terminar este trabalho esteve, além de tudo, em poder lembrar que em todas as etapas de sua execução pude contar com um número grande de pessoas, as quais hoje posso seguramente chamar de amigos e tenho muito a agradecer:

- Prof. Dr. Rogério de Jesus Pedro (orientador);
- Prof. Dr. Luiz Candido de Souza Dias (co-orientador);
- Prof. Dr. Djalma Carvalho Moreira Filho (orientação estatística);
- Daisy de Souza Araujo (diagnóstico laboratorial);
- Ana Emília Torres Morales (revisão de dados);
- Rosa Maria J. Pattuci (SUCEN - trabalho de campo);
- Jorge Yoshimi (SUCEN - trabalho de campo);
- M. Madalena Correa Fausto (SUCEN - trabalho de campo);
- Célio V. Souza (SUCEN - diagnóstico laboratorial);
- J. Márcio de Jesus (SUCEN - diagnóstico laboratorial);
- Regina Palmeira (digitação de dados);
- Sonia D. Rodrigues Rossini (datilografia da tese);
- Percides e Vandinha (enfermagem - postos de saúde);
- Membros das equipes de campo da SUCEN;
- Aos colegas da Disciplina de Doenças Transmissíveis - UNICAMP;
- Aos colegas do Departamento de Parasitologia - UNICAMP;
- A FAEP - UNICAMP (financiamento parcial do trabalho);

- A Superintendência de Controle de Endemias, São Paulo (SUCEN);
 - Aos Laboratórios PFIZER Ltda (fornecimento da oxamniquina);
 - MERCK S.A. Industrias químicas (fornecimento do praziquantel);
-
- Agradecimento muito especial as crianças e jovens que participaram do nosso trabalho.

O IDEALISTA SOFRE A TORTURA DO
SONHO, PARA CONTEMPLAR, ALGUM
DIA, O PRÉMIO DA REALIZAÇÃO.

(F. C. Xavier)

índice

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	19
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	20
3.1. Área de estudo.....	20
3.2. Seleção de pacientes.....	22
3.3. Exame de fezes.....	23
3.4. Avaliação clínica.....	24
3.5. Terapêutica.....	26
3.6. Acompanhamento parasitológico e clínico.....	27
3.7. Análise estatística.....	28
4. RESULTADOS.....	30
4.1. Avaliação clínica e epidemiológica pre-tratamento.....	30
4.2. Avaliação parasitológica pre-tratamento.....	33
4.3. Avaliação pós-tratamento.....	35
4.3.1 Tolerância.....	35
4.3.2 Eficácia.....	36
4.3.3 Reavaliação clínica.....	39
5. TABELAS E FIGURAS.....	42
6. DISCUSSÃO.....	61
7. CONCLUSÕES.....	97
8. RESUMO.....	99
9. SUMMARY.....	100
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	102
11. ANEXOS.....	138

INTRODUÇÃO

A esquistossomose é uma das mais difundidas infecções parasitárias que afeta o ser humano. Nas zonas tropicais e subtropicais ocupa posição de destaque depois da malária. Em termos globais estima-se que 200 milhões de pessoas encontram-se infectadas e que 600 milhões estejam expostas a infecção, devido às condições de pobreza, ignorância, moradia, práticas inadequadas de higiene e deficiência de serviços sanitários. Atualmente é endêmica em 76 países (WHO, 1985; MOTT, 1989, REY, 1991).

A esquistossomose humana causada pelo *Schistosoma mansoni* (Sambon, 1907) foi descrita pela primeira vez no Brasil, por PIRAJÁ DA SILVA em 1908 (SILVA, 1908), e provavelmente introduzida no nordeste do país em meados do século XVI, com o ingresso de populações africanas trazidas em regime de escravidão. Difundiu-se para outras regiões com a abolição da escravatura e início dos grandes ciclos econômicos do ouro, algodão e café, oportunidades motivantes à migração interna (LAMBERTUCCI et alii, 1987). No Estado de São Paulo embora a expansão da esquistossomose seja fruto dessa migração dos últimos 40 anos, muito provavelmente essa parasitose teve outras vias e épocas de introdução no Estado podendo sua existência datar de pelo menos um século (SILVA, 1983).

Hoje a esquistossomose encontra-se autóctone em todos os Estados da região nordeste e sudeste, além de vários Estados das outras regiões, inclusive Santa

Catarina (CAMARGO, 1980; SILVEIRA, 1989). Avalia-se que atualmente cerca de 30 milhões de brasileiros estejam expostos a infecção e 5 a 6 milhões sejam portadores do *Schistosoma mansoni* (ALMEIDA MACHADO, 1982; DOUMENGE, 1987; REY, 1991).

No Estado de São Paulo, em 1923 ARANTES (1923,1924) detectou os primeiros casos autóctones da esquistossomose mansônica na cidade de Santos. Posteriormente foram descritos outros casos da parasitose no litoral paulista, mas só em 1952 (FERREIRA & MEIRA, 1952) que a esquistossomose autóctone foi observada no planalto paulista. A essas observações seguiram as do Vale do Ribeira, no Distrito de Ana Dias, Município de Itariri (1953) e, 7 anos depois, no Município de Pedro de Toledo (PIZA & RAMOS, 1960), cidades nas quais desenvolvemos nosso trabalho. As grandes cidades do Estado como São Paulo e Campinas tiveram seus primeiros casos locais registrados por BASTOS (1958) e PIZA & RAMOS (1960) respectivamente. Poucos anos depois PIZA (1965,1966) chama a atenção para a importância epidemiológica da esquistossomose no Vale do Paraíba assim como a eficiência da *Biomphalaria tenagophila* (Orbigny, 1835) em atuar como hospedeiro intermediário do parasito, fato que se observa hoje de maneira quase absoluta no Estado, exceto na Bacia do rio Paranapanema, onde a *Biomphalaria glabrata* (Say, 1818) é a espécie hospedeira (VAZ et alii, 1986; TELES & VAZ, 1987).

Com a criação da CACESQ (Campanha de Combate à Esquistossomose) pela Secretaria do Estado da Saúde (1968-69), que posteriormente foi incorporada a SUCEN (Superintendência de Controle de Endemias), iniciou-se um programa de controle da doença no Estado de São Paulo e se definiu uma política sanitária, que posteriormente foi redefinida atendendo as características regionais (SUCEN, 1982).

O Estado de São Paulo, nos últimos 10 anos, vem apresentando tendência de queda no total de casos notificados e na autoctonia dos mesmos. No período de 1981 a 1990, 200.001 casos foram notificados, sendo 23.016 (11,5%) classificados como autóctones (CAMPOS et alii, 1991)

Atualmente, a luta contra a esquistossomose tem mudado as prioridades e os enfoques operacionais, levando em conta que agora a meta principal é controlar a morbidade da doença e não limitar sua transmissão, pois admite-se que isto só será possível a longo prazo (WHO, 1985). Nesse aspecto a quimioterapia no controle da esquistossomose deve ter como objetivo básico a redução e a prevenção da morbidade, produzindo assim diminuição do número de ovos eliminados e reduzindo a transmissão na comunidade (WHO, 1985).

Com os esquistossomicidas mais recentes oxamniquina, praziquantel e metrifonato, têm-se conseguido boas taxas de cura parasitológica, e quando

isso não ocorre, quase invariavelmente obtemos diminuição significativa na intensidade da infecção, situação em que se assegura um menor risco na evolução da doença. Mesmo com essas considerações, o empenho em se encontrar a melhor medicação contra a esquistossomose é muito estimulada e orientada na busca da chamada "droga ideal" (McMAHON, 1978). Essa droga deve equilibrar as seguintes exigências:

- ter baixo custo, facilitando assim os programas de saúde pública dos países sem recursos;
- ter o mínimo de efeitos colaterais, proporcionando assim adesão máxima dos pacientes ao tratamento;
- ser de fácil administração, considerando pessoal não profissional, dose única ou por curto período de tempo;
- ter alto índice de cura parasitológica, não induzindo mecanismos de tolerância ou resistência e ter ação profilática;
- ser eficaz contra as três principais espécies de *Schistosoma* humano e atuar em qualquer estadio evolutivo do parasito;
- ser eficaz em qualquer grupo etário;
- ser quimicamente estável em solução ou tabletes.

Historicamente, na terapêutica da esquistossomose experimental e humana são enumeradas mais de 300 mil compostos químicos já estudados e posteriormente abandonados por serem tóxicos ou ineficazes (KOROLKOVAS & PELLEGRINO, 1978). Os sais de antimônio (tártaro emético)

foram as primeiras composições químicas a serem usadas sistematicamente contra a doença (CHRISTOPHERSON, 1918). Posteriormente, entre os compostos não antimoniais, surgiu primeiro o lucanthone (Miracil D), uma tioxantona e depois um derivado nitrotiazólico, o niridazol. Este quando surgiu, representou um grande passo na terapêutica da patologia, relegando a plano secundário os antimoniais (CUNHA & CANÇADO, 1970). A seguir desenvolveu-se a hancantona, um derivado tioxontônico obtido em escala industrial por meio da hidroximetilação do Miracil D, pela atividade biológica do fungo *Aspergillus sclerotiorum*. Essa droga foi a primeira a ser usada em dose única, sendo utilizada em amplos programas de controle da esquistossomose no mundo, como no Brasil, principalmente no Estado de São Paulo (CARVALHO, 1982).

Com o aparecimento de medicamentos menos tóxicos e eficazes as drogas antigas foram abandonadas e hoje, dos compostos que revelam atividade esquistossomicida somente três, metrifonato, oxamniquina e praziquantel, podem ser consideradas para quimioterapia em larga escala. Assim esses três compostos fazem parte da lista modelo de medicamentos essenciais da Organização Mundial da Saúde (WHO, 1985).

O metrifonato é um éster organofosforado ativo somente contra *Schistosoma haematobium*, que é administrado usualmente por via oral na dose de 7,5 a 10 miligramas por quilo de peso corporal (mg/kg/peso),

divididos em três doses a intervalos de duas semanas. Em estudos toxicológicos demonstrou ampla margem de segurança, tem boa tolerabilidade e os efeitos colinérgicos secundários, que podem apresentar, são raros, leves e não tem ocorrido em doses terapêuticas. Seu índice de cura varia de 40% a mais de 80%, além de reduzir em 90% o número de ovos nos não curados (ARCHER, 1985; WHO, 1985; BOUGNOUX et alii, 1987). Por ser específico, de baixo custo e apresentar boa tolerância justifica-se o seu uso extensivo em áreas endêmicas de *S. haematobium*.

O aparecimento da oxamniquina iniciou-se com RICHARDS & FOSTER (1969) que em estudos de drogas esquistossomicidas, introduziram nessa terapêutica uma nova série de derivados 2-aminometiltetrahydroquinoleínicos que demonstravam atividade promissora em animais de laboratório além de baixa toxicidade. Desses derivados o que apresentou maior atividade foi o UK-3883 (2-isopropilaminometil-6-metil-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinoleína). Este composto quando metabolizado organicamente sofre uma hidroxilação no grupo 6 metil originando o derivado denominado inicialmente de UK-4271 que recebeu posteriormente o nome genérico de oxamniquina. Essa droga apresenta elevada ação contra *S. mansoni* e sua obtenção a nível industrial é por meio da hidroxilação do UK-3883 na presença do fungo *Aspergillus sclerotiorum* (FOSTER, 1973).

O metabolismo da oxamniquina, avaliado por KAYE & WOOLHOUSE (1976) em animais de laboratório e voluntários humanos, evidenciou que a droga é bem absorvida por via oral e parenteral e que a via de excreção é a urinária através de dois metabólitos (6-carboxi e 2-ácido carboxílico). A meia vida, medida por meio de liberação radioativa no sangue após administração oral, é de 2 a 6 horas.

Os estudos iniciais em animais asseguraram eficácia no uso oral e parenteral da medicação (FOSTER et alii, 1971; PELLEGRINO & KATZ, 1972 e PELLEGRINO et alii, 1973).

Vários estudos clínicos iniciais testaram a via intramuscular (I.M.) da oxamniquina na dose média de 7,5 mg/kg/peso, tanto em casos agudos como principalmente nas formas crônicas. Essa via embora apresentasse bons resultados a nível de cura parasitológica (77% a 100%), causavam expressiva dor e nódulo no local da aplicação da droga como efeito colateral em quase 100% dos pacientes, o que inviabilizava o uso rotineiro da medicação (COURA et alii, 1973; COUTINHO et alii, 1973; EYAKUSE, 1973; KATZ et alii, 1973b; PEDRO et alii, 1973; PRATA et alii, 1973; REES et alii, 1973; SILVA et alii, 1973).

Ao uso inicial via I.M., logo se impôs a via oral (V.O.), quanto que a dosagem ideal apresenta diferenças segundo as origens geográficas do parasito. Isto provavelmente está mais ligado as diferentes cepas locais

do que a farmacocinética do hospedeiro (FOSTER, 1987). Na América do Sul, Ilhas do Caribe e África Ocidental adultos são tratados com a dose de 15mg/kg/peso enquanto crianças, que apresentam infecção mais difícil de ser erradicada, devem receber 20mg/kg/peso, ambos em dose única (KATZ et alii, 1976; KATZ et alii, 1977; HUGGINS, 1977/1978; PEDRO et alii, 1977; BINA & PRATA, 1980; RODRIGUES COURA et alii, 1980, KATZ, 1980; PEDRO et alii, 1980; WHO, 1985; MARSHALL, 1987). Nas outras regiões endêmicas da África e na Península Arábica, doses mais elevadas são exigidas, variando de acordo com cada área e sendo geralmente necessários tratamentos por dois ou três dias com dose total de 30 a 60mg/kg/peso (PITCHFORD & LEWIS, 1978; WHO, 1985).

A oxamniquina é bem tolerada determinando efeitos colaterais leves, os quais não inviabilizam o seu uso, mesmo quando administrado por pessoal não médico. Sonolência e tonturas são os para-efeitos mais referidos nas primeiras 6 horas após a medicação (KATZ et alii, 1977; KATZ et alii, 1979). Febre não foi evidenciada pela maioria dos autores. Todavia alguns autores relataram esse fenômeno (BASSILY et alii, 1978; FARID et alii, 1979; FARID et alii, 1980). Laboratorialmente pode as vezes ser observado aumento discreto das enzimas hepáticas mas sem evidências de hepatotoxicidade (DOMINGOS & COUTINHO, 1975; SILVA et alii, 1975; KATZ et alii, 1976).

A mais séria reação colateral relaciona-se a neurotoxicidade, sendo que em alguns trabalhos foram demonstradas alterações clínicas específicas e na eletroencefalografia (CARVALHO, 1985).

Casos de crises convulsivas foram descritos mas representam um número muito pequeno frente ao total de indivíduos que já receberam a droga (PEDRO, 1980; FOSTER, 1987; STOKVIS, 1987).

O nível de cura parasitológica esperado com a oxamniquina é de 80% a 90% (FOSTER, 1987). Esses mesmos números também são observados na redução de ovoposição entre os não curados. Trabalhos usando metodologia mais rigorosa ou mais sensíveis têm demonstrado índices terapêuticos menores (60%) (CUNHA, 1982; WHO, 1985).

Outro aspecto relacionado ao tratamento com essa droga refere-se a melhora clínica e patológica da doença e a possibilidade de administrá-la nas formas avançadas da esquistossomose mansônica com resultados favoráveis (BASSILY et alii, 1978; FARID et alii, 1979; FARID et alii, 1980; DIETZE & PRATA, 1986a; SLEIGH et alii, 1986).

Atualmente, já se passaram mais de 15 anos do início do uso clínico da oxamniquina e mais de 9,5 milhões de pessoas nas diversas áreas endêmicas receberam essa medicação (FOSTER, 1987; SILVEIRA, 1991). Muitos aspectos já estão definidos e outros ainda não muito bem esclarecidos. Só mais recentemente foi proposto o mecanismo de ação dessa droga, onde se acredita que a

oxamníquina deva agir inibindo a síntese do ácido nucléico no parasito (PICA-MATTOCIA & CIOLI, 1985; CIOLI et alii, 1989).

O praziquantel é um composto que resultou do trabalho conjunto entre duas indústrias farmacêuticas alemãs (Bayer A.G., Leverkusen e E. Merck, Darmstadt), após a observação de que os derivados pirazinoisoquinoleínicos apresentavam ações anti-helmínticas (GROLL, 1984).

Quimicamente a substância é cristalina, quase incolor, praticamente insolúvel em água, não podendo por isso ser usado por via parenteral e tem sabor amargo. Sua absorção é quase completa pelo trato gastrointestinal. Uma a duas horas após ser administrado por via oral, são atingidas máximas concentrações no soro, enquanto a metabolização já vem ocorrendo precocemente (GROLL, 1984; ANDREWS, 1985).

Estudos toxicológicos demonstraram que a droga não apresenta efeito mutagênico carcinogênico, embriotóxico ou teratogênico (FROHBERG, 1984).

O praziquantel não se relaciona quimicamente com outros esquistossomicidas e tem demonstrado possuir propriedades exclusivas. Seu efeito inicial no *Schistosoma* sp pode advir da sua interação com os componentes lipídicos da membrana tegumentar do parasito permitindo a entrada de ions cálcio. O rápido efeito da droga no parasito resulta em contrações tetânicas da

musculatura do verme, acompanhando vacualização tegumentar (ANDREWS, 1985; SHAW, 1990).

Após ensaios clínicos iniciais da medicação, primeiramente com pacientes infectados com cestódeos devido a maior precocidade em se obter resultados, seguiram os estudos entre os indivíduos com esquistossomose. Na busca da dose adequada, vários ensaios testaram e ainda testam esquemas terapêuticos diversos, tanto em adulto como em crianças, e nas diferentes formas clínicas (KATZ et alii, 1979; KATZ et alii, 1981; PRATA et alii, 1982; VILELA et alii, 1985; HUGGINS & SILVA, 1987; EL MASRY et alii, 1988; RICHARDS JR. et alii, 1989).

Segundo WHO (1985), a dose recomendada de praziquantel é de 40 a 60 mg/kg/peso sendo que a menor relaciona-se às infecções por *S. haematobium* e *S. intercalatum* e a maior às infecções por *S. mansoni* e *S. japonicum* ou mistas (*S. mansoni* mais *S. haematobium*). Os índices terapêuticos esperados são de 60 a 90%, com 95% de redução de ovoposição entre os pacientes com falha no tratamento. Mas uma vez considerando-se as diferentes metodologias de avaliação terapêutica, diferentes índices de cura parasitológica podem ser observados, assim como dosagens diversas são sugeridas. Assim, CUNHA et alii (1987), usando como controle de cura parasitológica o oograma quantitativo, sugere o uso de dose total de 180mg/kg/peso divididos em 3 ou 6 dias para se obter 90%

de cura, uma vez que com 60mg/kg/peso atingiu apenas 25%. O exame de fezes pelo método KATO-KATZ nesses pacientes demonstrou 100% e 89% de cura respectivamente. Já CHUNGE et alii (1987), em área de baixa intensidade de infecção no Quênia, usou 30mg/kg/peso de praziquantel e obteve quase 100% de cura, com 80% de redução na ovoposição. O controle de cura nesse estudo foi realizado 6 semanas após o tratamento pelo método de KATO-KATZ e pela técnica de concentração em formol-éter.

Evidências que crianças necessitam de doses maiores que os adultos de oxamniquina, niridazol ou hicantona para o tratamento da esquistossomose no Brasil foram observados também para o praziquantel (EMANUEL & PRATA, 1983; CARVALHO et alii, 1984).

Pacientes com a forma crônica hepatosplênica da doença submetidos ao tratamento com a medicação exibiram regressão de fígado e baço em cerca de 60% a 80% dos casos além de melhora na função hepática (COUTINHO et alii, 1984; BINA, 1987; COUTINHO & DOMINGUES, 1987). Já nos casos agudos há respostas favoráveis mas além do praziquantel, a associação com corticosteroides são indicadas (FARID et alii, 1987; MONSON, 1987; LAMBERTUCCI, 1989; ONG, 1989). O praziquantel, além do niridazol, hicantona e oxamniquina, pode ser considerado como alternativa no tratamento da enterobacteriose septicêmica prolongada (SHIKANAI-YASUDA et alii, 1985; EMANUEL et alii, 1988). É também alternativa muito eficaz

nos casos resistentes a oxamniquina e ou hancantona (CAMARGO, 1982; DIAS *et alii*, 1982).

A droga apresenta boa tolerância, sendo referidos com certa frequência, mas em pequena intensidade, dor abdominal, diarreia, tonturas e sonolência. Crises convulsivas foram descritas em pacientes que haviam usado a medicação para tratamento de heminolepíase ou teníase e posteriormente comprovou-se serem portadores prévios de neurocisticercose na forma até então assintomática. Por isso sugere-se que o composto seja usado com precaução em áreas onde costuma ocorrer a neurocisticercose (TORRES *et alii*, 1988; TORRES, 1989).

O praziquantel é uma droga de amplo espectro, atuando eficazmente contra *S. mansoni*, *S. haematobium*, *S. japonicum*, *S. mekongi*, *S. intercalatum*, *S. mattheei*, infecções mistas (*S. mansoni* e *S. haematobium*) e outros trematodeos e cestodeos. Essa droga já foi usado por aproximadamente um milhão de pessoas e tornou-se um grande marco na terapêutica antiparasitária (GROLL, 1984; WHO, 1985).

Suscedendo-se aos estudos iniciais testando o praziquantel, logo surgiram os ensaios confrontando essa droga à oxamniquina. BERTI *et alii* (1979) na Venezuela testando as medicações comparativamente encontrou índices terapêuticos semelhantes. Posteriormente, no Brasil BRANCHINI *et alii* (1982) avaliando principalmente adultos e KATZ & ROCHA (1982a) crianças, obtiveram índices

terapêuticos iguais entre as drogas, usando doses habituais.

Em 1985, REZENDE (1985) avaliou ensaios comparativos entre oxamniquina e praziquantel realizados no país, reunindo além dos dois ensaios citados acima, mais três (EMANUEL & PRATA, 1983; KATZ et alii, 1983; SILVA et alii, 1986), onde as metodologias aplicadas eram semelhantes e apresentavam uniformidade quanto às drogas usadas, faixa etária, sexo, peso corporal, forma clínica da doença (inclusive forma aguda), zona de moradia (endêmica ou não) e carga parasitária. Desses trabalhos concluiu-se que apesar dos medicamentos utilizados apresentarem estruturas químicas diversas, propriedades farmacológicas e toxicológicas distintas, assim como mecanismo de ação próprio, ambas as drogas evidenciaram tolerabilidade e eficácia terapêutica similares.

Outros estudos prosseguem comparando as drogas (FERNANDES & OLIVEIRA, 1986; SILVA et alii, 1986; INCANI et alii, 1987; TADDESE & ZEIN, 1988; CONCEIÇÃO et alii, 1991) mas alguns enfoques diferenciados têm sido dado como por exemplo no critério de cura parasitológica pela técnica de oograma quantitativo com resultados discordantes (CUNHA & PEDROSA, 1986) e a ação profilática das drogas em animais (GHANDOUR et alii, 1990).

Atualmente, além de ensaios com esquistossomíidas mais recentes (KATZ et alii, 1982b; KATZ et alii, 1984; CARVALHO et alii, 1986b, HOMEIDA et alii, 1986),

também tem sido proposto a avaliação da associação de medicamentos para o tratamento da doença usando-se duas drogas em baixas dosagens.

O uso de medicamentos associados é conveniente somente quando cada um deles é sabidamente esquistossomicida e se a combinação proporciona uma vantagem terapêutica significativa em comparação com as drogas usadas separadamente.

SAIF et alii (1978), considerando a reduzida eficácia promovida pela oxamniquina em relação a infecção por *S. haematobium*, tratou pacientes com infecção mista (*S. mansoni* e *S. haematobium*) usando oxamniquina e metrifonato combinados, obtendo resultados favoráveis e sem efeitos colaterais consideráveis.

Em algumas zonas endêmicas têm sido aprovada a combinação de medicamentos para tratamento da infecção mista (*S. mansoni* e *S. haematobium*) com o objetivo de evitar problemas operacionais, como por exemplo, de doses múltiplas ou para reduzir os custos (WHO, 1985).

Além dos argumentos clássicos que justificam o empenho na busca da droga ideal na terapêutica da esquistossomose, a combinação de medicamentos valoriza alguns aspectos como a possibilidade de diminuir o custo no tratamento, reduzindo a dose total de droga requerida; o tratamento de infecções mistas; a expectativa de maior eficácia, menos efeitos colaterais, além do uso em dose única.

Os estudos que testam a associação de compostos em esquistossomose têm se concentrado nas drogas de uso corrente, oxamniquina e praziquantel. Estas pesquisas, inicialmente em camundongos, foram realizadas por SHAW & BRAMMER (1983) e demonstraram que a associação das drogas em dose única via oral tem efeito não apenas aditivo entre elas mas efeito sinérgico. CAMPOS et alii (1987), em estudos experimentais nessa linha, considerando a menor ação do esquistossomicida sobre as formas jovens de *S. mansoni*, testaram a ação das drogas em associação e separadamente na fase pré-patente da infecção. Os resultados observados foram desfavoráveis. Posteriormente, CAMPOS et alii (1989) considerando a fase patente da infecção, demonstraram claramente o sinergismo da associação, quando compararam as drogas isoladamente e em conjunto.

BOTROS et alii (1989) testando diferentes dosagens da associação em diferentes estágios de infecção por *S. mansoni* em camundongos, obtiveram resultados favoráveis nos que usaram baixas doses (um terço do total) das drogas 4 horas posteriormente a infecção (96% de redução do número de vermes) e 5 semanas após (98% de redução da carga de ovos em tecido).

PUGH & TEESDALE (1983) em ensaios clínicos com baixa dose de oxamniquina e praziquantel em escolares da África (Malawi) com infecção por *S. mansoni* ou mista (*S. mansoni* e *S. haematobium*), demonstraram eficácia na

redução da carga parasitária e boa tolerância.

FARID et alii (1990) não estimulam o uso da associação pois, com a combinação de 10 mg/kg/peso de oxamniquina e 20 mg/kg/peso de praziquantel, obtiveram 45% de falha terapêutica em 20 pacientes na sexta semana após o tratamento.

No Brasil foram desenvolvidos alguns estudos enfocando estes aspectos. CAMPOS et alii (1985) em 35 pacientes adultos usou oxamniquina na dose de 7,5 mg/kg/peso e praziquantel 15 mg/kg/peso obtendo 96,6% de cura parasitológica. DIETZE & PRATA (1986 b) avaliando faixas etárias diferentes e doses variadas da associação, concluíram ser baixa a eficácia e sugerem haver aparente ausência de sinergismo. ALVIM & ALVIM (1988) obtiveram 53,7% de cura e sensível redução do número de ovos/g/fezes nos não curados. ZWINGENBERGER et alii (1987) em ensaio clínico realizado em área endêmica do nordeste, demonstraram que o índice de cura de 67,6% alcançado com a combinação das drogas na metade da dose (7,5mg/kg/peso de oxamniquina e 20mg/kg/peso de praziquantel), foi similar ao uso isolado de cada uma em dose total.

Os efeitos colaterais observados com a associação das drogas têm sido de pequena intensidade e semelhante aos encontrados quando as medicações são administradas isoladamente (CARVALHO et alii, 1986a).

Poucos estudos avaliam um número suficientemente grande de crianças e jovens (≤ 15 anos) que tenham usado associação de drogas (oxamniquina e praziquantel) em baixas doses na terapêutica da esquistossomose. Sabemos que é nesse grupo que o controle da morbidade deve ser enfatizado, e onde encontramos as maiores dificuldades em relação ao tratamento. São estes pacientes que mais contribuem potencialmente na transmissão da doença (MARÇAL JÚNIOR, 1991).

Em vista disto nos propomos a avaliar a ação terapêutica conjunta da oxamniquina e praziquantel em crianças e jovens.

Além dos aspectos comentados na terapêutica da esquistossomose, muitos outros ainda são considerados, como o papel profilático e imunizante ("vacinal") da terapêutica (NOZAIS & GEUNIER, 1979); mecanismos de tolerância e resistência aos esquistossomicidas e outros. Isso tudo torna o assunto extremamente intrigante, atual e promissor, principalmente considerando que os envolvidos nessa situação são populações menos favorecidas sem grandes expectativas em mudanças político sociais.

OBJETIVOS

O nosso trabalho, desenvolvido nos municípios de Pedro de Toledo e Itariri (Vale do Ribeira), teve como objetivo comparar na terapêutica da esquistossomose mansônica, o uso simultâneo da oxamniquina e praziquantel, em baixas doses e em menores de 15 anos, com essas mesmas drogas utilizadas isoladamente em doses usuais.

De acordo com os esquemas terapêuticos foram enfocados os seguintes aspectos::

- a - índice de tolerância (efeitos colaterais);
- b - índice de eficácia (cura parasitológica);
- c - índice de redução de ovoposição entre os indivíduos considerados não curados;
- d - caracterização clínica (pré e pós tratamento) e epidemiológica da população estudada;
- e - intensidade de infecção.

MATERIAL E MÉTODOS

3.1 - ÁREA DE ESTUDO

O nosso estudo foi desenvolvido nos municípios de Pedro de Toledo e Itariri, localizados no Vale do rio Ribeira de Iguape (mais comumente conhecido como Vale do Ribeira ou Devale), Estado de São Paulo (Fig.1).

O Vale do Ribeira, inserido como sub-região do litoral sul paulista, apresenta topografia acidentada, com parte de sua área ocupada pela Serra do Mar. As áreas habitadas e cultivadas são pequenas e o clima segundo a classificação de Köpenn pode ser considerado como tropical e úmido (SUCEN, 1982; DIAS, 1989). A pluviosidade é elevada, acima de 1500 mm/ano (MARÇAL JÚNIOR, 1989).

A hidrografia é formada principalmente pela Bacia do rio Ribeira de Iguape havendo também outras bacias menores. Destaca-se a riqueza das pequenas coleções hídricas naturais como córregos, brejos, alagados e das artificiais, como valas e canais de drenagem utilizados na cultura da banana, além de pequenas represas.

A economia da região está ligada a agricultura, onde a principal atividade é bananicultura. O chá em alguns municípios assume papel de destaque.

A população estimada em 1986 para o município de Itariri foi de 10.000 habitantes e para o de Pedro de Toledo 6.000 (IBGE, 1986).

A única espécie de molusco transmissor da esquistossomose mansônica na região é a *B. tenagophila*, a qual se encontra amplamente distribuída (SUCEN, 1989).

A região vinha apresentando níveis crescentes de prevalência da parasitose, com índices de 4,0% em 1970, 12,0% em 1978 e 22,8% em 1980. Nesse último ano a média geométrica de ovos/g.d.f. entre os indivíduos autóctones e sem tratamentos anteriores para a doença havia sido de 58,5 (DIAS et alii, 1988; DIAS et alii, 1989).

Com intensos programas de controle da esquistossomose estabelecidos pela SUCEN a partir de 1980, os índices de prevalência na região tem diminuído, podendo caracterizá-la atualmente como área de baixa endemicidade (MARÇAL et alii 1991). MARÇAL JÚNIOR (1989) em estudo no município de Pedro de Toledo, no ano de 1987, encontrou índices de prevalência de 4,8% e média geométrica geral de ovos por grama de fezes de 35,1.

O índice de prevalência geral da doença entre os pacientes autóctones, durante o período de nossa pesquisa, 1988 e 1989, foi respectivamente de 3,4% e 3,1% para Itariri e 1,8% e 1,6% para Pedro de Toledo. Nesse período a parasitose autóctone ocorreu quase que exclusivamente nos dois municípios citados (97%), e mais raramente em Juquiá e Miracatu (3%); a faixa etária mais acometida esteve entre 5 e 14 anos (mais de 50%), com nítido destaque (mais de 30%) para o grupo etário de 10 a

14 anos e o sexo masculino sempre aproximou-se dos dois terços do total de casos (SUCEN, 1988; SUCEN, 1989).

3.2 - SELEÇÃO DE PACIENTES

Ao longo de cada ano, conforme programação estabelecida pela SUCEN, desenvolve-se censo coprológico de toda a população da área endêmica dos municípios de Itariri e Pedro de Toledo. O exame de fezes é realizado pelo método de KATO, modificado por KATZ et alii (1972), usualmente conhecido como método de KATO-KATZ, que no censo é feito de maneira qualitativa.

De maio de 1988 a dezembro de 1989, por meio de censos coprológicos mensais, foram sendo selecionados para o nosso trabalho, todos portadores de *S. mansoni* (460), com até 15 anos de idade, oriundos das zonas rural e urbana dos dois municípios já mencionados. Foram estudados e medicados 322 indivíduos (70%) pois o restante não compareceu à convocação. Nosso estudo prosseguiu até junho de 1990 devido ao acompanhamento parasitológico e clínico dos pacientes.

Os pacientes eram orientados a comparecer nos locais determinados (Sede da SUCEN em Pedro de Toledo, Postos de Saúde urbano ou rural, escolas e centros

comunitários), previamente alimentados e trazendo uma segunda amostra de fezes recente.

3.3 - EXAME DE FEZES

Com as amostras de fezes trazidas foram preparadas três lâminas de cada paciente (método de KATO-KATZ) e encaminhados ao laboratório de Parasitologia do Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) para o exame quantitativo de ovos de *S. mansoni* e identificação de outros helmintos. Os ovos foram contados nas três lâminas e a média aritmética, multiplicada pelo fator de correção do método, foi considerada como o número de ovos por grama de fezes encontrado.

A intensidade de infecção foi expressa por meio da média geométrica do número de ovos por grama de fezes.

3.4 - AVALIAÇÃO CLÍNICA

A avaliação clínica, realizadas todas pelo mesmo investigador, foi individual para os pacientes que ofereciam maior precisão nas informações. O auxílio dos pais ou familiares durante a entrevista foi solicitado quando necessária.

A história clínica enfatizou os sinais e sintomas recentes mais comumente relacionados a esquistossomose mansônica, principalmente os do trato gastrointestinal, além de antecedentes patológicos e de tratamentos anteriores para a doença (Anexo I).

No exame físico geral e especial, realizados em todos os pacientes, destacamos principalmente o exame do abdômen, tentando caracterizar bem a apresentação do fígado e baço.

O fígado foi examinado com o paciente em decúbito dorsal, com os membros estendidos e em adução. A palpação foi realizada no final da expiração e quando palpável suas dimensões eram anotadas em centímetros, a partir do rebordo costal ou do processo xifóide até a borda hepática. O lobo direito foi medido na linha hemiclavicular direita e o esquerdo na linha média esternal.

O baço teve sua percussão e palpação também em decúbito dorsal, completando-se a palpação na posição de

SHUSTER. Quando aumentado, seu tamanho era anotado em centímetros a partir do rebordo costal esquerdo e na altura da linha axilar anterior.

Foram ainda consideradas as características de consistência, superfície e sensibilidade para ambos os órgãos e da borda apenas para o fígado.

As formas clínicas foram classificadas de acordo com PESSOA & BARROS, modificada por BARBOSA (1966), que considerou 3 tipos:

- Tipo I - Esquistossomose-infecção forma intestinal - com ou sem sintomas intestinais e quando presentes são pouco frequentes, atribuíveis ou não a doença em causa;
- Tipo II - Esquistossomose-doença forma hepatointestinal - sintomatologia intestinal frequente, particularmente com episódios disenteriformes e hepatomegalia;
- Tipo III - Esquistossomose-doença forma hepatosplênica - sintomatologia intestinal muito frequente, principalmente com episódios disenteriformes, hepatomegalia e esplenomegalia. Esta forma clínica pode ser classificada como compensada ou descompensada. Neste último caso quando é acompanhada de edemas, ascite e circulação colateral, melena, hematemese, etc.

Não foram consideradas para essa classificação fígados menores que 1,0 cm pela imprecisão técnica do

exame, e também aqueles aceitos como normais segundo faixa etária (TRESOLDI et alii 1990).

Concomitante à avaliação clínica, dados epidemiológicos dos pacientes foram obtidos por pessoal habilitado da SUCEN, por meio de ficha padrão para esquistossomose (Anexo 2). Assim foi possível classificar os indivíduos nas seguintes categorias: autóctones de Pedro de Toledo ou Itarari, autóctone de outros municípios do Estado de São Paulo, importados de outros estados do país e indeterminados.

3.5 - TERAPÊUTICA

Os pacientes selecionados periodicamente para o tratamento eram divididos em três grupos por meio de alocação casual. Cada grupo recebia um dos seguintes esquemas de tratamento:

- oxamniquina na dose usual de 20 mg/kg/peso, por via oral em forma de xarope e em dose única;
- praziquantel na dose de 60 mg/kg/peso, por via oral em comprimidos e em dose única;
- oxamniquina -10/mg/kg/peso e praziquantel-30mg/kg/peso, administrados simultaneamente por via oral em dose única.

A tolerância aos diferentes esquemas terapêuticos foi avaliada 24 horas depois por meio de entrevista aos pacientes que haviam sido orientados para retornar ao mesmo local de tratamento. O investigador não sabia qual a medicação administrada aos pacientes.

Foram anotados as queixas referidas espontaneamente pelos pacientes ou familiares.

A avaliação clínica geral orientou as contra indicações ao tratamento que na nossa amostragem limitaram-se a quadros febris agudos ou antecedentes de síndrome convulsiva.

3.6 ACOMPANHAMENTO PARASITOLÓGICO E CLÍNICO

O critério de cura parasitológico adotado foi o recomendado no 1º Encontro de Pesquisadores em Medicina Tropical, 1973 (METODOLOGIA PARA AVALIAÇÃO TERAPÊUTICA DE DROGAS ANTIPARASITÁRIAS), que consiste em um exame de fezes mensal (método de KATO-KATZ, 3 lâminas) iniciados um mês após o tratamento e repetidos do mesmo modo por 6 meses consecutivos.

A presença de um ou mais ovos de *S. mansoni* em qualquer dos exames de controle foi considerado falha terapêutica.

Entre os pacientes com falha terapêutica foi avaliada a redução na ovoposição por meio do número de ovos antes e depois do tratamento.

A reavaliação clínica foi realizada 6 meses após o tratamento, pelo mesmo investigador, sem tomar conhecimento do esquema terapêutico administrado ao paciente e utilizando-se da mesma metodologia anteriormente descrita para o exame médico.

3.7 - ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística dos dados referentes à avaliação clínica antes e após a terapêutica, a tolerância aos medicamentos e a eficácia dos mesmos foram realizadas por meio do teste qui-quadrado (com correção de YATES em tabelas 2 por 2) ou o teste exato de FISHER (ARMITAGE, 1974).

As variáveis quantitativas foram apresentadas em intervalos de confiança de 95%.

Entre os pacientes não curados após a terapêutica a avaliação da redução de ovoposição foi realizada por meio do método Não-paramétrico de WILCOXON. A análise dos três tratamentos simultaneamente antes e depois da terapêutica foi realizada separadamente por meio da prova

de KRUSKAL-WALLIS (MOSTELLER & ROURKE, 1973).

As porcentagens de redução de ovoposição, entre os indivíduos com falha terapêutica, foram calculadas, segundo cada esquema de medicamento administrado, de acordo com a seguinte fórmula:

$$\frac{\text{média geométrica anterior} - \text{média geométrica posterior}}{\text{média geométrica anterior}} \times 100$$

O nível de significância considerado foi 0,05.

A análise geral dos dados e parte da análise estatística foi realizada em microcomputadores compatíveis com o IBM/PC, a partir de programação Epi Info versão 5.0.

RESULTADOS

4.1. - AVALIAÇÃO CLÍNICA E EPIDEMIOLÓGICA PRÉ-TRATAMENTO

A população por nós estudada (322 indivíduos) apresentou limites de idade entre 2 e 15 anos, com média de 10 anos (desvio padrão ± 3) e predomínio do grupo etário na fase escolar (78,6%). O sexo masculino predominante nessa população representou 65,8% (Tab. I)

A maior frequência entre as raças foi representada pelos brancos (67,5%). Entre os não brancos, 72,8% eram indivíduos pardos.

A distribuição da nossa casuística entre as zonas rural e urbana foi proporcional, 47,5% para a primeira e 52,5% para a segunda.

Em 4 pacientes não foi identificado a zona de moradia e em 5 não foi anotada a raça.

As distribuições por idade, sexo, raça e zona de residência, quando comparados entre si mantiveram as mesmas características gerais, não havendo diferenças estatisticamente significativa ($p > 0,05$).

A avaliação clínica dirigida às queixas mais frequentemente relacionadas a esquistossomose identificou 99 indivíduos (30,8%) assintomáticos. Os outros 69,2% apresentaram pelo menos um dos doze sintomas indagados (Tab. II). Em uma criança de 2 anos não foi possível obter informações sobre queixas.

A presença de apenas uma queixa isolada foi observada em 41,4% dos sintomáticos. Os indivíduos que apresentaram concomitância de queixas, os referiram até o máximo de 6. Dor abdominal, a queixa mais freqüente entre os sintomáticos (50,8%) foi predominantemente ocasional, de leve intensidade, podendo ser em cólicas ou pontadas e nas regiões peri-umbelical, epigástrica ou difusamente (Tab. III).

Os diversos sintomas quando analisados em relação a idade, sexo, raça e zona de moradia, demonstraram diferenças estatisticamente significativa para diarreia, que esteve mais presente na faixa de 2 a 10 anos ($p = 0,0047$) e vômitos que predominou entre os menores de 5 anos ($p = 0,0071$).

O exame físico dos pacientes demonstrou extremos de peso corpóreo entre 11,0 e 70,0 quilos e estaturas entre 83,0 e 178,0 centímetros. Os anexos de número 3 a 6 apresentam nas curvas de crescimento do National Center for Health Statistic (NCHS, 1977) os percentis de peso ou comprimento por idade, separadas por sexo.

Ao exame físico abdominal dos 322 indivíduos encontrou-se pelo menos um dos lobos hepáticos palpáveis em 122 (37,9%), havendo predomínio em número do lobo direito, embora tenham sido identificadas as maiores dimensões no esquerdo (6 cm). Superfície, borda lisas e ausência de dor a palpação foi quase a regra nessa população, enquanto que consistência endurecida ocorreu

em 30,3% (Tab. IV).

O baço foi percutível em um décimo dos casos e palpável em 6,8%. As dimensões não ultrapassaram a 2,0 cm e as características de consistência, superfície e sensibilidade normais foram quase a totalidade (Tab. IV). Dos baços palpáveis (22), nenhum foi encontrado em crianças menores de 5 anos e 77,3% foram observados nos pacientes com 10 anos ou mais. Em dois casos o baço foi palpado (1 cm) na ausência de fígado aumentado.

Segundo a classificação clínica adotada, foram encontradas as três formas mais comuns da doença, sendo que nenhum caso descompensado da parasitose foi observado (Tab. V).

As três formas tiveram distribuição homogênea em relação a sexo, raça, zona de residência, intensidade de infecção, classificação epidemiológica antecedentes de tratamentos anteriores e esquema terapêutico administrado. Foi observada diferença estatisticamente significativa em relação a forma clínica e idade ($p < 0,0001$) o que se manteve quando agrupamos os pacientes entre maiores de 7 anos e menores de 7 inclusive ($p = 0,0299$). Nesses últimos houve concentração proporcionalmente maior da forma hepatointestinal.

O antecedente de tratamentos anteriores para esquistossomose pesquisado pela SUCEN por meio de fichas epidemiológicas, mostrou que 75,5% da população inicialmente avaliada, nunca havia recebido medicação

para a parasitose. Os demais receberam de uma a três vezes medicamentos esquistosomicidas. A mesma avaliação obtida pelo interrogatório dos pacientes e familiares hipervalorizou os números de tratamentos passados (Tab VI). Oxamniquina certamente foi a única droga previamente utilizada por essa população, embora o niridazol e a hincantona já tenham sido administrados na região (DIAS *et alii*, 1989), mas em períodos anteriores os quais não devem ter alcançado o grupo etário estudado.

A classificação epidemiológica demonstrou que 95,3% eram indivíduos autóctones do Estado de São Paulo e 87,8% autóctones do Vale do Ribeira (Municípios de Itariri e Pedro de Toledo) (Fig. 2). Dos 10 pacientes considerados como importados 4 eram do Estado de Minas Gerais, 3 da Bahia e 3 de Pernambuco. Em dois indivíduos não foi possível proceder a classificação epidemiológica.

4.2. - AVALIAÇÃO PARASITOLÓGICA PRÉ-TRATAMENTO

Entre o grupo inicial selecionado pela SUCEN (322 indivíduos) com exames de fezes positivos foi possível conseguir uma segunda amostra de fezes pré-tratamento, para o exame quantitativo, de 224 pacientes. Desses, por problemas técnicos, não foi possível proceder a contagem

em 40 (17,8) Exames falsos negativos foram observados em 58 (25,9%) dos 224 avaliados. Os demais (126) apresentaram contagens de 8 a 464 ovos por grama de fezes (ovos/g.d.f.). A média aritmética nesse grupo foi de 42,1 (DP±58,14) ovos/g.d.f./, a mediana igual a 24 ovos/g.d.f. e a média geométrica (M.G.), 25,1 (IC=4--167) ovos/g.d.f.. Dos pacientes avaliados pelo exame quantitativo 76,2% apresentavam menos de 50 ovos/g.d.f. (Tab. VII).

As médias geométricas de ovos/g.d.f. nos diferentes grupos etários, sexos, raças, zonas de moradia, classificações clínica e epidemiológica foram as mesmas considerando-se um intervalo de confiança de 95%.

A frequência de outras helmintíases, pesquisadas na mesma amostra de fezes pré-tratamento (método KATO-KATZ), demonstrou ser *Ascaris lumbricoides*, o parasito de maior frequência na população. Foi seguido de maneira decrescente pelo *Trichuris trichiura*, ancilostomatídeo, *Enterobius vermiculares* e *Hymenolepis nana* (Fig. 3). O poliparasitismo, sem considerar *S. mansoni*, foi observado em 37,9%. Desses, 15,3% apresentaram infecção concomitante com *A. lumbricoides*, *T. trichiura* e ancilostomatídeo.

Ausência de outras helmintíases foi encontrada em menos de um terço do grupo avaliado (27,2%).

4.3. - AVALIAÇÃO PÓS-TRATAMENTO

4.3.1. - Tolerância

Os três esquemas terapêuticos administrados com oxamniquina e/ou praziquantel tiveram seus primeiros resultados avaliados por meio de seus efeitos colaterais, os quais foram analisados em 248 indivíduos (77,0%) que retornaram para entrevista (Tab. VIII).

Negaram qualquer sintoma nas 24 horas que se sucederam ao tratamento 38,3% dos analisados.

Os indivíduos que relataram efeitos colaterais à terapêutica, atribuíram predominantemente intensidade leve a esses sintomas e desaparecimento espontâneo nas primeiras 6 e 12 horas. Intensidade moderada foi pouco freqüente e grave ausente.

Sonolência e tonturas, referidas independentemente, foram os sintomas mais comuns entre os paraefeitos assinalados. Ambos os efeitos apresentaram diferenças estatisticamente significativas em relação as drogas, onde praziquantel foi relacionado a maior freqüência de sonolência ($p = 0,0178$) e tonturas ($p = 0,0002$) quando comparado à associação de medicamentos. Isso não ocorreu em relação ao praziquantel e oxamniquina ou entre esta última droga e a associação. Diferenças

estatisticamente significativas também foram demonstradas para náuseas ($p = 0,008$) e vômitos ($p = 0,008$), que se destacaram entre os que utilizaram praziquantel quando comparados apenas aos que receberam oxamniquina.

Os outros sintomas, pela pequena frequência, não possibilitaram avaliação estatística (Tab.VIII).

De maneira geral os indivíduos que receberam praziquantel isoladamente foram estatisticamente menos tolerantes ao tratamento quando comparados aos dois outros esquemas terapêuticos utilizados ($p < 0,0001$).

4.3.2. - Eficácia

Tivemos uma perda bastante grande tanto no acompanhamento clínico como no controle de cura parasitológica dos pacientes. De maneira geral, as principais variáveis observadas inicialmente, mantiveram suas proporções entre os 142 indivíduos que realizaram pelo menos 4 exames de fezes de controle e entre os 130 reavaliados clinicamente (Tab. IX).

O controle de cura parasitológica, respeitando o critério rigoroso de exames de fezes mensais pós tratamento durante 6 meses consecutivos, foi possível de se realizar em 101 pacientes. Desses, 34 receberam oxamniquina, 37 praziquantel e 30 a associação, com

índice de cura de 67,6%, 59,4% e 66,7% respectivamente (Tab. X). Esses índices não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre si ($p = 0,7345$).

Adotando-se um critério de cura parasitológica menos rigoroso, como o de 4 ou mais exames de fezes no período de 6 meses pós tratamento, conseguimos analisar 142 pacientes. Entre esses, os índices de cura foram de 78,4% para os que receberam oxamniquina, 68,1% para o praziquantel e 77,3% para os que receberam ambas as drogas (Tab. X). Também nessa situação não foram encontrados diferenças estatisticamente significativas ($p=0,4738$). Atente-se para o fato de que em 6 controles mensais foram examinadas 18 lâminas de cada paciente e com 4 ou mais controles, pelo menos 12 lâminas foram vistas.

Entre os indivíduos curados com 4 ou mais controles negativos, não foi observado associação entre esquema terapêutico utilizado e raça, zona de moradia, forma clínica da doença, sexo e grupo etário (< 7 anos e ≥ 7 anos). Nessas duas últimas variáveis, o valor de p para o teste qui-quadrado esteve entre 5% e 10%.

A diferença de redução de ovoposição foi realizada em 25 indivíduos positivos, pois os outros 11 apresentaram problemas técnicos na leitura da lâmina ou falsa negatividade no exame pré-tratamento.

A redução do número de ovos analisada separadamente, segundo esquema terapêutico utilizado

demonstrou que houve redução significativa entre os pacientes que receberam praziquantel ou a associação de drogas, com índices de 68,9% e 53,5% respectivamente (Tab. XI). Embora os índices apresentados para a associação de drogas e para a oxamniquina (53,4%) sejam iguais, as distribuições de ovos foram diferentes, implicando que para essa última droga a redução não foi significativa (Tab. XI).

Em 4 casos (2 com oxamniquina, 1 com praziquantel e 1 com a associação de drogas) houve aumento do número de ovos pós tratamento mas mesmo assim a intensidade de infecção manteve-se baixa (M.G. = 19,6 ovos/g.d.f., I.C. = 12-31).

O controle de cura parasitológica, possibilitou rever a frequência de outras verminoses entre os tratados para *S. mansoni* no sexto mes (Tab. XII). Esse exame, feito em 131 pacientes, demonstrou diminuição em relação às frequências para *A. lumbricoides* e *T. trichiura*, e aumento do número de exames negativos (38,9%). O poliparasitismo caiu para 24,4% e a presença simultânea dos 3 vermes mais frequentes manteve-se próxima da porcentagem inicial (Tab. XII).

4.3.3. - Reavaliação clínica

A reavaliação clínica, 6 meses após o tratamento, foi realizada em 130 pacientes, sendo que 40 receberam oxamniquina, 46 praziquantel e 44 a associação das drogas.

A avaliação geral entre sintomáticos e assintomáticos, antes e após a terapêutica, independente do esquema medicamentoso utilizado, apresentou associação estatística não homogênea ($p=0,0038$) com diferenças estatisticamente significativas (Tab. XIII).

A associação estatística entre sintomáticos e assintomáticos, antes e após o tratamento, foi homogênea entre os indivíduos que receberam oxamniquina ou praziquantel isoladamente, mas não entre os tratados com a associação de drogas ($p=0,0163$). Diferenças estatisticamente significativas foram observadas entre os pacientes tratados com praziquantel e a associação, onde se demonstrou melhora geral em relação às queixas após a terapêutica.

Quando analisamos cada sinal ou sintoma isoladamente segundo a droga recebida, observamos que a associação estatística entre a presença de sangue nas fezes, antes e depois do tratamento, nos pacientes que receberam praziquantel, foi homogênea com diferenças

significativas, refletindo melhora dessa queixa. Todas as outras associações de sinal ou sintoma isoladamente, antes e após o tratamento, foram homogêneas e as diferenças não significativas.

Analisando-se todos os fígados palpáveis antes do tratamento e reexaminados 6 meses depois observamos que entre eles não há homogeneidade ($p=0,0001$) e as diferenças não são estatisticamente significativas. Esse perfil se mantém o mesmo quando a análise é realizada segundo as drogas administradas (Tab. XIV).

Quanto aos baços a associação estatística antes e depois foram as mesmas encontradas para o fígado ($p=0,0001$) com diferenças, quanto as comparações globais, também não significativas. Quando esses dados foram analisados separadamente, segundo a terapêutica utilizada, há homogeneidade apenas entre os pacientes que receberam a associação de drogas ($p=0,1794$) e as diferenças, referentes aos três esquemas terapêuticos, se mantem não significativas (Tab. XV).

A associação estatística das formas clínicas antes e após tratamento, avaliado em 130 indivíduos, foi não homogênea e não significativa (Tab. XVI).

Observamos que dos 9 pacientes com a forma hepatosplênica inicialmente, 4 se mantiveram nessa forma, dois passaram para a forma hepatointestinal e três para a intestinal. Dos 25 que antes foram classificados como

hepatointestinal apenas um se tornou hepatoesplênico e 9 intestinal. E por último, entre os 96 pacientes inicialmente na forma intestinal, 17 tornaram-se hepatointestinal e apenas um hepatoesplênica.

TABELAS E FIGURAS

Tabela I - Distribuição segundo grupo etário e sexo em
322 indivíduos com esquistossomose mansônica.
Vale do Ribeira, 1988/89.

Grupo Etário (anos)	Sexo				Total	
	Masculino		Feminino		(N)	%
	(N)	%	(N)	%		
0 — 5	(11)	3,4	(11)	3,4	(22)	6,8
5 — 10	(93)	28,9	(50)	15,5	(143)	44,4
10 — 15	(108)	33,5	(49)	15,2	(157)	48,7
Total	(212)	65,8	(110)	34,2	(322)	100,0

Tabela II - Sinais e sintomas referidos por 321 pacientes com esquistossomose mansônica. Vale do Ribeira, 1988/89.

Sinais e sintomas*	No.	%
Assintomáticos	99	30,8
Sintomáticos	222	69,2
Dor abdominal	163	50,8
Diarréia	88	27,4
Sangue nas fezes	78	24,3
Muco nas fezes	50	15,6
Vômitos	26	8,1
Náuseas	19	5,9
Obstipação	10	3,1
Emagrecimento	3	0,9
Dispneia	2	0,6
Enterorragia	1	0,3
Hematemese	0	0,0
Melena	0	0,0

* 130 pacientes (40,5%) apresentaram mais de um sinal ou sintoma como queixa

Tabela III - Caracterização dos 4 principais sinais e sintomas referidos pelos pacientes com esquistossomose mansônica. Vale do Ribeira, 1988/89.

Caracterização	Sinais e Sintomas							
	Dor Abdominal		Diarréia		Sangue Nas Fezes		Muco Nas Fezes	
	(N)	X	(N)	X	(N)	X	(N)	X
Intensidade								
leve	(102)	62,6	(71)	80,7	(73)	94,8	(46)	93,9
moderada	(44)	27,0	(12)	13,6	(2)	2,6	(3)	6,1
acentuada	(17)	10,4	(5)	5,7	(2)	2,6	(0)	0,0
Frequência								
ocasional	(118)	72,4	(72)	81,8	(73)	94,8	(46)	93,9
semanal	(35)	21,5	(14)	15,9	(2)	2,6	(3)	6,1
diária	(10)	6,1	(2)	2,3	(2)	2,6	(0)	0,0
Região								
periumbelical	(53)	43,4	--	--	--	--	--	--
epigástrica	(29)	23,8	--	--	--	--	--	--
difusa	(25)	20,5	--	--	--	--	--	--
hipocôndrio esquerdo	(8)	6,6	--	--	--	--	--	--
outras	(7)	5,7	--	--	--	--	--	--
Tipo								
cólica	(29)	38,7	--	--	--	--	--	--
pontada	(17)	22,7	--	--	--	--	--	--
indefinida	(29)	38,7	--	--	--	--	--	--

Tabela IV - Caracterização de 122 fígados e 22 baços palpáveis em 322 pacientes com esquistossomo se mansônica. Vale do Ribeira, 1988/89.

Orgão	Características			Frequência	
				N	%
Fígado	Tamanho lobo direito (cm)	0 — 2		75	74,3
		2 — 4		26	25,7
		Média		1,86	(±0,78)*
	lobo esquerdo	0 — 2		29	39,7
		2 — 4		34	46,6
		4 — 6		10	13,7
		Média		2,82	(±1,16)*
	Consistência	normal		84	68,8
		endurecida		37	30,3
		dura		1	0,8
	Superfície	lisa		120	98,4
		pouco nodular		2	1,6
	Borda	lisa		115	95,0
		romba		6	5,0
	Sensibilidade	indolor		120	98,4
		doloroso		2	1,6
Baco	Percussão	positiva		32	10,0
		negativa		289	90,0
	Tamanho (cm)	0 — 1		18	81,8
		1 — 2		4	12,2
		Média		1,14	(±0,32)*
	Consistência	normal		21	95,5
		endurecida		1	4,5
	Superfície	lisa		22	100,0
	Sensibilidade	indolor		22	100,0

Obs: Não foram considerados fígados palpáveis, mas aceitos como normal devido a idade.

* Desvio padrão

Tabela V - Formas clínicas da esquistossomose mansônica segundo grupo etário. Vale de Ribeira, 1988/89.

Forma Clínica	Grupo etário						Total	
	0 — 5		5 — 10		10 — 15			
	(N)	%	(N)	%	(N)	%	(N)	%
Intestinal	(13)	4,0	(93)	28,9	(118)	36,6	(224)	69,6
Hepatointestinal	(9)	2,8	(42)	13,0	(27)	8,4	(78)	24,2
Hepatosplênica compensada	(0)	0,0	(8)	2,5	(12)	3,7	(20)	6,2
Total	(22)	6,8	(143)	44,4	(157)	48,7	(322)	100,0

Tabela VI - Comparação entre o número de tratamentos anteriores para esquistossomose mansônica pesquisados pela SUCEN e o referido pelos pacientes. Vale do Ribeira, 1988/89

No.	Tratamentos Anteriores			
	Pesquisado		Referido	
	N	%	N	%
0	243	75,5	187	58,1
1	57	17,7	93	28,9
2	17	5,3	33	10,2
3	5	1,5	7	2,2
4	--	--	1	0,3
5	--	--	1	0,3
Total	322	100,0	322	100,0

Tabela VII - Intesidade de infecção por *S.mansoni* (método KATO-KATZ), segundo zona de residência. Vale do Ribeira, 1988/89.

Variáveis	Zona de Residência				Total	
	Urbana		Rural			
	(N)	%	(N)	%	(N)	%
Contagem de ovos						
< 50	(35)	27,8	(61)	48,4	(96)	76,2
50 -- 99	(6)	4,8	(12)	9,5	(18)	14,3
100 -- 500	(4)	3,2	(8)	6,3	(12)	9,5
Subtotal	(45)	35,7	(81)	64,3	(126)	100,0
Média Geométrica*	28,2	(4-179)	23,4	(4-156)	25,1	(4-167)

* Intervalo de confiança = 95%

Tabela VIII - Efeitos colaterais observados em 248 portadores de *S. mansoni* tratados com oxamniquina e/ou praziquantel. Vale do Ribeira, 1988/89.

Efeitos colaterais	Oxa*	Pzq**	Oxa & Pzq
Sonolência	(31) 35,6	(41) 45,5	(17) 23,9
Tonturas	(29) 33,3	(46) 51,1	(14) 19,7
Náuseas	(6) 6,9	(19) 21,1	(6) 8,4
Vômitos	(3) 3,4	(18) 20,0	(5) 7,1
Dor abdominal	(5) 5,7	(1) 1,1	(9) 12,7
Cefaléia	(1) 1,1	(8) 8,8	(6) 8,4
Sabor amargo	(0) 0,0	(4) 4,4	(0) 0,0
Diarréia	(1) 1,1	(1) 1,1	(1) 1,4
Urina escura	(1) 1,1	(0) 0,0	(1) 1,4
Aumento de apetite	(2) 2,3	(0) 0,0	(0) 0,0
Sede	(0) 0,0	(0) 0,0	(1) 1,4
Sudorese	(0) 0,0	(0) 0,0	(1) 1,4
Parestesia em membros inferiores	(0) 0,0	(1) 1,1	(0) 0,0
Ausência de efei- tos colaterais	(41) 47,1	(19) 21,1	(35) 49,3
Total	(87) 35,1	(90) 36,3	(71) 28,6
(n) % * Oxa = Oxamniquina ** Pzq = Praziquantel			

Tabela IX - Comparação entre as principais variáveis do total de pacientes portadores de *S. mansoni* inicialmente avaliados (322) e aqueles (142) que realizaram pelo menos 4 exames de fezes (método KATO-KATZ) nos 6 meses de controle de cura. Vale do Ribeira, 1988/89.

Variáveis	Amostra Geral	Amostra acompanhada
Idade 0 - 5	(22) 6,8	(11) 7,7
5 - 10	(143) 44,4	(68) 47,9
10 - 15	(157) 48,7	(63) 44,4
Total	(322) 100,0	(142) 100,0
Média	10,0 (DP=±3,0)	10,0 (DP=±3,0)
Sexo Masculino	(212) 65,8	(96) 67,6
Feminino	(110) 34,2	(46) 32,4
Raça Branca	(214) 67,5	(94) 66,7
Não branca	(103) 32,5	(47) 33,3
Zona Rural	(151) 47,5	(85) 59,9
Urbana	(167) 52,5	(57) 40,1
Sintomáticos: sim	(222) 69,2	(98) 69,0
não	(99) 30,8	(44) 31,0
Sem tratamentos anteriores	(243) 75,5	(95) 66,9
Autóctones do V.do Ribeira	(281) 87,3	(127) 89,5
Peso Médio	32,8 (DP=±10,89)	31,96 (DP=±10,22)
Altura média	135,9 (DP=±17,29)	134,3 (DP=±16,21)
Forma Clínica		
Intestinal	(224) 69,6	(96) 67,6
Hepatointestinal	(78) 24,2	(39) 27,5
Hepatosplênica	(20) 6,2	(7) 4,9
Mediana (ovos/g.d.f.)	24	24
Média geométrica (ovos/g.d.f.)	25,1 (IC=4-167)	25,1 (IC= 4-167)
Medicação Administrada		
Oxamniquina	(114) 35,4	(51) 35,9
Praziquantel	(102) 31,7	(47) 33,1
Oxa & Pzq	(106) 32,9	(44) 31,0

(n)X DP= desvio padrão

Tabela X - Controle de cura parasitológica de portadores de *S. mansoni* (método KATO-KATZ) com 4 ou mais exames mensais, segundo esquema terapêutico utilizado. Vale do Ribeira, 1988/89.

Controles	Drogas		
	Oxa*	Pzq**	Oxa & Pzq
Acompanhamento parasitológico			
6 controles negativos	23	22	20
5 controles negativos	11	5	5
4 controles negativos	6	5	9
Total de curados	40	32	34
Controle positivo	11	15	10
Índice de cura			
6 controles negativos (%)	67,6	59,4	66,7
≥ 4 controles negativos (%)	78,4	68,1	77,3
* Oxa = oxamniquina Pza = praziquantel			

Tabela XI - Avaliação do número de ovos por grama de fezes (método KATO-KATZ) entre 25 indivíduos com falha terapêutica para *S. mansoni* segundo medicação utilizada. Vale do Ribeira, 1988/89.

Variáveis	Droga s					
	Oxamniquina		Praziquantel		Oxa & Pzq*	
	antes	depois	antes	depois	antes	depois
Ovos por grama de fezes (no)	8	24	8	8	12	8
	16	16	8	16	12	16
	16	24	24	8	16	8
	24	8	24	8	24	8
	60	24	32	8	24	16
	72	8	48	8	32	8
	112	8	60	8	84	16
			88	16		
			104	16		
			104	40		
			120	24		
Média geométrica (ovos/g.d.f)	30,4(12-80)	14,4(8-24)*	39,7(15-106)	12,4(7-22)*	23,1(12-46)	10,8(8-16)*
Redução de ovoposição (X)		53,4		68,9		53,5
Falha terapêutica/exame quantitativo realizado (no)		11/7		15/11		10/7

*Intervalo de confiança de 95% ($\ln \bar{x} \pm 1,96 \text{ s } \ln \bar{x}$)

Tabela XII - Distribuição de outras helmintíases segundo exame de fezes (método KATO-KATZ), em portadores de *S.mansoni*, antes e após tratamento dessa patologia. Vale do Ribeira, 1988/89.

Vermes	Antes		Depois	
	No.	%	No.	%
<i>Ascaris lumbricoides</i>	119	53,1	45	34,3
<i>Trichuris trichiura</i>	93	41,5	43	32,8
Ancilostomatídeo	41	18,3	28	21,8
<i>Enterobius vermicularis</i>	5	2,2	0	0,0
<i>Hymenolepis nana</i>	3	1,3	0	0,0
Exames negativos	61	27,2	51	38,9
Total	224	100,0	131	100,0

Tabela XIII - Comparação entre a sintomatologia referida por pacientes com esquistossomose mansônica antes e após terapêutica específica. Vale do Ribeira, 1988/89.

Tratamento	Assintomáticos		Sintomáticos		Total	
	N	X	N	X	N	X
Antes	99	30,8	222	69,2	321	100,0
Depois						
Oxamniquina	23	57,5	17	42,5	40	30,8
Praziquantel	33	71,7	13	28,3	46	35,3
Oxa & Pzq*	29	65,9	15	34,1	44	33,8
Sub-total	85	65,4	45	34,6	130	100,0

*Oxa = oxamniquina Pzq = praziquantel

Tabela XIV - Comparação entre a palpação hepática de pacientes com esquistossomose mansônica antes e após terapêutica específica. Vale de Ribeira, 1988/89.

Tratamento	Fígado				Total	
	Palpável		Não Palpável		N	X
	N	X	N	X		
Antes	122	37,9	200	62,1	322	100,0
Depois						
Oxamniquina	17	42,5	23	57,5	40	30,8
Praziquantel	16	34,8	30	65,2	46	35,4
Oxa & Pzq*	14	32,8	30	68,2	44	33,8
Sub Total	47	36,2	83	63,8	130	100,0

* Oxa = oxamniquina Pzq = praziquantel

Tabela XV - Comparação entre a palpação esplênica de pacientes com esquistossomose mansônica, antes e após terapêutica específica. Vale do Ribeira, 1988/89.

Tratamento	Baço				Total	
	Palpável		Não Palpável			
	N	X	N	X	N	X
Antes	22	6,9	299	93,1	321	100,0
Depois						
Oxamniquina	2	5,0	38	95,0	40	31,0
Praziquantel	4	8,7	42	91,3	46	35,6
Oxa & Pzq*	2	4,7	41	95,3	43	33,3
Sub-total	8	6,2	121	93,8	129	100,0

* Oxa = oxamniquina Pzq = praziquantel

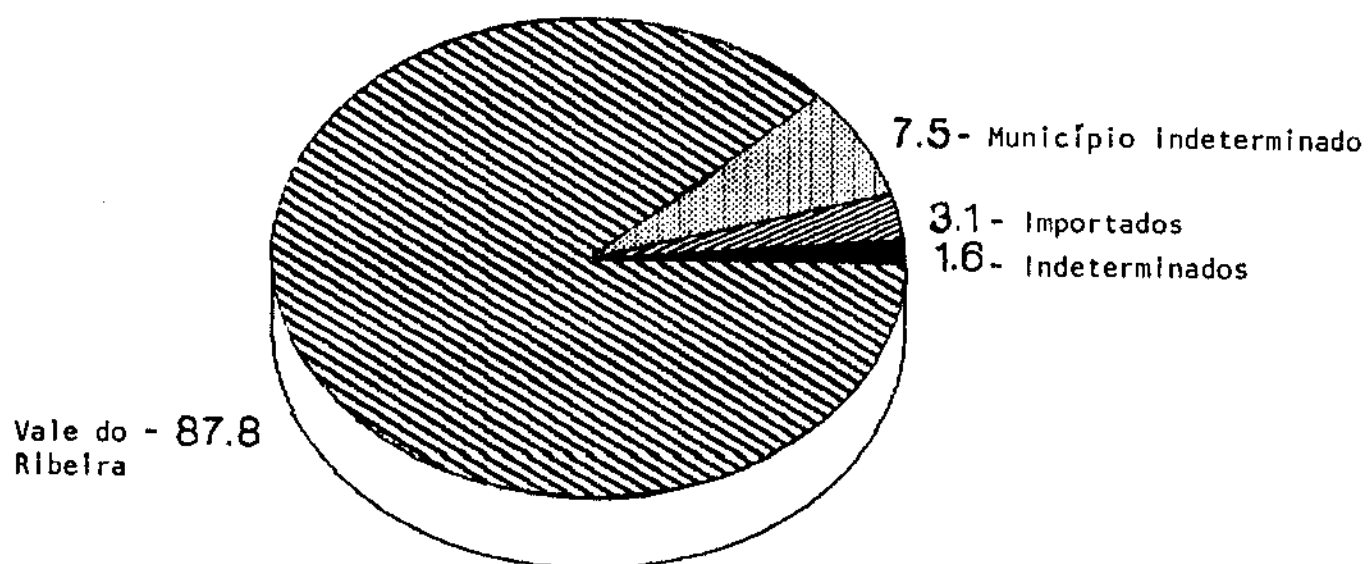
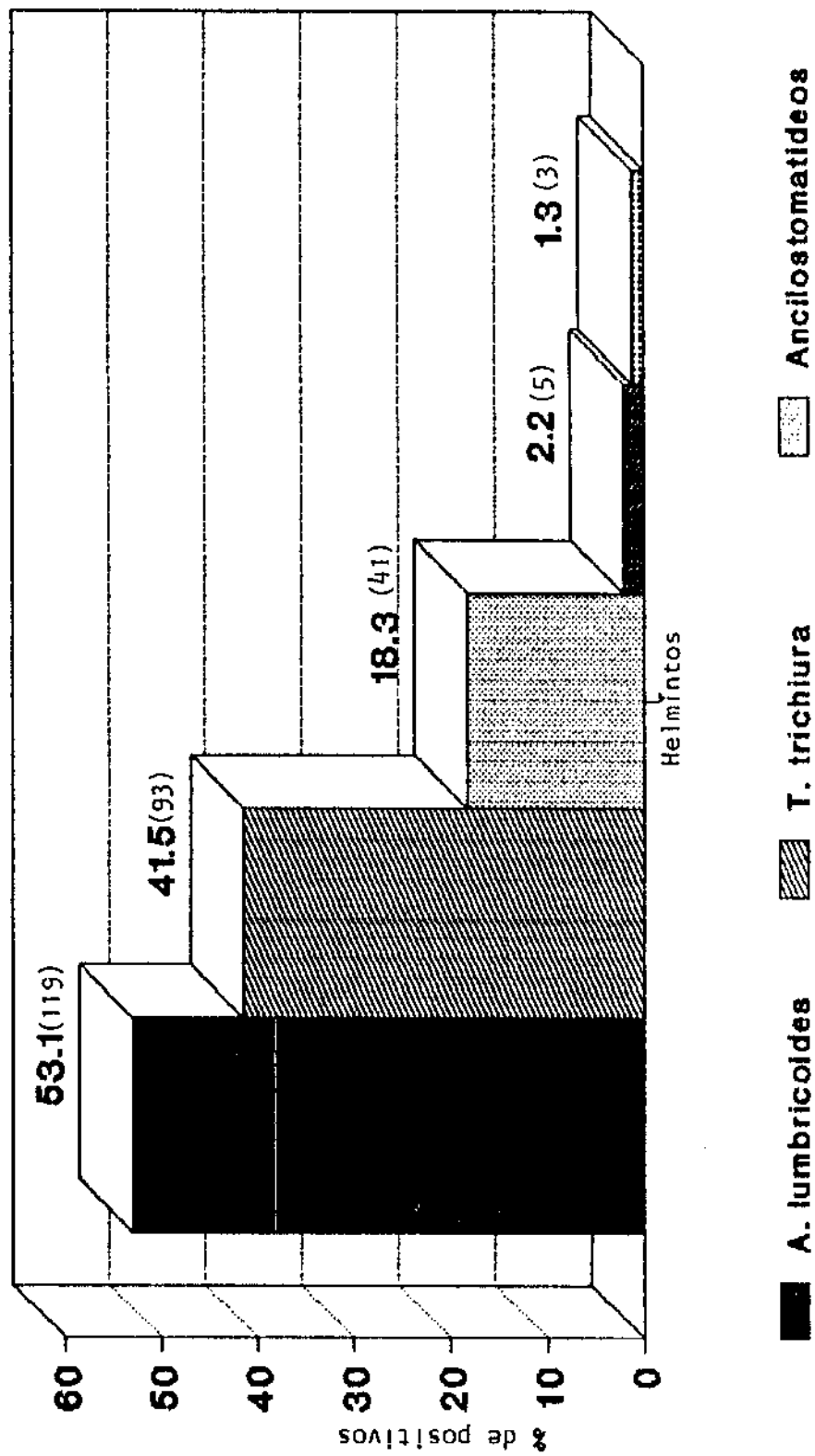


Figura 2 - Classificação epidemiológica dos 320 portadores de S. mansoni, Vale do Ribeira, 1988/89.



A. lumbricoides **T. trichiura** **Ancilostomatídeos**
E. vermiculares **H. nana**

Figura 3 - Distribuição de outras helmintíases, segundo exame de fezes (método KATZ KATZ), entre 224 indivíduos portadores de *S. mansoni*. Vale do Ribeira, 1988/89.

DISCUSSÃO

A amostragem de 322 indivíduos por nós estudada correspondeu a 70% do total de portadores de *S. mansonii*, menores de 15 anos, moradores nos municípios de Itariri e Pedro de Toledo no período de 1988-1989 (SUCEN 1988,1989). Considerando essa porcentagem, acreditamos dispor de liberdade razoável para estender os nossos achados clínicos e epidemiológicos ao total de pacientes dessa faixa etária e período na região.

Observamos que já aos dois anos de idade encontramos três indivíduos contaminados por *S. mansonii*. O grupo etário correspondente a essa idade (0 — 5 anos) comumente nos inquéritos epidemiológicos apresenta os menores índices de prevalência da doença, deixando para os grupos subsequentes (crianças maiores e jovens) as faixas de maior prevalência da parasitose (Tab. I). Esse perfil já havia sido observado anteriormente na região (DIAS et alii, 1988; DIAS et alii, 1989; MARÇAL JÚNIOR et alii, 1991), em outra região do Estado (FROES et alii, 1970) e na maioria de outros estudos epidemiológicos (MENEZES & COURA, 1979/80).

O predomínio de pacientes do sexo masculino sobre os de sexo feminino (Tab. I) também vem sendo descrito tanto na região em questão (DIAS et alii, 1988; DIAS et alii, 1989; MARÇAL JÚNIOR et alii, 1991) como o foi na de São José dos Campos (Estado de São Paulo) estudada por FROES et alii (1970). Essa característica não foi encontrada por alguns pesquisadores (BARBOSA, 1970;

MENEZES & COURA, 1979/BO GRYSEELS & POLDERMAN, 1987), mas observada por outros como SANTOS (1967). Esse autor estudando escolares urbanos no município de Roseira (Vale do Paraíba, SP), mostrou que 90% dos infectados eram meninos, já os escolares que habitavam área de várzea em Roseira não apresentavam diferenças quanto ao sexo; também descreveu que os maiores índices de prevalência por ele encontrado estavam nos indivíduos maiores. Destacou assim o caráter profissional da doença pelo trabalho em cultura de arroz.

Admitimos que as crianças e os jovens, principalmente do sexo masculino prevalecem entre os infectados na região, devido ao caráter recreacional da transmissão da doença nesses locais, prática mais comum entre jovens do sexo masculino, uma vez que as meninas costumam acompanhar mais as mães nos afazeres domésticos, tendo assim menor contato com os focos da doença (DIAS et alii, 1989; MARÇAL JÚNIOR, 1989)

Quanto ao predomínio da raça branca entre os nossos pacientes, provavelmente isso está de acordo com a composição racial regional. Esse aspecto em esquistossomose é controverso e multifatorial (TAVARES-NETO, 1987).

Entre os nossos pacientes a proporção de indivíduos de zona urbana (52,5%) foi muito próxima a de zona rural (47,5%). Diferenças nesses índices são comuns no Nordeste do Brasil (BARBOSA, 1975), foram também

observados por MARÇAL JÚNIOR et alii (1991) no município de Pedro de Toledo em 1987 embora não por DIAS et alii (1989) no mesmo local, no ano de 1980. Lembramos que nossos dados referem-se a menores de 15 anos, enquanto os citados tratam de índices de prevalências gerais.

O grande predomínio de casos de esquistossomose autóctone sobre os importados, observado entre os nossos pacientes (Fig. 2), tem sido a regra na região, destacando-a entre as demais regiões do Estado, onde normalmente o oposto tem ocorrido (SUCEN, 1982). Dos 200.001 casos de esquistossomose notificados no Estado de São Paulo no período de 1981 a 1990 apenas 11,5% (23.016) foram classificados como autóctones (CAMPOS et alii, 1991).

A morbidade da esquistossomose tem sido avaliada por uma série de pesquisadores e nas mais variadas situações epidemiológicas (CONCEIÇÃO & COURA, 1978; CONCEIÇÃO et alii, 1978; SANTOS, 1978; MENEZES & COURA, 1979/80; BARRETO E LOUREIRO, 1984; BARRETO et alii, 1985; COSTA et alii, 1985; GUIMARÃES et alii 1985; PEIXINHO et alii, 1986; SUKWA et alii, 1986; GRYSEELS & POLDERMAN, 1987; LIMA E COSTA et alii, 1991).

A investigação da sintomatologia associada ao *S. mansoni* encontra sempre dificuldade para estabelecer relação de causa e efeito devido a falta de controle de outros fatores contribuintes, como por exemplo a associação com outros parasitos. Já os achados de

hepatomegalia e esplenomegalia com maior freqüência tem sido associado a infecção por *S. mansoni*.

Os dados clínicos por nós encontrados por não terem sido comparados a grupo controle, procedimento que fugiria do objetivo principal de nossa pesquisa, tem caráter apenas descritivo, com a intenção de contribuir para o conhecimento desse aspecto da esquistossomose no Vale do Ribeira.

Existe uma lacuna muito grande no Estado de São Paulo representada pela ausência de trabalhos clínicos nas condições em que se encontra atualmente a população do Vale do Ribeira: baixos índices de prevalência e de intensidade de infecção, grande porcentagem de pacientes autóctones da região e tendo como hospedeiro intermediário do *S. mansoni* a *B. tenagophila*. Estudos de morbidade em relação ao *S. mansoni* em regiões endêmicas do nosso Estado foram realizados no Vale do Médio Paraíba por Santos (1967) e posteriormente no município de Pedro de Toledo (Vale do Ribeira), em 1980 (GONÇALES JÚNIOR et alii, comunicação pessoal)

Os conhecimentos que se dispõe sobre sintomatologia atribuídos a esquistossomose são escassos e muitas vezes sem controle adequado (CONCEIÇÃO & COURA, 1978; COSTA et alii, 1985; GUIMARÃES et alii, 1985; PEIXINHO et alii, 1986; SUKWA et alii, 1986; GRYSEELS & POLDERMAN, 1987; LIMA E COSTA et alii, 1991).

Alguns autores objetivando especificamente esses aspectos desenvolveram trabalhos constituindo grupos controle negativos para *S. mansoni*. Esses controles podem ser entendidos desde aqueles que apresentam apenas um ou mais exames de fezes negativos até os com testes imunológicos negativos além do exame parasitológico. Não havendo consenso nesses aspectos, COSTA et alii (1985) testando a validade dos critérios adotados para a definição do que chamou grupo controle negativo (exame de fezes e reação intradérmica negativos, além de ausência de tratamento anterior para a parasitose), constituiu um segundo grupo controle menos rigoroso com apenas exame de fezes negativo, mas reação intradérmica positiva ou antecedentes de já ter recebido medicação anti *S. mansoni*. As queixas pesquisadas nesse trabalho foram dor abdominal, sangue nas fezes, diarreia, melena e hematêmese. Os autores concluíram que na área endêmica em estudo a presença de sangue nas fezes esteve relacionada a infecção pelo *S. mansoni* nos pacientes de 2 a 14 anos, mas as diferentes contagens de ovos nas fezes não implicou em diferenças nos sinais e sintomas pesquisados. Como o segundo grupo controle apresentou sinais clínicos semelhantes aos dos indivíduos positivos, enquanto que o primeiro grupo frequentemente mostrou diferenças em relação aos outros, concluiu-se também que exame de fezes e reação intradérmica negativos, além da ausência de tratamentos anteriores para esquistossomose pode excluir

grande parte dos pacientes positivos não detectados no exame protoparasitológico.

LIMA E COSTA et alii (1991) em outra região do Estado de Minas Gerais novamente destacaram a presença de sangue nas fezes como sinal de alta especificidade (97,5%) e alto valor preditivo. GUIMARÃES et alii (1985) também destacaram este sinal.

PEIXINHO et alii (1986) no Rencôncavo Bahiano avaliando sintomatologia intestinal em pacientes poliparasitados (*S. mansoni* e outras helmintíases) trataram previamente com mebendazol e posteriormente com oxamniquina. Concluíram assim que dor abdominal decorre provavelmente pela participação de outras helmintíases, episódios diarrêicos podem ser atribuídos tanto a outras helmintíases como ao *S. mansoni*, mas a presença de muco e sangue nas fezes é bastante sugestiva da infecção por esse último parasito.

Entre os nossos pacientes 30,8% apresentaram-se assintomáticos (Tab. II). Os outros acusaram pelo menos uma queixa, sendo que a concomitância de duas ou mais foi de 58,6%.

Esses sinais e sintomas estiveram predominantemente relacionados ao trato gastro intestinal e estão de acordo com o que a literatura tem descrito. Quanto as frequências referentes a cada queixa isolada, tem sido observado índices bastante variados na literatura, mas de maneira geral os quatro principais

sintomas por nós destacados também o são por outros pesquisados (Tab. III).

As diferenças estatisticamente significativas para diarreia e vômito predominantes entre crianças de 2 a 10 anos e menores de 5 anos respectivamente não têm sido destacada pelos autores, mas são queixas cuja causa nessa idade podem facilmente ser atribuída a outras infecções gastroentéricas.

Na nossa casuística não observamos diferenças em relação a sinais e sintomas e intensidade de infecção devido a baixo número de ovos por grama de fezes por nós encontrada (Tab. VII). Trabalhos a esse respeito divergem, tendo sido demonstrado associação entre intensidade de infecção e sintomatologia em alguns países da África. Em outros incluindo o Brasil essa associação não foi observada (COOK et alii, 1974; KATZ & ZICKER, 1975; SMITH et alii, 1979; COSTA, et alii, 1985; SUKWA et alii, 1986).

Na faixa etária por nós estudada algumas considerações relacionadas ao exame abdominal devem ser ponderadas, uma vez que fígado e baço podem estar aumentados sem haver qualquer patologia (McNICHOLL, 1957; DELIGEORGIS et alii, 1970; NELSON et alii, 1971; DELIGEORGIS et alii, 1973).

Não foram considerados como hepatomegalia fígados aumentados de tamanho mas considerados normais segundo critério padronizado de hepatometria por idade (TRESOLDI

et alii, 1970). Quanto ao baço não encontramos padronização. Em crianças, 5% a 10% podem ter esse órgão aumentado de tamanho na ausência de patologia (NELSON et alii, 1971).

A maioria das hepatomegalias avaliadas neste estudo foram de pequenas dimensões e com características normais (Tab. IV).

Aumento da consistência hepática (endurecida e dura) observada em 31,1% dos nossos pacientes é uma característica bastante valorizada pelos pesquisadores ao considerar comprometimento hepático pela doença.

Em esquistossomose, o lobo hepático esquerdo de maneira geral apresenta-se mais aumentado que o direito. Na nossa casuística o lobo hepático direito foi observado em maior frequência mas as maiores dimensões foram detectadas no esquerdo (Tab. IV).

As esplenomegalias constatadas foram de pequena monta. Apenas um indivíduo apresentou consistência esplênica aumentada (Tab. IV).

O fator que mais se associa ao comprometimento de fígado e baço em esquistossomose é o grau de intensidade de infecção. A literatura demonstra frequentemente que maior número de ovos nas fezes está diretamente relacionado a maior frequência e ou intensidade de hepatomegalia e esplenomegalia (BARRETO & LOUREIRO, 1984; BARRETO et alii, 1985; COSTA et alii, 1986; SUKWA et alii, 1986; GRYSSELS & POLDERMAN, 1987). A reação

granulomatosa provocada pelos ovos de *S. mansoni* levados para os pequenos vasos, nos tecidos do hospedeiro caracteriza a lesão fundamental na esquistossomose. Inúmeras evidências indicam que a reação inflamatória provocada é de natureza imunológica induzida por produtos antigênicos. Algumas observações indicam que a hepatomegalia juvenil possa provavelmente ser causada por resposta imune temporária com regressão hepática posterior e não por processo fibroso definitivo. Estudos patológicos da esplenomegalia pela esquistossomose enfatizam fatores tanto congestivos como imunológicos na sua gênese (RASO & BOGLIOLO, 1970; BOROJEVIC, 1987).

No nosso estudo como não houve variabilidade da intensidade de infecção, não foi possível analisar a relação desse fator.

BARRETO & LOUREIRO (1984) estudando a morbidade da doença na Bahia concluíram que a prevalência de hepatomegalia e esplenomegalia foi diretamente correlacionada com a prevalência e a intensidade da infecção e que esta última mostrou ser um bom indicador do grau de morbidade da doença.

BARRETO et alii (1985) evidenciaram em um grupo de pacientes de 5 a 16 anos que a morbidade da parasitose nessa população foi um processo gradual, iniciando-se precocemente na vida, manifestando-se inicialmente por hepatomegalia e depois de alguns anos por esplenomegalia. A intensidade de infecção teve um papel fundamental nesse

processo, porém foi necessário um período de latência de alguns anos para ocorrer o desenvolvimento de esplenomegalia clínica no grupo com infecção moderada ou grave.

GRYSSELS & POLDERMAN (1987) no Zaire avaliaram a morbidade da esquistossomose mansônica em duas localidades (Makundju e Massimelo) próximas e com várias características similares, mas a primeira com prevalência da parasitose de 96% e M.G. de 791 ovos/g.d.f., a segunda com prevalência de 19% e M.G. de 39 ovos/g.d.f. Na primeira e segunda localidades observaram respectivamente o seguinte: aumento do lobo hepático esquerdo estava presente em 45% e 9%, aumento do lobo hepático direito em 32% e 3% e esplenomegalia em 29% e 9%. Hepatomegalia e esplenomegalia na primeira localidade foi mais expressiva e mais freqüente no grupo de 6 a 18 anos. Nessa localidade houve paralelismo significativo do aumento da freqüência do lobo hepático esquerdo com o aumento do número de ovos de *S. mansoni* em crianças.

Em estudo clínico e epidemiológico em Tuparecê (Estado de Minas Gerais) onde a intensidade de infecção teve M.G. igual a 85,9 ovos/g.d.f., GUIMARÃES et alii (1985) comparando grupos de indivíduos positivos e negativos para esquistossomose, observou ausência de diferenças em relação a palpação de fígado e baço. Quanto às características hepáticas, destacaram estatisticamente o aumento de consistência do lobo direito e/ou lobo

esquerdo entre os portadores do parasito. É interessante observar nesse último estudo que entre os indivíduos positivos para *S. mansoni*, as porcentagens de figados e bacos palpáveis, cerca de 23% e 5% respectivamente, foram próximos dos índices por nós obtidos na classificação clínica adotada (BARBOSA, 1966). Embora esses índices entre pacientes positivos e negativos tenham sido estatisticamente semelhantes, a média de idade do grupo de positivos foi 28,4 anos e do grupo negativo 14,7 anos. Faixas etárias diferentes podem manifestar alterações clínicas diferenciadas.

Devemos lembrar que nosso estudo desenvolveu-se em área de baixas endemicidade e intensidade de infecção, onde o hospedeiro intermediário (*B. tenagophila*) é menos adaptado a infecção por *S. mansoni* quando comparado as áreas de *B. grablata*. Essa característica nos torna diferenciados das demais regiões do país sendo um perfil característico da esquistossomose autóctone no Estado de São Paulo.

Contribuições sobre os aspectos epidemiológicos da parasitose no Vale do Ribeira vem sendo dada desde 1980 e mais recentemente em 1987 (DIAS et alii, 1988; DIAS et alii, 1989; MARÇAL JÚNIOR et alii, 1991). Os aspectos clínicos também foram avaliados em 1980 mas não publicados. Em comunicação pessoal desses dados os autores (GONÇALES JÚNIOR et alii) nos informaram que examinaram 283 portadores de *S. mansoni*, estratificados

por idade, sexo, e zona de moradia e também constituíram grupo controle negativo para o parasito (100 indivíduos). No subgrupo de doentes com 14 anos ou menos (141 indivíduos), hepatomegalia foi observada em 88 indivíduos (62,4%) e hepatosplênomegalia em 8 (5,7%). No subgrupo controle da mesma faixa etária (57 indivíduos), hepatomegalia foi encontrada em 25 indivíduos (43,9%), enquanto hepatosplênomegalia não foi observada.

Estudo clínico em zona endêmica para esquistossomose transmitida pela *B. tenagophila* no Estado de São Paulo (Vale de Paraíba) havia sido realizado anteriormente apenas por SANTOS (1967). Esse autor encontrou os primeiros casos da doença na forma hepatosplênica os quais se apresentavam com intensidade leve ou moderada.

Quanto as três formas clínicas por nós encontradas (Tab. V), observamos que a forma intestinal (69,6%), a mais freqüente entre as três, apareceu com índices semelhantes aos descritos por outros autores. A forma hepatointestinal (24,2%) costuma ser descrita com freqüência próxima ou maior que a nossa. Aqui cabe ressaltar que nenhum pesquisador comenta sobre aumentos hepáticos que poderiam ser considerados normais em crianças. Nesse aspecto fomos bastante rigorosos já que nossa população é constituída por crianças e jovens, além de apresentarem aumentos de fígado e baco de pequena dimensão.

Na nossa casuística os indivíduos classificados como hepatosplênicos muito provavelmente foram superestimados, pois crianças mesmo na ausência de quadro patológico podem apresentar baços palpáveis em 5% a 10% das vezes. O que nos sugere que uma parcela entre os nossos pacientes realmente façam parte dessa terceira forma clínica baseia-se nas seguintes evidências: dos 22 baços palpáveis 20 eram acompanhados de hepatomegalia; desses 6 (1,9) apresentavam dimensão hepática (3 a 6 cm) acima da média geral encontrada; a maioria dos baços identificados (77,3%) foram observados em indivíduos com 10 anos ou mais.

Levando em conta as considerações acima referidas podemos estimar índices menores (1,9%) da forma hepatosplênica entre os nossos pacientes.

A concentração proporcionalmente maior da forma hepatointestinal entre as crianças com 7 anos ou menos pode estar associada a resposta imunológica mais recente à infecção por *S. mansoni* ou a outros estímulos imunogênicos tão frequentes nessa faixa etária. BARRETO et alii (1985) observou que maior prevalência de hepatomegalia e esplenomegalia em grupo de crianças (5 a 8 anos) não se associou ao aumento do número de ovos.

MENEZES & COURA (1979/80) no município de Riachuelo (Estado de Sergipe), inversamente aos nossos achados, observaram tendência dos pacientes classificados na forma hepatointestinal a se concentrarem na faixa de 6

a 15 anos.

A distribuição etária das formas clínicas da esquistossomose tem chamado a atenção de vários autores, principalmente no que diz respeito as formas graves.

CONCEIÇÃO et alii (1978) estudando uma população do Vale do Rio Doce (Estado de Minas Gerais), onde todas as faixas etárias estavam representadas e a M.G. de ovos/g.d.f. era igual a 50, obtiveram frequências das três formas clínicas idênticas as nossas (Tab. V). A análise separada desses dados entre crianças e jovens (≤ 15 anos) demonstrou frequência de 37,5% para a forma hepatointestinal e ausência da forma hepatosplênica.

Estudo mais amplo na mesma região, sem menção quanto ao número de ovos/g.d.f., CONCEIÇÃO & COURA (1978) avaliaram clinicamente 760 indivíduos com esquistossomose e mostraram frequências gerais das formas clínicas pouco diferentes das nossas, mas entre as crianças e jovens (≤ 15 anos) a forma hepatointestinal esteve em 62,8% e a hepatosplênica em 8,7%. Esta última forma não foi identificada em crianças com 5 anos ou menos.

MENEZES & COURA (1979/80) também obtiveram índices próximos aos nossos para a forma intestinal e hepatointestinal, porém menores para a forma hepatosplênica, tanto na população como um todo (2,43%) como entre os menores de 15 anos (1,25%).

Pelo exposto achamos prudente considerar que a esquistossomose mansônica no Vale do Ribeira do ponto de

vista clínico apresenta as formas intestinal, hepatointestinal e em pequena porcentagem a forma hepatoesplênica. As duas últimas são de leve intensidade podendo ser consideradas como formas iniciais da doença ou como manifestações clínicas transitórias, atribuíveis a estímulos imunológicos do parasito.

O exame de fezes pelo método de KATO-KATZ (KATZ et alii, 1972) por nós utilizado é atualmente recomendado pela Organização Mundial de Saúde não só para o diagnóstico de *S. mansoni*, mas também para *S. japonicum* e *S. intercalatum* (WHO, 1985). É um método bastante específico e com alto grau de estabilidade na contagem de ovos de *S. mansoni* (BARRETO et alii, 1978; LAMBERTUCCI et alii, 1983; COSTA et alii, 1984). Quanto a sensibilidade, o método pode ficar prejudicado em situações de baixa intensidade de infecção, o que pode ser melhorado com o aumento do número de lâminas examinadas (TEESDALE, 1985; HOSHINO-SHIMIZU et alii, 1986; REY, 1991; DIAS et alii, 1991).

Ao iniciar nosso trabalho tínhamos a expectativa de encontrar intensidade de infecção maior, uma vez que estávamos trabalhando numa faixa etária onde ocorrem os maiores índices de prevalência, o que é comumente acompanhado de maiores índices de infecção.

Em trabalho anterior na região no ano de 1980, a média geométrica de ovos por grama de fezes havia sido de 58,5 (DIAS et alii, 1989). Em estudo mais recente, no ano

de 1987, no mesmo local MARÇAL JÚNIOR (1989) encontrou intensidade de infecção geral menor (M.G.= 35,1 ovos/g.d.f.). Esse índice quando analisado entre menores de 15 anos, foi menor (M.G.=30,6 ovos/g.d.f.).

Obtivemos uma intensidade de infecção, expressa em média geométrica de ovos por grama de fezes, de 25,1 (Tab. VII). Essa média se mostrou uniforme entre todas as variáveis por nós analisadas e é considerada como leve (24 a 96 ovos/g.d.f.) segundo classificação da WHO (1985). É um índice pequeno quando comparado àqueles encontrados nas outras zonas endêmicas para *S. mansoni* do país, principalmente nos Estados do nordeste e em Minas Gerais, onde a infecção pode ser classificada como moderada (120 a 792 ovos/g.d.f.) ou intensa (maior que 800 ovos/g.d.f.), (WHO, 1985). Por outro lado nossos índices são próximos aos descritos recentemente na região (MARÇAL JÚNIOR 1991).

Exames falsos negativos foram notados em 25,9% da nossa segunda amostra. Índices maiores que esse foram descritos na região (LIMA et alii, 1991). Lembramos que para o exame quantitativo trabalhamos com uma segunda amostra de fezes (3 lâminas), em pacientes previamente diagnosticados pelo censo coprológico com exame qualitativo (2 ou 3 lâminas).

O exame de KATO-KATZ também nos possibilitou diagnosticar outras parasitoses intestinais (Fig 3). Devemos considerar as limitações dessa técnica em

identificar principalmente aqueles parasitos cuja visualização dos ovos na preparação é fugaz. CASTILHO et alii (1984) comparando esse método a outros dois (métodos de McMASTER e STOLL-HAUSHEER), um dos quais tradicionalmente preferido para quantificar infecção por ancilostomatídeo, demonstrou a superioridade da técnica mas frisou que a procura de ovos de ancilostomatídeos e *Hymenolepis nana* ocorreu 30 minutos após o preparo da lâmina. Nas condições de trabalho de campo esse procedimento torna-se difícil, devendo portanto ser considerado com ressalva nossos dados referentes a esses dois parasitos.

Por outro lado devemos ficar atentos em relação as infecções associadas entre *S. mansoni* e ancilostomatídeos uma vez que se tem discutido o papel desse parasito em relação a intensidade de infecção da esquistossomose (CHAMONE et alii, 1986).

O evidente destaque observado para *A. lumbricoides*, *T. trichiura* e ancilostomatídeos já haviam sido descritos na região, sendo também observados de maneira geral no nosso país e em outros (DIAS, 1981; DIAS et alii, 1989).

A elevada percentagem (72,8%) de nossos pacientes albergando um ou mais parasitas, além de *S. mansoni*, reflete a precária situação sanitária, educacional e social em que essa população se encontra.

Favoravelmente, no sexto mes de controle de cura para esquistossomose, os dados referentes a outras helmintíases apresentaram melhora de maneira geral com aumento da percentagem de indivíduos negativos para esses parasitos (Tab. XII). Provavelmente o que muito contribuiu para esse fato foi a procura de serviços de saúde para tratamento dessas helmintíases, conforme nossa orientação.

Os efeitos colaterais por nós observados nos três esquemas terapêuticos utilizados, de maneira geral foram os mesmos encontrados em estudos isolados da oxamniquina ou praziquantel, nos trabalhos duplo-cego que comparam essas drogas e mesmo nos que testam a associação de ambas em baixas doses. Diferenças entre esses trabalhos e também entre os nossos dados, referem-se à incidência total de paraefeitos em cada casuística e às frequências com que cada queixa isolada é percebida.

A incidência geral de efeitos adversos por nós encontrada foi de 61,7%.

Estudos isolados com oxamniquina ou praziquantel e mesmo comparando essas drogas chegam a observar desde índices baixos de paraefeitos a índices próximo a 90% (SILVA, et alii, 1986).

Os poucos estudos que testam as drogas associadas (oxamniquina e praziquantel) não referem sobre índices gerais de efeitos adversos mas citam as frequências isoladas de cada queixa como tonturas (20,4%), cefaléia

(9,3%), náuseas, cólicas, diarreia e sonolência (5,5% cada um) como observado por CARVALHO et alii (1986). ALVIM & ALVIM (1988) relataram dor abdominal e tonturas em aproximadamente 50% de seus pacientes. FARID et alii (1990) destacaram que três (15%) de seus pacientes experimentaram dores epigástricas severas.

Observamos que nos estudos acima citados, a faixa etária abaixo dos 15 anos sempre esteve pouco representada, além das dosagens proporcionais de cada medicamento utilizado ter sido diversa. Isso dificulta a comparação com os nossos dados, considerando principalmente que as características da casuística por nos estudada agrupou alguns aspectos como faixa etária (15 anos ou menos), grande maioria de pacientes autóctones, formas clínicas e carga parasitária leves.

Destacaram-se dos demais, independente da medicação recebida, efeitos adversos nas esferas neurológica (sonolência, tonturas e cefaléia) e gastrointestinal (náuseas, vômitos e dor abdominal) (Tab. VIII), como têm sido normalmente descrito na literatura. Quanto aos outros efeitos, embora tenham se manifestado com menor frequência, mantiveram o padrão esperado para as drogas utilizadas.

Sonolência e tonturas foram significativamente mais frequentes entre os que receberam praziquantel quando comparados aos medicados com a associação de drogas. Náuseas e vômitos também tiveram destaque

significativo entre os que receberam praziquantel quando comparados a oxamniquina. Nenhum estudo comparando associação de drogas e as mesmas isoladamente cita diferenças significativas em relação aos efeitos colaterais (ZWINGERNBERGER et alii, 1987).

REZENDE (1985) revendo ensaios terapêuticos duplo-cego da oxamniquina e praziquantel frisou que os paraefeitos no trato gastrointestinal geralmente são mais associados ao praziquantel e os neurológicos à oxamniquina.

Dor abdominal, sabor amargo e cefaléia já foram destacadas isoladamente de maneira significativa com o uso da oxamniquina ou praziquantel (KATZ & ROCHA, 1982; KATZ et alii, 1983; SILVA et alii, 1986). Entre nossos pacientes não foi possível fazer avaliação estatística dessas queixas, mas a primeira apareceu em maior frequência (12,7%) entre os que receberam praziquantel e a segunda foi referida somente entre os que receberam essa droga. Cefaléia não teve destaque e foi associada em outros estudos a oxamniquina.

É bastante difícil interpretar os efeitos colaterais no tratamento da esquistossomose, principalmente os que envolvem o sistema gastrointestinal. Separar efeitos exclusivos das drogas e os relacionados à doença se torna possível quando utilizamos grupo controle com placebo. Essa conduta é dificultada em trabalho de campo e com crianças. Poucos

são os trabalhos que comentam esses aspectos (REZENDE, 1985; TADDESE & ZEIN, 1988). Não foi possível proceder análise estatística para os efeitos náuseas e vômitos quando desconsideramos os pacientes que previamente referiram esses sintomas no exame clínico.

Apesar do praziquantel ter se destacado significativamente em relação ao total de queixas pós-tratamento, independentemente do esquema terapêutico utilizado, os paraefeitos observados foram sempre de leve ou moderada intensidade.

Não constatamos qualquer efeito colateral grave, como convulsões ou processo alérgico, que sabidamente pode ocorrer com essas medicações, embora raramente.

Os índices de cura parasitológica por nós observados demonstraram que a associação de drogas em baixas doses é efetiva no tratamento da esquistossomose mansônica em menores de 15 anos no Brasil, com 66,7% dos pacientes deixando de eliminar ovos do parasito nos 6 meses de controle, além de significativa redução na ovoposição entre os não curados. Nossos dados também apontam similar eficácia da associação quando comparada ao uso da oxamniquina ou praziquantel em doses usuais.

O único estudo clínico que compara a associação de drogas em baixas doses às mesmas isoladamente em doses convencionais (ZWINGENBERGER et alii, 1987) foi desenvolvido entre 91 indivíduos de área endêmica para esquistossomose no Nordeste do Brasil. Nesse estudo a

oxamniquina foi administrada na dose de 15 mg/kg/peso, o praziquantel 40 mg/kg/peso e a associação de ambas na metade da dose, obtendo-se índices de cura parasitológica de 81,8%, 81,2% e 67,6% respectivamente. Esses índices não foram diferentes entre si. O acompanhamento parasitológico durou 12 meses e 80% dos pacientes eram maiores de 16 anos.

Outros estudos referentes a associação de drogas em baixas doses não as compara em uso isolado e em doses habituais.

Os primeiros estudos comparativos com metodologia duplo-cega entre oxamniquina e praziquantel no Brasil, avaliados conjuntamente por REZENDE (1985) refere índices de cura geral de 69,8% para a primeira droga e 75,5% para a segunda. Entre os menores de 15 anos esses índices foram de 54,3% para oxamniquina e 62,2% para o praziquantel. Essas diferenças tanto em relação as drogas como em relação às faixas etárias, não foram estatisticamente significativas.

Outros estudos comparativos em adultos entre as drogas em questão, mantiveram o perfil de similaridade, obtendo-se índices de cura de 77% a 90% quando doses de 15 a 18 mg de oxamniquina e 40 a 70 mg de praziquantel foram utilizadas (CUNHA & PEDROSA, 1986; FERNANDES & OLIVEIRA, 1986; 1988; CONCEIÇÃO et alii, 1991).

Exceção aos índices citados devem ser considerados quando, contrariamente ao usual, deixamos de

utilizar o exame de KATO-KATZ (1 exame por mes durante 6 meses) e/ou a biópsia de mucosa retal (após o sexto mes) como critério de cura parasitológica. CUNHA & PEDROSA (1986) considerando para o controle de cura a técnica do oograma quantitativo por biópsia de mucosa retal realizada no final do primeiro, segundo, quarto e sexto mes, obtiveram índices terapêuticos de 22,7% para a oxamniquina (10 mg/kg/peso) e 29,2% para o praziquantel (65 mg/kg/peso). O exame de KATO-KATZ realizado juntamente aos oogramas mostrou cura de 86,3% para a primeira droga e 91,7% para a segunda.

Ensaio clínico com drogas esquistossomicidas comumente apresentam limitações ao serem comparadas, considerando que múltiplas variáveis como forma clínica da doença, intensidade de infecção, heterogeneidade da amostra quanto a autoctonia, tratamentos anteriores para a doença, faixa etária, raça, critérios de cura, e outros, influenciam no resultado final de cada estudo.

Nos estudos sobre associação de drogas, além das dificuldades citadas acima, ainda observamos bastante diversidade em se estabelecer as proporções adequadas de cada medicação. Os autores têm se baseado em combinações das drogas que correspondem de 25% a 75% da dose usual total de cada uma. Quanto ao considerado dose usual total temos observado que para o praziquantel isso tem variado de 40 a 60 mg/kg/peso. Por outro lado a oxamniquina tem sempre sido considerada em 15 mg/kg/peso. Nesses

trabalhos apesar de sempre haver uma porcentagem de pacientes menores de 15 anos, a dose usual total de 20 a 25 mg/kg/peso indicada para essa faixa etária não tem sido considerada.

Todas essas dificuldades nos deixam pouco a vontade para comparar níveis de eficácia da associação, o que provavelmente se tornará possível quando as metodologias para essa linha de ensaios estiver melhor padronizada. Dessa maneira preferimos descrever os índices obtidos nos poucos estudos sobre esse tema e destacar particularidades de cada um.

Os estudos experimentais desde o início têm estimulado as pesquisas referentes a associação de drogas quando demonstram o efeito sinérgico da associação (DIAS et alii, 1980; SHAW & BRAMMER, 1983; HIRSCH et alii, 1986; CAMPOS et alii, 1987; BOTROS et alii, 1989; CAMPOS et alii, 1989).

Entre os estudos clínicos, PUGH & TEESDALE (1983) trataram 123 escolares do Malawi (África) com infecção pelo *S. mansoni* ou infecção mista (*S. mansoni* + *S. haematobium*), usando 4 diferentes combinações de oxamniquina e praziquantel. Adotaram como critério de cura a percentagem de redução na contagem média do número de ovos por grama de fezes no primeiro, terceiro e sexto mês. Obteve assim 93% de redução de ovoposição com as combinações de oxamniquina e praziquantel nas doses de 7.5 e 15 mg/kg/peso ou 10 e 20 mg/kg/peso

respectivamente.

CAMPOS et alii (1985) usando 7,5 mg/kg de oxamniquina e 15,0 mg/kg/peso de praziquantel em 35 indivíduos adultos com controle de cura mensal por 6 meses encontrou apenas um indivíduo positivo entre os 30 acompanhados (93,3%).

CARVALHO et alii (1986a) tratou 54 pacientes (9,2% menores de 18 anos) com esquistossomose mansônica, sendo a maioria com formas clínicas e intensidades de infecção leves. Usou a associação de oxamniquina - 11,25 mg/kg/peso e praziquantel - 12,5 mg. O controle de cura foi baseado em 7 exames de fezes nos 6 meses subsequentes ao tratamento. Obteve índice de cura de 63,3%, o qual classificou como de relativa eficácia. Posteriormente o mesmo autor (CARVALHO, et alii, 1989) em trabalho muito semelhante ao anteriormente descrito obteve índice de cura de 60%.

ALVIM & ALVIM (1988) em 54 pacientes com faixa etária de 7 a 58 anos usou a associação de drogas reduzida a metade. Adotou como controle de cura o exame de fezes a cada 60 dias durante 6 meses e obteve índice de cura parasitológica de 53,7%.

DIETZE & PRATA (1986), de maneira interessante, administrou em dose única, independente da faixa etária ou peso, uma cápsula de oxamniquina (250 mg) mais um comprimido de praziquantel (300 mg), a 164 portadores de *S. mansoni* da Bahia. A amostra incluía adultos e

crianças, com média de idade de 13,8 anos, onde 82% eram menores de 15 anos. O controle de cura foi a cada 45 dias por 6 meses. A percentagem total de cura foi de 39,6%. A análise dos índices de cura separadamente entre os menores de 15 anos que receberam oxamniquina na dose de 4,9 a 16,6 mg/kg/peso mais praziquantel na dose de 5,8 a 20 mg/kg/peso e os maiores de 15 anos, que receberam oxamniquina na dose de 3,5 a 6,7 e praziquantel, na dose de 4,2 a 8,1 foi de 35,8% e 56,7% respectivamente. Esse autor concluiu que pelo baixo percentual de cura e aparente ausência de sinergismo da associação de drogas além de não ter observado diferenças estatisticamente significativas nos índices terapêuticos com o aumento das doses dos medicamentos, exceto no grupo de 4 a 9 anos. Comenta também que seus pacientes já haviam sido tratados anteriormente com esquistossomicidas se mas sem sucesso.

GRYSCHKO et alii (1989) com população predominantemente adulta e doses de 7,5 e 15,0 mg/kg/peso para oxamniquina e praziquantel respectivamente obteve 40,8% de cura parasitológica concluindo pela baixa eficácia da associação.

FARID et alii (1990) no Egito tratou 20 pacientes com *S. mansoni* e com média de idade de 14,7 anos. Usou 10 mg/kg/peso de oxamniquina e 20 mg/kg/peso de praziquantel. Já na sexta semana de acompanhamento parasitológico, observou que 9 (45%) dos 20 pacientes inicialmente tratados continuavam eliminando ovos do

parasito nas fezes. Não estimula assim o uso da associação.

Entre todos os trabalhos descritos sobre a associação de drogas, foi possível identificar índices de cura muito variados, com limites desde próximos a 40% até quase 100%, o que confere a associação de drogas características desde pouco eficaz até muito eficaz. Nossos índices de eficácia, se considerarmos como critério de cura seis exames de fezes negativos, caracteriza a associação de medicamentos como de relativa eficácia (66,7%). Se considerarmos o critério de cura menos rigoroso (4 ou mais exames de controle negativos), como observado em vários trabalhos de terapêutica para esquistossomose, nossos índices de cura (77,3%) podem atribuir a associação um bom nível de eficácia.

Comparando os nossos resultados de cura parasitológica aos trabalhos de PUGH & TEESDALE (1983), DIETZE & PRATA (1986b) e FARID et alii (1990), que concentraram um número maior de indivíduos com menos de 15 anos, observamos em relação ao primeiro, que de maneira semelhante obtivemos resultados favoráveis acompanhado de significativa redução de ovoposição para a associação de drogas. Já em relação ao segundo e terceiro trabalhos, nossos resultados foram melhores. Devemos lembrar que chegamos a usar pelo menos 50% a mais da dose de praziquantel usados pelos três trabalhos comentados.

Índices terapêuticos menores tem sido frequentemente referidos entre crianças. Essa condição é comumente atribuída ao grupo etário de menores de 15 anos. Evidência a esse respeito já tem sido demonstradas em relação aos esquistossomicidas mais antigos como a hancantona e o niridazol, confirmando-se posteriormente em relação a oxamniquina e ao praziquantel.

Considerações feitas sobre esse assunto valoriza os aspectos relacionados a maior rapidez na metabolização e excreção de drogas em crianças e que com o avanço da idade a função hepatocelular diminui (McMAHON, 1978). SILVA et alii (1980) avaliando níveis séricos e eficácia da oxamniquina em pacientes com *S. mansoni* comenta que crianças parecem apresentar períodos mais breves de níveis sanguíneos elevados, não somente após a administração de cápsulas mas particularmente após o xarope, o que pode contribuir para taxas de cura menores nesses pacientes. A administração da medicação após alimentação também pode contribuir com redução no índice e absorção da droga além de produzir menos efeitos colaterais.

Estudos clínicos abordando indivíduos menores de 15 anos com *S. mansoni*, demonstraram maior eficácia da oxamniquina nas doses de 20 a 25 mg/kg/peso (KATZ et alii, 1976, KATZ et alii, 1977; PEDRO et alii, 1977 PEDRO et alii 1980). O mesmo foi observado em relação ao praziquantel quando doses de 50 e 70 mg/kg/peso foram

comparados, obtendo-se índices de cura de 59,0% e 73,7% respectivamente (EMANUEL & PRATA, 1983).

Outro aspecto que constantemente é considerado quando se fala em eficácia dos esquistossomicidas é a redução na ovoposição entre os pacientes que continuam a eliminar ovos apesar do tratamento.

Os ensaios terapêuticos para esquistossomose mansônica são quase unânimes em demonstrar que embora alguns indivíduos não parem de eliminar ovos do parasita, uma redução significativa quase sempre ocorre. Mesmo os experimentos com menores taxas de cura parasitológica observam a redução do número de ovos (CUNHA & PEDROSA, 1986).

Do ponto de vista de saúde pública a terapêutica no controle da esquistossomose deve basicamente atuar na redução e prevenção da morbididade, o que está de maneira geral relacionado a diminuição da intensidade de infecção. Quando consideramos essas metas, admitimos que os esquistossomicidas atuais têm sido bastante eficazes.

No nosso estudo embora alguns pacientes após o tratamento tenham ou mantido o mesmo número de ovos/g.d.f. ou até aumentado esse número, isto não foi a regra, sendo que os testes estatísticos demonstraram de maneira geral, significativa redução na ovoposição entre os não curados com praziquantel e a associação de drogas. Isso não foi observado para a oxamniquina.

Nossos dados em relação a redução de ovoposição estão de acordo com a literatura, tanto em relação ao praziquantel quanto a associação de drogas, embora os índices descritos em outros estudos sejam mais elevados. Isto talvez se explique pelo fato de que a nossa média geométrica geral de ovos por grama de fezes tenha sido bastante baixa (25,1 ovos/g.d.f.), tornando-se difícil demonstrar maiores índices de redução como os encontrados em outros trabalhos. Nesses as médias geométricas de ovos/g.d.f. costumam ser mais elevadas (maiores de 100 ovos/g.d.f.) possibilitando assim maiores diferenças entre o número de ovos antes e após o tratamento.

Quanto a oxamniquina nossos dados estão em desacordo com a literatura, embora já tenha sido comentado a possibilidade de maior redução de número de ovos com o uso do praziquantel em relação a oxamniquina (REZENDE, 1985).

A nossa casuística encontra-se numa faixa etária descrita normalmente como de maior risco para reinfecções quando comparada a adultos em zona endêmica (BINA & PRATA, 1974; KATZ et alii, 1978; COSTA et alii, 1980).

Não foi possível avaliar o nível de reinfecção no período de controle de cura dos nossos pacientes, o que seria tecnicamente bastante difícil. Provavelmente se isso ocorreu, deve ter sido numa intensidade bastante pequena, considerando que são muito eficientes os procedimentos da SUCEN na região em relação a profilaxia

e tratamento da esquistossomose (DIAS et alii, 1989; MARÇAL JÚNIOR, 1989).

Acreditamos que o objetivo principal de nossa pesquisa, comparar índices de cura parasitológica de diferentes esquemas terapêuticos, não deve ter sido seriamente comprometido por possíveis reinfecções. Mesmo considerando esse risco, o esperado seria que o fato ocorresse uniformemente nos três grupos, alterando assim de forma homogênea os resultados finais.

Quanto as reinfecções alterarem os índices de cura parasitológica final por nós encontrados, lembramos que é uma possibilidade a ter ocorrido mas difícil de se evitar em trabalhos de campo. Esta desvantagem deve ser menos valorizada quando consideramos os ganhos em se trabalhar com uma população única e que guarda uniformidade em vários aspectos como classificação epidemiológica, intensidade de infecção, formas clínicas e outros, diminuindo assim as múltiplas variáveis tão freqüentemente observadas em trabalhos ambulatoriais. Mesmo assim o relativo índice de eficácia por nós encontrado deve contar com essa justificativa entre outras.

Entre os inúmeros fatores que podem estar relacionados a falha terapêutica o que começa a se destacar atualmente são os casos de resistência e tolerância aos esquistossomicidas usados habitualmente (DIAS et alii, 1982; COLES et alii, 1986).

Experiências com outras doenças parasitárias demonstram essa possibilidade principalmente considerando o uso em grande escala dos esquistossomicidas, prática adotada em algumas circunstâncias epidemiológicas (KATZ, 1980; WHO, 1985).

Sabe-se que cepas de *S. mansoni* africano respondem menos a oxamniquina do que cepas da América do Sul (DAVIS, 1982; COLES et alii, 1986; KINOTI, 1987; YEANG et alii, 1987). COLES et alii (1987) no Quênia, demonstrando a provável existência de cepas de *S. mansoni* tolerantes a oxamniquina (30 mg/kg/peso) presentes entre uma população normal de vermes, concluíram que nessas circunstâncias o uso em massa dessa medicação na dose de 30 mg/kg/peso poderia produzir problemas de resistência a droga.

No Brasil vários estudos têm abordado sobre resistência a drogas tanto a nível experimental como clínico (KATZ et alii, 1973a; CAMPOS et alii, 1976; GUIMARÃES et alii, 1979; PEDRO et alii, 1980; CAMARGO, 1982; DIAS et alii, 1982). No Vale do Ribeira a persistência de indivíduos positivos para *S. mansoni* mesmo após tratamento pode não estar relacionado apenas a reinfeção, mas também a casos de tolerância ou resistência aos esquistossomicidas, principalmente considerando-se que essa população vem sendo sucessivamente submetida a tratamentos com niridazol, hancantona e oxamniquina (DIAS et alii, 1989).

Segundo dados da SUCEN entre os nossos pacientes 24,5% já haviam sido tratados pelo menos uma vez para a parasitose. Curiosamente quando esse dado foi fornecido pelo paciente, houve uma hipervalorização (Tabela VI), provavelmente explicável pela dificuldade do doente em separar tratamentos de diferentes patologias.

Tolerância e resistência, pelo que vem sendo exposto, devem ser aspectos considerados em nossos resultados, mas que podem afetar de maneira geral qualquer estudo nessa área. Possivelmente esta problemática seja de pequena intensidade entre nós, mas de maior significância entre os países africanos.

A esse respeito podem ser feitas algumas considerações quando adotamos uma terapêutica associada em baixas doses. É bastante especulativo como essas associações possam reagir frente aos mecanismos de tolerância e resistência aos esquistossomicidas (MARSHAL, 1987; ZWINGENBERGER et alii, 1987). De qualquer maneira, não há indícios de que rapidamente ocorra uma completa resistência aos medicamentos que os inutilize, nem existe qualquer razão para restringir o uso da oxamniquina ou outra droga esquistossomicida eficaz em tratamento de comunidade. Todas as cepas resistentes de *S. mansoni* são suscetíveis ao praziquantel (WHO, 1985).

A reavaliação clínica entre os nossos pacientes demonstrou que referência a sinais ou sintomas pós terapêutica foi significativamente menor entre os

pacientes que receberam praziquantel e a associação de drogas (Tab. XIII).

Pelas múltiplas variáveis que podem influenciar na sintomatologia da esquistossomose, a reavaliação desse aspecto pós tratamento torna-se difícil e de valor reduzido, devendo ser desenvolvida metodologia específica quando se tem isso como objetivo.

Normalmente os autores ou não se referem a esses aspectos, ou os citam de maneira genérica.

Estabelecer o melhor momento para a reavaliação da sintomatologia também torna-se difícil. PEIXINHO et alii (1986) em trabalho específico sobre sintomatologia determinou um mínimo de 45 dias para a reavaliação.

A terapêutica específica pode ter contribuído com a melhora das queixas entre os nossos pacientes mas um fator de peso que também pode ter contribuído nessa melhora foi a diminuição das outras helmintíases (Tab. XII), que deve ter ocorrido por tratamentos nos postos de saúde da região.

Alterações nas dimensões hepáticas e/ou esplênicas, assim como nas formas clínicas da esquistossomose apresentam parâmetros mais objetivos que podem possibilitar a reavaliação pós tratamento.

Entre os nossos pacientes apesar do comprometimento discreto de fígados e baços, as alterações favoráveis se equipararam as desfavoráveis (Tab. XIV e XV). O mesmo ocorreu em relação as três

formas clínicas encontradas (Tab. XVI).

Inúmeros autores tem comentado sobre a melhora clínica da esquistossomose pós tratamentos específico (COOK et alii 1974; FARID et alii, 1980; BINA & PRATA, 1983; DIETZE & PRATA, 1986a; SLEIGH et alii, 1986; MENEZES NETTO, 1987; ANDRADE, 1989).

Não é a totalidade dos pacientes que apresentam melhora ao exame físico abdominal após tratamento específico, mas isso ocorre em uma porcentagem considerável dos casos.

O tempo dessa reavaliação também tem importância fundamental principalmente nas formas clínicas avançadas da doença.

DIETZE & PRATA (1986a) reavaliando pacientes com a forma hepatosplênica da esquistossomose mansônica, após tratamento com oxamniquina, observaram reversão de alguns casos (21%) aos 6 meses após tratamento e que 70% dos pacientes tiveram melhora no exame de fígado e baço no final de 24 meses.

Clínica e terapêutica em esquistossomose são dois temas muito ricos e que merecem o máximo cuidado na sua abordagem.

O Estado de São Paulo por apresentar alguns aspectos diferenciados do restante do país, com características biológicas diversificadas, tanto do hospedeiro intermediário como do próprio parasito, oferece novas e intrigantes perspectivas no estudo dessa

patologia.

No nosso trabalho identificamos ou sugerimos alguns achados clínicos pouco esperados (forma hepatosplênica em vigência de baixa intensidade de infecção), que merecem estudos mais aprofundados.

A terapêutica associada, embora pouco avaliada, representa uma inovação no tratamento da esquistossomose com chances de corresponder a certas expectativas nessa área, devendo assim continuar sendo estudada.

A evolução histórica dos tratamentos medicamentosos em esquistossomose nos mostram o grande e importante avanço nesse campo, estimulando o empenho em cada vez mais nos dedicarmos a esse trabalho.

CONCLUSÕES

A tolerância aos três esquemas terapêuticos foi boa;

os efeitos colaterais referidos foram pouco frequentes e de leve intensidade;

o uso do praziquantel isoladamente apresentou maior número de efeitos colaterais que os demais esquemas utilizados;

queixas de sonolência, tonturas, náuseas e vômitos foram mais frequentes entre os indivíduos que receberam praziquantel. As duas primeiras queixas se destacaram quando comparadas a associação de drogas e as duas últimas em relação a oxamniquina;

a eficácia terapêutica obtida com os três esquemas de tratamento propostos foi moderada não se observando diferenças estatisticamente significativa entre os mesmos;

entre os não curados observamos redução de ovoposição nos tratados com praziquantel e a associação de drogas;

na população estudada, a forma intestinal da parasitose esteve presente em 69,6%, a hepatointestinal em 24,2% e a hepatosplênica em 6,2;

a grande maioria (87,8%) dos nossos pacientes eram autóctones dos municípios estudados e 75,5% nunca havia recebido tratamento para esquistossomose;

após o tratamento houve melhora em relação a sintomatologia inicial mas as formas clínicas da parasitose se mantiveram nas mesmas proporções.

a intensidade de infecção encontrada teve média geométrica igual a 25,1 ovos por grama de fezes.

RESUMO

RESUMO

O nosso trabalho foi desenvolvido em 1988 e 1989, nos municípios de Pedro de Toledo e Itariri (Vale do Ribeira - S.P.), região de baixa endemicidade para esquistossomose mansônica, onde o hospedeiro intermediário é a *Biomphalaria tenagophila*. A população estudada, constituída por 322 portadores de *Schistosoma mansoni* e menores de 15 anos inclusive, após avaliação clínica e epidemiológica foi dividida em 3 grupos: 114 receberam oxamniquina (20mg/kg/peso), 102 praziquantel (60mg/kg/peso) e 106 associação dessas drogas na metade da dose. O diagnóstico parasitológico pré-tratamento e o acompanhamento para controle de cura (exame de fezes mensal nos 6 meses subsequentes ao tratamento) foi realizado pelo exame de fezes quantitativo (método KATO-KATZ - 3 lâminas). Em nossa amostragem a média de idade foi de 10 anos ($DP=\pm 3$), com predomínio do sexo masculino (65,8%) e da raça branca (67,5%), distribuídos proporcionalmente entre as zonas rural e urbana. Antecedentes de tratamentos anteriores para esquistossomose foi observado em 24,5% dos indivíduos. A classificação epidemiológica demonstrou que 95,3% eram autóctones do Estado de São Paulo e 87,8% dos municípios em estudo. A avaliação clínica identificou 69,2% dos indivíduos com pelo menos uma das 12 queixas indagadas, destacando-se dor abdominal, diarreia, e presença de sangue e muco nas fezes. Ao exame físico encontramos a forma intestinal em 69,6%, hepatointestinal em 24,2% e hepatoplênica em 6,2%. Essa última forma provavelmente esteve superestimada. Ao exame parasitológico pré-tratamento, realizado em 126 indivíduos, observamos média geométrica de 25,1 ovos/g.d.f. (I.C.=4--167). Os efeitos colaterais, analisados em 248 pacientes, demonstrou que sonolência e tonturas foram significativamente mais frequentes entre os que receberam praziquantel quando comparados apenas aos medicados com a associação de drogas. Náuseas e vômitos também foram mais frequentes entre os que receberam praziquantel em relação apenas aos medicados com oxamniquina. De maneira geral foi observado menor tolerância ao uso do praziquantel isolado. O controle de cura parasitológica em 101 indivíduos demonstrou a mesma eficácia para os 3 esquemas terapêuticos, com índices de cura de 67,6% para oxamniquina, 59,4% para o praziquantel e 66,7% para a associação de drogas. Redução na ovoposição entre os não curados foi notada para o praziquantel (68,9%) e para a associação (53,4%). A reavaliação médica, 6 meses após o tratamento, observamos melhora em relação à sintomatologia inicial embora as formas clínicas tenham-se mantido nas mesmas proporções. Concluimos que: a doença apresentou-se com formas clínicas leves; a tolerância aos esquemas terapêuticos utilizados foi boa, embora menor com uso do praziquantel isolado; a eficácia entre os três tratamentos foi a mesma.

SUMMARY

CLINICAL AND THERAPEUTICAL TRIALS IN THE SCHISTOSOMIASIS MANSONI INDIVIDUALS OF 15 YEARS OF AGE AND LESS IN RIBEIRA VALLEY, SÃO PAULO, BRAZIL. COMPARISON OF OXAMNIQUINE, PRAZIQUANTEL AND ASSOCIATION OF BOTH DRUGS IN LOW DOSAGES.

The present work was carried out in the years 1988 and 1989, in the municipalities of Pedro de Toledo and Itariri, (Ribeira Valley, São Paulo State, Brazil) in area of low transmission of schistosomiasis mansoni. The intermediate host was *Biomphalaria tenagophila*. 322 individuals of 15 years of age and less infected by *Schistosoma mansoni* were studied after clinical and epidemiological evaluation and the subjects were divided in 3 groups: 114 were treated with oxamniquine (20 mg/kg body weight), 102 with praziquantel (60 mg/kg body weight) and 106 with combination of both drugs with half of the dosage. The parasitological diagnosis before treatment and the follow up of control cure (monthly stool examinations during 6 months after treatment) were made by quantitative examination of faeces (KATO-KATZ method - 3 slides per person). Our sample showed average age of 10 years ($SD \pm 3$), 65.8% of males and 67.5% of white race, proportionally distributed in rural and urban zones. 24.5% of studied patients were treated before our evaluation for schistosomiasis. The epidemiological classification demonstrated that 95.3% were autochthonous from São Paulo State and 87.8% from the studied municipalities. The clinical evaluation identified 69.2% of patients with at least one of 12 clinical signs and symptoms, among them the highest frequency were abdominal pain, diarrhea, presence of blood and mucus in faeces. Physical examination showed 69.6% with the intestinal form, 24.2% with the hepatointestinal and 6.2% with the hepatosplenic form. The last one probably over estimated. The faeces examinations pre treatment performed in 126 subjects geometric mean of 25.1 eggs per gramma of faeces ($C.I. = 4-167$) was revealed. The side effects in 248 patients showed that drowsiness and dizziness were significant statistically between the patients treated with praziquantel when compared with those treated with drug combination. Nausea and vomiting were more frequent between those treated with praziquantel in comparison with patients treated with oxamniquine. Overall the praziquantel presented less tolerance than oxamniquine or the drug combination. The parasitological cure in 101 subjects demonstrated the same efficacy to 3 therapeutical modality with index of cure of 67.6% to oxamniquine, 59.4% to praziquantel and 66.7% to association of both. In those patients still excreting eggs after treatment, reductions in egg counts were observed: 68.9% to praziquantel and 53.4% to

combination of both drugs. The medical evaluation, six months after treatment, was better than the initial symptomatology, however the clinical forms maintained the same proportions. We can conclude that: the schistosomiasis mansonii showed mild clinical forms; the tolerance of the therapeutical modality was satisfactory; the praziquantel presented more side effects; the efficacy of the 3 modalities was the same.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMEIDA MACHADO, P. - The brazilian program for schistosomiasis control, 1975-1979. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 31:76-86, 1982.
- ALVIM, A.C. & ALVIM, M.A.B. - Associação de praziquantel e oxamniquine no tratamento da esquistossomose. In: *XXIV Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Manaus, 1988. Resumos. pp. 66.
- ANDRADE, Z.A. - Evolution and involution hepatoesplenic schistosomiasis. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 84 (Suppl. I):58-75, 1989.
- ANDREWS, P. - Praziquantel: Mechanisms of anti-schistosomal activity. *Pharmacol. Ther.*, 29:129-156, 1985.
- ARANTES, A. - Sobre dois casos de schistosomose autóctone em Santos. *An. Paul. Med. Cir.*, 14:95-96, 1923.
- ARANTES, A. - Onze casos autóctones de Schistosomose em Santos. *Bul. Soc. Med. Cir. São Paulo*, 7:64-65, 1924.
- ARCHER, S. - The chemotherapy of schistosomiasis. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 25:485-508, 1985.

- ARMITAGE, P. - Statistical methods in medical research.
3a. ed. London, Blackwell Scientific publications,
1974.
- BARBOSA, F.A.S. - Morbidade da esquistossomose. Rev.
Bras. Malariol. Doenças Trop., (N Especial):3-159,
1966.
- BARBOSA, F.S. - Cross-sectional studies on schistosoma
mansoni infection in northeast Brazil. Ann. Trop. Med.
Parasit., 69:207-216, 1975.
- BARBOSA, F.S. Epidemiologia. In: CUNHA, A. S.
Esquistossomose mansoni. Editora da Universidade de São
Paulo, São Paulo, pp.31-59, 1970.
- BARRETO, M.L. & LOUREIRO, S. - The effect of Schistosoma
mansoni infection on child morbidity in the State of
Bahia, Brazil. I - Analysis at the ecological level.
Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo, 26:230-235, 1984.
- BARRETO, M.L.; LOUREIRO, S.; MELO, A.S. & ANJOS, C.F.D. -
The effect of Schistosoma mansoni infection on child
morbidity in the State in Bahia, Brazil. II - Analysis
at the individual level. Rev. Inst. Med. Trop. São
Paulo, 27:167-171, 1985.

BARRETO, M.L.; SILVA, J.T.F.; MOTT, K.E. & LEHMAN Jr., J.S. - Stability of faecal egg excretion in schistosoma mansoni infection. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 72:181-187, 1978.

BASSILY, S.; FARID, Z.; HIGASHI, G.I. & WATTEN, R.H. - Treatment of complicated schistosomiasis mansoni with oxamniquine. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 27:1284-1286, 1978.

BASTOS, C.O. - Primeiros casos presumivelmente autóctones de esquistossomose na cidade de São Paulo. *Rev. Paul. Med.*, 53:133-134, 1958.

BERTI, J.J.; MOLINA, B.P. & DOMMERQUE, F.S. - Tratamiento de la esquistosomiasis mansoni: estudio comparativo entre el praziquantel y el oxamniquine. *Trib. Med. (Venezuela)*: 50:12-13, 1979.

BINA, J.C. - Influência da terapêutica específica na prevenção e reversão das formas graves da esquistossomose. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 82 (Suppl. IV): 331-332, 1987.

BINA, J.C. & PRATA, A. - An attempt to control Schistosomiasis mansoni in endemic areas by use of hycanthone as chemotherapeutic agent. *Rev. Soc. Bras.*

Med. Trop., 8:217-222, 1974.

BINA, J. C. & PRATA, A. - Oxamniquine in the treatment of schistosomiasis in a population in area with low endemicity. Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo, 22(suppl.4)(1):94-97, 1980.

BINA, J.C. & PRATA, A. - Regressão da hepatosplenomegalia pelo tratamento específico da esquistossomose. Rev. Soc. Bras. Med. Trop., 16:213-218, 1983.

BOROTEVIC, R. - Splenic fibrosis in patients with chronic schistosomiasis. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 82(Suppl. IV):253-255, 1987.

BOTROS, S., SOLIMANA, E.L., GAWHARY, N., SELIM, M. & GUIRGUIS, N. - Effect of combined low dose praziquantel and oxamniquine on different stages of schistosome maturity. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 83:86-89, 1989.

BOUGNOUX, M.E., CHAPLAIN, C., HOUIN, R. - Comparaison de l'activité des antibilharziens actuels et utilisation chez l'enfant. Ann. Pédiatr., (Paris), 34:397-402, 1987.

BRANCHINI, M.L.M.; PEDRO, R.J.; DIAS L.C.S. & DEBERALDINI, E.R. - Double-blind clinical trial

comparing praziquantel with oxamniquine in the treatment of patients with schistosomiasis mansoni. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 24:315-321, 1982.

CAMARGO, S. - The impact of the country development in the expansion of schistosomiasis. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 22 (supl.4):2-4, 1980.

CAMARGO, S. - Tratamento com praziquantel de portadores de esquistossomose, em área endêmica, com persistência de positividade após sucessivas administrações de Oxamniquine. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 24:180-187, 1982.

CAMPOS, P.C.; ALVES, M.J.C.P.; GRACIANO, N.; BUONICONTI, S.F.L. & FIGUEIREDO, W. - Esquistossomose no Estado de São Paulo. - 1981 a 1990. In: International Symposium on Schistosomiasis. II Reunião Nacional de Esquistossomose, Recife, 1991. Resumos. no. 135.

CAMPOS, R.; MOREIRA, A.A.; SETE Jr., H.; CHAMONE, D.A.F. & SILVA, L.C. - Hycanthone resistance in human strain of *Schistosoma mansoni*. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 70:261-262, 1976.

CAMPOS, R.; PINTO, P.L.S.; AMATO NETO, V. & MOREIRA, A.A. B. - Tratamento da esquistossomose mansônica por meio

da associação de oxamniquine com praziquantel. II - Observações experimentais relativas a fase patente. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo*, 44:111-114, 1989.

CAMPOS, R.; PINTO, P.L.S.; SANT'ANA, E.J.; MOREIRA, A.A. B. & AMATO NETO, V. - Tratamento da esquistossomose mansônica por meio da associação de oxamniquine com praziquantel. I - Observações experimentais relativas à fase pré-patente. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo*, 42(5):201-203, 1987.

CAMPOS, R.; PINTO, P.L.S.; SANT'ANA, E.J.; MOREIRA, A.A. B.; AMATO NETO, V.; PADILHA, L.A.A.; LEVAI, E.V. & CATOLANO, C.M. - A associação de oxamniquine e praziquantel no tratamento da esquistossomose mansônica. In: *XXI Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, São Paulo, 1985. Resumos. p. 51.

CARVALHO, S.A. - Tratamento da esquistossomose mansônica. *Rev. Paul. Med.*, 99:26-28, 1982.

CARVALHO, S.A.; AMATO NETO, V.; GRYSCHK, R.C.B.; YASUDA, M.A. & SHIROMA, M. - Efeitos colaterais e eficácia da associação oxamniquine/praziquantel no tratamento da infecção humana pelo *S. mansoni*. In: *XXII Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Belo Horizonte, 1986a. Resumos. p.57.

CARVALHO S.A.; AMATO NETO, V.; ZEITUNE, J.M.R.; GOLDBAUM, M.; CASTILHO, E.A. & GROSSMAN, R.M. - Avaliação terapêutica do praziquantel (EMBAY 8440) na infecção humana pelo *S. mansoni*. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 26:51-59, 1984.

CARVALHO, S.A.; AMATO NETO, V.; ZEITUNE, J.M.R.; SHIKANAI-YASUDA, M.A. & TAKIGUTI, C.K. - Avaliação terapêutica do oltipraz na infecção humana pelo *S. mansoni*. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 28:271-277, 1986b.

CARVALHO, S.A.; GRYSCHK, R.C.B.; AMATO NETO, V. & SHIROMA, M. - Eficácia da associação oxamniquine/praziquantel no tratamento da infecção humana pelo *S. mansoni* II. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. (Suppl. I) 84:230, 1989.

CARVALHO, S.A.; SHIKANAI-YASUDA, M.A.; AMATO NETO, V.; SHIROMA, M. & LUCCAS, F.J.C. - Neurotoxicidade do oxamniquine no tratamento da infecção humana pelo *Schistosoma mansoni*. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 27:132-142, 1985.

CASTILHO, V.L.P.; GUIZELINI, E.; TURRI, E.S.; CAMPOS, R.; AMATO NETO, V.; MOREIRA, A.A.B. & PINTO, P.L.S. - Exame parasitológico quantitativo das fezes: estudo

comparativo entre os métodos de McMaster, Stoll-Hausheer e Kato-Katz. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 17:209-212, 1984.

CHAMONE, M.; MARQUES, C.A. & ALVES-OLIVEIRA, L. - Does Ancylostomiasis favour the intensity of *Schistosoma mansoni* infection? *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 80:1005, 1986.

CHRISTOPHERSON, J.B. - The sucessful use of antimony in bilharziosis. Administered as intravenous injections of antimonium tartaratum (tartar emetic). *Lancet*, 11: 325-327, 1918.

CHUNGE, C.N.; KIMANI, G.; GACHIHI, G.; KAMAU, T.; MKOJI, G.; RASHID, J.R.; WAMBAYI, E.; & MUNGAI, B. - Experience with praziquantel at a lower dose in Kenya. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 81:170-171, 1987.

CIOLI, D.; PICA-MATTOCCIA, L. & ARCHER, S. - Resistance of schistosomes to hycanthone and oxamniquine. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 84(suppl. 1):38-45, 1989.

COLES, G.C.; BRUCE, J.I.; KINOTI, G.K.; MUTAHI, W.T.; DIAS, E.P. & KATZ, N. - Drug resistance in schistosomiasis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 80:347, 1986.

COLES, G.C.; MUTAHI, W.T.; KINOTI, G.K.; BRUCE, J.I. & KATZ, N. - Tolerance of Kenyan *Schistosoma mansoni* to oxamniquine. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 81:782-785, 1987.

CONCEIÇÃO, M.J.; ARGENTO, C.A.; PEREIRA, N.G.; COURA, J.R. & FIGUEIREDO, N. - Estudo comparativo de pacientes esquistossomóticos tratados com diferentes esquemas terapêuticos de oxamniquine e praziquantel. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 24 (suppl.II): 79, 1991.

CONCEIÇÃO, M.J. & COURA, J.R. - Morbidade da esquistossomose mansoni em uma comunidade rural de Minas Gerais. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 12:87-103, 1978.

CONCEIÇÃO, M.J.; PEDROSA, P.N.; SILVA, J.N.S. & COURA, J.R. - Estudo piloto sobre esquistossomose mansoni em área rural do município de Itanhomi, Vale do Rio Doce, Minas Gerais. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 12:81-86, 1978.

COOK, J.A.; BAKER, S.T.; WARREN, K.S. & JORDAN, P. - A controlled study of morbidity from schistosomiasis mansoni in St. Lucian children, based on quantitative egg excretion. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 23:625-633, 1974.

COSTA, M.F.L., KATZ, N. & DIAS, J.C.P. - Reinfecção de pacientes em áreas endêmicas de esquistossomose mansoni após tratamento específico. IV - Observações em Belo Horizonte. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 22:97-107, 1980.

COSTA, M.F.F.L., ROCHA, R.S. & KATZ, N. - Avaliação da estabilidade na contagem de ovos de *Schistosoma mansoni* pelo método de Kato-Katz em uma zona endêmica da esquistossomose. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 17:7-12, 1984.

COSTA, M.F.F.L., ROCHA, R.S. & KATZ, N. - Morbidade da esquistossomose e sua relação com a contagem de ovos de *Schistosoma mansoni* em uma zona hiper-endêmica do Estado de Minas Gerais. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 27:66-75, 1985.

COSTA, M.F.F.L., ROCHA, R.S. & KATZ, N. - Splenomegaly in relation to *Schistosoma mansoni* EGG counts: a population based study. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 28:389-394, 1986.

COURA, J.R., ARGENTO, C.A., FIGUEIREDO, N., WANKE, B. & QUEIROZ, G.C. - Clinical trial with oxamniquine (U.K. 4271) - in the treatment of schistosomiasis mansoni.

Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo, 15 (suppl. 1): 41-46, 1973.

COUTINHO, A. & DOMINGUES, A.L.C. - Specific treatment of advanced schistosomiasis liver disease in man: favourable results. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 82(suppl. IV): 335-340, 1987.

COUTINHO, A.; DOMINGUES, A.L.C. & BONFIN, J.R.A. - Treatment of mansoní schistosomiasis with oxamniquine. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 15 (suppl. 1): 15-34, 1973.

COUTINHO, A.D.; DOMINGUES, A.L.C.; FLORENCIO, J.N. & ALMEIDA, S.T. - Tratamento da esquistossomose mansônica hepatoesplênica com praziquantel. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 26:38-50, 1984.

CUNHA, A.S. - A avaliação terapêutica da oxamniquine na esquistossomose mansoní humana pelo método do oograma por biópsia de mucosa retal. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 24:88-94, 1982.

CUNHA, A.S. & CANCADO, J.R. - Tratamento clínico. In: Cunha, A.S. - *Esquistossomose Mansoní*. São Paulo, ed. Univer. São Paulo. pp. 327-382, 1970.

CUNHA, A.S.; CANÇADO, J.R. & REZENDE, G.L. -
Therapeutical evaluation of different dose regimens of
praziquantel in schistosomiasis mansoni, based on the
quantitative oogram technique. *Rev. Inst. Med. Trop.*
São Paulo, 29:295-304, 1987.

CUNHA, A.S. & PEDROSA, R.C. - Double-blind therapeutical
evaluation based on the quantitative oogram technique,
comparing praziquantel and oxamniquine in human
schistosomiasis mansoni. *Rev. Inst. Med. Trop. São*
Paulo, 28:337-351, 1986.

DAVIS, A. - Management of the patients with
schistomiasis. In: *Schistomiasis, Epidemiology,*
Treatment and Control. (Jordan P. & Webbe, G. Editors)
London: Willian Heinemann Medical Books, pp. 184-226,
1982.

DELIGEORGIS, D.; YANNAKOS, D. & DOXIADIS, S. - Tamaño
normal del hígado durante la lactancia y la niñez:
estudio radiográfico. *Arch. Dis. Childhood*, 48:790-793,
1973.

DELIGEORGIS, D.; YANNAKOS, D.; PANAYOTOU, P. & DOXIADIS,
S. - Normal borders of liver in infancy and childhood:
Clinical and x-ray study. *Arch. Dis. Childhood*,
45:702-704, 1970.

DIAS, E.P.; KATZ, N. & ARAUJO, N. - Associação de drogas esquistossomose na terapêutica experimental de camundongos. In: XVI Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Natal, 1980. Resumos. no. 167.

DIAS, L.C.S. - Geohelminthiasis em Brasil. *Bol. Child. Parasit.*, 36:27-28, 1981.

DIAS, L.C.S.; GLASSER, C.M.; ETZEL, A.; KAWASOE, U.; HOSHINO-SHIMIZU, S.; KANAMURA, H.Y.; CORDEIRO, J.A.; MARCAL JÚNIOR, O.; CARVALHO, J.F.; GONÇALVES JÚNIOR, F.L. & PATUCCI, R. - The epidemiology and control of schistosomiasis mansoni where *Biomphalaria tenagophila* is the snail host. *Rev. Saúde Públ. São Paulo*. 22:462-463, 1988.

DIAS, L.C.S.; KANAMURA, H.Y.; HOSHINO-SHIMIZU, S.; GLASSER, C.M.; CARVALHO, J.F. & SILVA, L.C. da. - Field trials for immunodiagnosis with reference to *Schistosoma*. No prelo pela editora John Wiley and Sons, 1991

DIAS, L.C.S.; KAWASOE, U.; GLASSER, C.; HOSHINO-SHIMIZU, S.; KANAMURA, H.Y.; CORDEIRO, J.A.; GUARITA, O.F. & ISHIIHATA, G.J. - Schistosomiasis mansoni in the municipality of Pedro de Toledo (São Paulo, Brazil) where the *Biomphalaria tenagophila* is snail host. I -

Prevalence in human population. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*. 31:110-118, 1989.

DIAS, L.C.S.; PEDRO, R.J. & DEBERALDINI, E.R. - Use of praziquantel in patients with schistosomiasis mansoni previously treated with oxamniquine and/or hycanthone: resistance of *Schistosoma mansoni* to schistosomicidal agents. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 76: 652-659, 1982.

DIETZE, R. & PRATA, A. - Rate of reversion of hepatosplenic schistosomiasis after specific therapy. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 19:69-73, 1986a

DIETZE, R. & PRATA, A. - Baixa eficácia da associação oxamniquine e praziquantel na cura da esquistossomose mansônica. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 19:247-249, 1986b.

DOMINGUES A.L.C. & COUTINHO, A. - Tratamento da esquistossomose mansônica com oxamniquine oral. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 17:164-180, 1975.

DOUMENGE, J.P.; MOTT, K.E.; CHEUNG, C.; VILLENAVE, D.; CHAPUIS, O.; PERRIN, M.F. & REAUD-THOMAS, G. - Atlas de la répartition mondiale des schistosomiasis/Atlas of the global distribution of schistosomiasis. Talence,

CEGET-CNRS; Genève, OMS/WHO; Talence, PUB, 400 p.,
fig., 47 tabl., 49 cartes en coul., bibliog., 1987.

EL MASRY, N.A.; BASSILY, S. & FARID, Z. - A comparison of
the efficacy and side effects of various regimens of
praziquantel for the treatment of schistosomiasis.
Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 82:719-720, 1988.

EMANUEL, A.; CASTRO, C.N.; PIRES, L.L. & PRATA, A. -
Tratamento da enterobacteriose septicêmica prolongada
com praziquantel. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 21:75-76,
1988.

EMANUEL, A. & PRATA, A. - Praziquantel no tratamento da
esquistossomose mansoni em crianças. *Rev. Inst. Med.
Trop. São Paulo*, 25:178-181, 1983.

EYAKUSE, V.M. - A clinical trial of oxamniquine (UK -
4271) by large intramuscular dose against
schistosomiasis mansoni. *Rev. Inst. Med. Trop. São
Paulo*, 15 (suppl. 1): 67-72, 1973.

FARID, Z.; BASSILY, S.; HIGASHI, G.I.; EL-MASRY, N.A.;
WATTEN, R.H. & TRABOLSI, B. - Further experience on the
use of oxamniquine in the treatment of advanced
intestinal schistosomiasis. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*,
73:501-502, 1979.

- FARID, Z.; EL MASRY, N.A.; BASSILY, S.; KAMAL, M. & KILPATRICK, M.E. - Combined praziquantel oxamniquine treatment of schistosomiasis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 84:807, 1990.
- FARID, Z.; HIGASHI, G.I.; BASSILY, S.; TRABOLSI, B. & WATTEN, R.H. - Treatment of advanced hepatosplenic schistosomiasis with oxamniquine. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 74:400-401, 1980.
- FARID, Z.; MANSOUR, N.; KAMAL, K; GIRGIS, N.; WOODY, J. & KAMAL, M. - The diagnosis and treatment of acute toxæmic schistosomiasis in children. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 81:959, 1987.
- FERNANDES, P. & OLIVEIRA, C.C. - Estudo comparativo da eficácia do praziquantel, em dois esquemas posológicos, e da oxamniquina no tratamento da esquistossomose mansônica. *Folha Médica*, 93:389-393, 1986.
- FERREIRA, J.M. & MEIRA, J.A. - Três casos esquistossomose mansonii procedentes do interior do Estado de São Paulo (Ourinhos, Palmital Ipaucu). Foco autóctone na cidade de Ourinho *Rev. Paul. Med.*, 41:15-18, 1952.

- FOSTER, R. - The preclinical development of oxamniquine. *Rev. Inst. Med. Trop. de São Paulo*, 15(suppl.1):1-9, 1973.
- FOSTER, R. - A review of clinical experience with oxamniquine. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 81:55-59, 1987.
- FOSTER, R., CHEETHAM, B.L., KING, D.F. & MESMER, E.T. - The action of U.K. 3883, a novel 2-aminomethyl-tetrahydroquinoline derivative, against mature schistosomes in rodents and primates. *Ann. Trop. Med. & Parasit.*, 65:59-70, 1971.
- FROES, E., PIZA, J.T., RAMOS, A.S., PINTO, A.C.M. & DIAS, L.C.S. - Aspectos da epidemiologia e profilaxia das esquistossomose mansôni em São José dos Campos. *O Hospital*, 77: 153-164, 1970.
- FROHBERG, H. - Results of toxicological studies on praziquantel. *Arzneimittelforschung.*, 34:1137-1144, 1984.
- GHANDOUR, A.M., BANAJA, A.A. & SHALABY, I.M. - Effects of praziquantel and oxamniquine on a Saudi Arabian strain of *Schistosoma mansoni* in nuce. *J. Helminthol.*, 64:62-64, 1990.

GROLL, E. - Praziquantel. *Adv. Pharmacol. Chemotherapy*, 20:219-238, 1984.

GRYSCHER, R.C.B.; CARVALHO, S.A.; AMATO NETO, V. & SHIROMA, M. - Eficácia da associação oxamniquine/praziquantel no tratamento da infecção humana pelo *S. mansoni* I. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* (suppl. 1)84:229, 1989.

GRYSEELS, B. & POLDERMAN, A.M. - The morbidity of schistosomiasis mansoni in Maniema (Zaire). *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 81:202-209, 1987.

GUIMARÃES, M.D.C.; BARROS, H.L. & KATZ, N. - A clinical epidemiologic study in a schistosomiasis mansoni endemic area. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 27:123-131, 1985.

GUIMARÃES, R.X.; TCHAKERIAN, A.; DIAS, L.C.S.; ALMEIDA, F.M.R.; VILELA, M.P.; CABEÇA, M. & TAKEDA, A.K. - Resistência ao hycanthone e oxamniquine em doentes com esquistossomose forma clínica hepatintestinal. *Rev. Assoc. Méd. Bras.*, 25:48-50, 1979

HIRSCH, S.R.; DIAS, E.P.; OLIVEIRA, T.F.R. & KATZ, N. - Associação de drogas no tratamento da esquistossomose mansônica experimental. In: XXII Congresso da

Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Belo Horizonte, 1986, Resumos. p.59.

HOMEIDA, M.M.A.; ALI, H.M.; SULAIMAN, S.M. & BENNET, J L.
- Oltipraz: administration with food increases its anti-schistosomal activity. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 80: 908-910, 1986.

HOSHINO-SHIMIZU, S.; CAMARGO, M.E.; KAWADA, H.Y K.; SILVA, L.C. & DIAS, L.C.S. - Aspectos sorológicos e soropidemiológicos da esquistossomose mansônica. In: Modernos conhecimentos sobre sobre esquistossomose mansônica. Eds. Francisco Alves dos Reis, Itamar de Faria, Naftale Katz. Belo Horizonte, Academia Mineira de Medicina, Suplemento dos Anais de 1983/4 da Academia Mineira de Medicina, pp. 67-89, 1986.

HUGGINS, D. - Tratamento da esquistossomose mansônica com oxamniquina (UK-4271). Ann. Inst. Hyg. Med. Trop. 5:215-220, 1977/78.

HUGGINS, D. & SILVA, L.F. - Tratamento da esquistossomose mansoní com praziquantel. Observação em 100 pacientes. Folha Médica, 95:135-139, 1987.

IBGE - Anuário estatístico do Brasil/Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, Ano 1

(1908/1912) - Rio de Janeiro, 1986.

INCANI, R.N.; LARA, O.; LEAÑEZ, C.; MALDONADO, M.; MARTÍNEZ, C.J. & GARCIA, J.A. - Schistosomiasis mansoni at low transmission rate in rural village south Valencia Lake. - III Chemotherapy with oxamniquine or praziquantel. In: International Symposium on Schistosomiasis. I Reunião Nacional de Esquistossomose, Rio de Janeiro, 1987. Resumos. no. 55.

KATZ, N. - Experiência com quimioterapia em grande escala no controle da esquistossomose no Brasil. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 22:40-51, 1980.

KATZ, N. - Ação da terapêutica antiesquistossomótica numa população residente em zona endêmica. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 24 (supl.II):200, 1991.

KATZ, N.; CHAVES, A. & PELEGRINO, J. - A simple device for quantitative stool thick-smear technique in schistosomiasis mansoni. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 14:397-400, 1972.

KATZ, N.; DIAS, E.P.; ARAUJO, N. & SOUZA, C.P. - Estudo de uma cepa humana de *Schistosoma mansoni* resistente a agentes esquistossomicidas. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*,

7:381-387, 1973a.

KATZ, N.; GRINBAUM, E.; CHAVES, A.; ZICKER, F. & PELLEGRINO, J. - Clinical trials with oxamniquine, by oral route, in schistosomiasis mansoni. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*. 18:371-377, 1976.

KATZ, N.; PELLEGRINO, J.; GRINBAUM, E.; CHAVES, A. & ZICKER, F. - Further clinical trials with oxamniquine, a new antischistosomal agent. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 15 (suppl. 1): 35-40, 1973b.

KATZ, N. & ROCHA, R.S. - Double-blind clinical trial comparing praziquantel with oxamniquine in schistosomiasis mansoni. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 24:310-314, 1982a.

KATZ, N.; ROCHA, R.S. & CHAVES, A. - Preliminary trials with praziquantel in human infections due to *Schistosoma mansoni*. *Bull. World Health Organ.*, 57:781-785, 1979.

KATZ, N.; ROCHA, R.S. & CHAVES, A. - Clinical trials with praziquantel in schistosomiasis mansoni. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 23:72-78, 1981.

KATZ, N.; ROCHA R.S. & CHAVES, A - Dose-ranging clinical trial with oltipraz in schistosomiasis mansoni. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 24:40-48, 1982b.

KATZ, N.; ROCHA, R.S. & CHAVES, A. - Assessment of oltipraz in schistosomiasis mansoni clinical trial. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 26: 147-151, 1984.

KATZ, N.; ROCHA, R.S.; LAMBERTUCCI, J.R.; GRECO, D.B.; PEDROSO, E.R.P.; ROCHA, M.O.C. & FLAN, S. - Clinical trial with oxamniquine and praziquantel in the acute and chronic phases of schistosomiasis mansoni. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 25:173-177, 1983

KATZ, N. & ZICKER, F. - Correlation between symptomatology and intensity of *Schistosoma mansoni* infection in inhabitants from endemic areas in Minas Gerais state Brazil. *Brasília Med.*, 11:55-59, 1975.

KATZ, N.; ZICKER, F. & PEREIRA, J.P. - Field trials with oxamniquine in a schistosomiasis mansoni-endemic area. *Am J. Trop. Med. Hyg.*, 26:234-237, 1977.

KATZ, N.; ZICKER, F.; ROCHA, R.S. & OLIVEIRA, V.B. - Re-infection of patients in schistosomiasis mansoni endemic areas after specific treatment. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 20:273-278, 1978.

KAYE, B. & WOOLHOUSE, N.M. - The metabolism of the oxamniquine - a new schistosomicide. *Ann. Soc. Belg. Med. Trop.*, 70:323, 1976.

KINOTI, G.K. - The significance of variation in the susceptibility of *Schistosoma mansoni* to the antischistosomal drug oxamniquine. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 82 (Suppl. IV): 151-156, 1987.

KOROLKOVAS, A. & PELLEGRINO, J. - Quimioterapia experimental da esquistossomose mansoni. Atividade de formas latentes da 1,4-naftilendiamina e naftoquinona. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 20:219, 1978.

LAMBERTUCCI, J.R.; MODHA, J.; CURTIS, R. & DOENHOFF, M. - The association of steroids and schistosomicides in the treatment of experimental schistosomiasis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 83:354-357, 1989.

LAMBERTUCCI, J.R.; PEDROSO, E.R.P.; GRECO, D.B. & ROCHA, M.O.C. - Estabilidade na excreção de ovos de *S. mansoni* nas fezes de crianças com esquistossomose mansoni crônica. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 25:67-72, 1983.

LAMBERTUCCI, J.R.; ROCHA, R.S.; CARVALHO, O.S. & KATZ, N. - A esquistossomose mansoni em Minas Gerais. *Rev. Soc.*

Bras. Med. Trop., 20:47-52, 1987.

LIMA E COSTA, M.F.F.; ROCHA, R.S.; COLLEY, D.; GAZZINELLI, G. & KATZ, N. - Validity of selected clinical signs and symptoms in diagnosis of *Schistosoma mansoni* infection. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 33:12,17, 1991.

LIMA, J.N.; PATTUCCI, R.M.J.; YOSHIMI, J.; SOUZA, C.V.; JESUS, J.M.; DIAS, L.C.S. & PEDRO, R.J. - Avaliação parasitológica da esquistossomose mansônica em área de baixa endemicidade. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 24 (supl.II): 69, 1991.

MARÇAL JÚNIOR, O - Fatores ligados ao homem na transmissão da esquistossomose mansônica no Município de Pedro de Toledo, São Paulo, 1987. Campinas, SP, 1989. [Tese de Mestrado - Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas].

MARÇAL JÚNIOR, O.; PATUCCI, R.M.J.; DIAS, L.C.S.; HOTTA, L.K. & ETZEL, A. - Schistosomiasis mansoni in an area of low transmission. I. Impact of control measure. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*. 33:83-90, 1991.

MARSHALL, I. - Experimental chemotherapy. In: "The Biology of schistosomes" (D. Rollinson and A.J.G.

- Simpson, Eds), Academic Press, New York/ London, pp. 399-430, 1987.
- McMAHON, J.E. - Treatment of schistosomiasis. Factors affecting chemotherapy and reflections on ideal drug treatment (Review). *Trop. Geogr. Med.*, 30:161-174, 1978.
- McNICHOLL, B. - Palpability of the liver and spleen in infants and children. *Arch. Dis. Childhood*. XXXII:438-440, 1957.
- MENEZES, A.P. & COURA, J.R. - Estudo seccional sobre esquistossomose mansônica no município de Riachuelo, Estado de Sergipe. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 13:1-15, 1979/80.
- MENEZES NETTO, A.G. - Esplenectomia e derivação espleno-renal distal realizadas em Sergipe antes e após o programa especial de controle da esquistossomose (PECE). *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 20:41-43, 1987.
- MONSON, M.H. - Praziquantel in acute schistosomiasis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 81:777, 1987.
- MOSTELLER, F. & ROURK, R.E.K. - Study statistics reading, Massachusetts Addison - Wesley PU. 1973.

- MOTT, K E. - Contrast in the control of schistosomiasis.
Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 84 (suppl. 1):3-19, 1989
- NCHS - Growth curves for children birth-18 years. United States, Vital Health Stat., series 11, no. 165, 1977
- NELSON, W.E.; VAUGHAN, V.C. & McKAY, R.J. - Aparato Digestivo. In: Tratado de Pediatria. (Salvat Editores), pp. 765-889, México, 1971.
- NOZAIS, J.P. & GEUNIER, M. - étude de l'efficacité de L'UK 4271 (oxamniquine, Pfizer) dans la bilharziose a *Schistosoma mansoni* em Afrique de l'ouest. (étude parasitologique et serologique portant sur 252 enfants). Bull. Soc. Path. Exot., T. 72: 153-164, 1979.
- ONG, E.L.C. & ELLIS, M.E. - Acute schistosomiasis (Katayama fever): Corticosteroid as adjunct therapy. Scand. J. Infect. Dis., 21: 473-474, 1989.
- PEDRO, R.J.; AMATO NETO, V.; FREDDI, N.A.; BERTAZZOLI, S.B. & DIAS, L.C.S.- Treatment of schistosomiasis mansoni with oxamniquine by intramuscular route: preliminary data. Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo, 15 (suppl.1):63-66, 1973.

PEDRO, R.J.; AMATO NETO, V.; MAGALHÃES, L.A. & LUCCA, R.S. - Treatment of schistosomiasis mansoni with oxamniquine: present state of our observations. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 19:130-137, 1977.

PEDRO, R.J.; DIAS, L.C.S.; AMATO NETO, V. & CARVALHO, S.A. - Observations of the treatment of mansoni schistosomiasis with oxamniquine: efficacy in children and in persistent salmonellosis; resistance of a strain of *Schistosoma mansoni*; hepatic toxicity and neurological side effects. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 22 (suppl. 4): 32-36, 1980.

PEIXINHO, E.L.; ANDRÉ, S.B. & BINA, J.C. - Sintomatologia intestinal na fase crônica da esquistossomose mansoni. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 19:27-30, 1986.

PELLEGRINO, J. & KATZ, N. - Experimental chemotherapy of schistosomiasis. V - Laboratory trials with U.K. 3883, a 2-aminomethyltetra hydroquinoline derivative. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 14:59-66, 1972.

PELLEGRINO, J.; KATZ, N. & DIAS, E. - Experimental chemotherapy of schistosomiasis. VII - Laboratory trials with oxamniquine, a new antischistosomal agent. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 15 (supl.1): 10-14, 1973.

PICA-MATTOCCIA, L. & CIOLI, D. - Studies on the mode of action of oxamniquine and related schistosomicidal drugs. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 34:112-118, 1985.

PITCHFORD, R.J. & LEWIS, M. - Oxamniquine in the treatment of various schistosome infections in South Africa. *S. Afr. Med. J.*, 53:677-681, 1978.

PIZA, J.T. - A esquistossomose no Estado de São Paulo. O que nos ensina a experiência de seis anos de trabalho no campo. *Arq. Hig. Saúde Pública*, 30(1):6-24, 1965.

PIZA, J.T. - A luta contra a esquistossomose no Estado de São Paulo. XVI Congresso Brasileiro de Higiene, Curitiba, 1966.

PIZA, J.T. & RAMOS, A.S. - Os focos autóctones de esquistossomose no Estado de São Paulo. *Arq. Hig. Saúde Pública*, 25:26-271, 1960.

PRATA, A.; CASTRO, C.N.; SILVA, A.E.; PAIVA, M.; MACEDO V. & JUNQUEIRA Jr., L.F. - Praziquantel no tratamento da esquistossomose mansoni. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 24:95-103, 1982.

PRATA, A.; FIGUEIREDO, J.F.M.; BRANDT, P.C. & LAURIA, L. - Oxamniquine give in a single intramuscular dose for

the treatment of *Schistosoma mansoni* infection. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 15 (suppl. 1): 47-57, 1973.

PRIMEIRO ENCONTRO DE PESQUISADORES EM MEDICINA TROPICAL
- Metodologia para avaliação terapêutica de drogas antiparasitárias. I - Parasitoses intestinais. Instituto de Pesquisas Johnson & Johnson. São José dos Campos, SP. Brasil, 1973.

PUGH, R.N.H. & TEESDALE, C.H. - Synergy of concurrent low dose oxamniquine and praziquantel in schistosomiasis. *B. M. J.*, 287:877-878, 1983.

RASO, P. & BOGLIOLO, L. - Patologia. In: Cunha, S.A. - *Esquistossomose mansoni*. São Paulo, ed. Univer. São Paulo. pp. 77-130, 1970.

REES, P.H.; ROBERTS, J.M.D.; WOODGER, B.A. & PAMBA, H.O - Intramuscular oxamniquine in the treatment of schistosomiasis mansoni in Kenya. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 15 (suppl. 1): 78-82, 1973.

REY, L. - *Schistosoma* e esquistossomose: epidemiologia e controle. In: *Parasitologia* (Ed. Guanabara Koogan S. A.), Rio de Janeiro, pp. 389-410, 1991.

REZENDE, G.L. - Survey on the clinical trial results achieved in Brazil comparing praziquantel and oxamniquine in the treatment of mansoní schistosomiasis. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 27:328-336, 1985.

RICHARDS, H.C. & FOSTER, R. - A new series of 2-aminomethyl-tetrahydroquinoline derivatives displaying schistosomicidal activity in rodents and primates. *Nature* (London), 222:581-582, 1969.

RICHARDS JR., F.; SULLIVAN, J.; RUIZ-TIBEN, E.; EBERHARD, M. & BISHOP, H. - Effect of praziquantel on the eggs of *Schistosoma mansoní* with a note on the implications for managing central nervous system schistosomiasis. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 83:465-472, 1989.

RODRIGUES COURA, J.; ARGENTO, C.A.; CONCEIÇÃO, M.J.; LEWIS, E.M.; SANTOS, M.L. & MAGALHÃES, P. - Field experiences with oral oxamniquine in the treatment of schistosomiasis mansoní. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 22 (suppl. 4) (1): 77-84, 1980.

SAIF, M.; GABER, A.; HASSANEIN, Y.S. & KHAMEIS, S. - Efficacy of oxamniquine in treatment of *S. mansoní* in a closed community in Egypt and the concomitant administration of both metrifonate and oxamniquine in

mixed infections. *J. Egypt. Med. Assoc.*, 61:427-481, 1978.

SANTOS, M.L. - Esquistossomose mansôni. Estudo da morbidade e interferência da terapêutica específica em área endêmica. Rio de Janeiro, 1978. [Tese de Mestrado - Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Rio de Janeiro].

SANTOS, N.R. - Esquistossomose mansôni autóctone no Vale do Médio Paraíba, Estado de São Paulo, Brasil. Contribuição para o estudo de zona endêmica. São Paulo, 1967. [Tese de Doutorado - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo].

SHAW, J.R. & BRAMMER, K.W. - The treatment of experimental schistosomiasis with a combination of oxamniquine and praziquantel. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 77:39-40, 1983.

SHAW, M.K. - *Schistosoma mansoni*: stage-dependent damage after in vivo treatment with praziquantel. *Parasitology* 100:65-72, 1990.

SHIKANAI-YASUDA, M.A.; CARVALHO, S.A.; YASUDA, P.H.; DEL NEGRO, G.D.; SHIROMA, M. & AMATO NETO, V. - Salmonellose associada à esquistossomose mansônica

hépató-esplênica. Ação do praziquantel. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 27:286-291, 1985.

SILVA, L.C.; SETTE Jr., H.; CHAMONE, D.A.F.; ALQUEZAR, A.S. & MONTEIRO, A.A. - Oxamniquine (UK-4271) for the treatment of mansonian schistosomiasis in a non endemic area. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 15 (suppl. 1): 58-62, 1973.

SILVA, L.C.S.; SETTE, H.J.; CHAMONE, D.A.F.; SÁEZ-ALQUEZAR, A.; PUNSKAS, J.A. & RAIA, S. - Further clinical trials with oxamniquine (UK 4271), a new anti-schistosomal agent. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 17:307-311, 1975.

SILVA, L.C.; SETTE Jr., H.; CHRISTO, C.; SETTE, P.C. & KAYE, B. - Serum levels and efficacy of oxamniquine in patients with schistosomiasis mansoni following administration of a therapeutic dose. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 22 (suppl. 4): 58-64, 1980.

SILVA, L.C.; ZEITUNE, J.M.R.; ROSA-EID, L.M.F.; LIMA, D.M.C.; ANTONELLI, R.H.; CHRISTO, C.H.; SÁEZ-ALQUEZAR, A. & CARBONI, A.C. - Treatment of patients with schistosomiasis mansoni: a double blind clinical trial comparing praziquantel with oxamniquine. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 28:174-180, 1986.

SILVA, L.J. - Sobre a antigüidade de alguns focos de esquistossomose do Estado de São Paulo. *Rev. Bras. Malariol. Doenças Trop.*, 35:73-78, 1983.

SILVA, P. - Contribuição para o estudo da schistosomíase na Bahia. *Brasil Médico*, 22:281-283, 1908.

SILVEIRA, A.C. - Controle da esquistossomose no Brasil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. 84 (suppl. I): 91-104, 1989

SILVEIRA, A.C. - O controle da esquistossomose no Brasil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 24(supl. II): 200, 1991.

SLEIGH, A.C., MOTT, K.E., HOFF, R., MAGUIRE, J.H. & FRANÇA SILVA, J.T. - Manson's schistosomiasis in Brazil 11-year evaluation of successful disease control with oxamniquine. *Lancet*, 8482:635-637, 1986.

SMITH, D.H., WARREN, K.S. & MAHMOUD, A.A.F. - Morbidity in schistosomiasis mansoni in relation to intensity of infection; study of a community in Kisumu, Kenya. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 28:220-229, 1979.

SUCEN - Situação da Esquistossomose no Estado de São Paulo. II. Encontro sobre Esquistossomose. São Paulo, Imprensa Oficial do Estado, 1982 [Relatório].

SUCEN - Relatório Interno de Avaliação e Planejamento, Avaliação do Programa de Esquistossomose - Serviço Regional 2 da Superintendência de Controle de Endemias, 1988. [Relatório Interno].

SUCEN - Relatório Interno de Avaliação e Planejamento, Avaliação do Programa de Esquistossomose - Serviço Regional 2 da Superintendência de Controle de Endemias, 1989. [Relatório Interno].

SUKWA, T.; BULSARA, M.K. & WURAPA, F.K. - The relationship between morbidity and intensity of *Schistosoma mansoni* infection in a rural Zambian community. *Int. J. Epidemiol.*, 15:248-251, 1986.

STOKVIS, H.; BAUER, A.G.C.; STUIVER, P.C.; MALCOLM, A.D. & OVERBOSCH, D. - Convulsions after oxamniquine. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 81:880, 1987.

TADDESE, K. & ZEIN, Z.A. - Comparison between the efficacy of oxamniquine and praziquantel in the treatment of *Schistosoma mansoni* infections on a sugar state in Ethiopia. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 82:175-180, 1988.

TAVARES-NETO, J.T. - A raça branca e a forma hepatosplênica da esquistossomose. *Rev. Saúde Públ. São*

Paulo. 21:342-347, 1987.

TEESDALE, C.H.; FAHRINGER, K. & CHITSULO, C. - Egg count variability and sensitivity of a thick-smear technique for the diagnosis of *Schistosoma mansoni*. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 79:369-373, 1985.

TELES, H.M.S. & VAZ, J.F. - Distribuição de *Biomphalaria glabrata* (Say, 1818) (Pulmonata, Planorbidae), no Estado de São Paulo, Brasil. *Rev. Saúde Publ. São Paulo*, 21:508-512, 1987.

TORRES, J.R. - Use of praziquantel in population at risk of neurocysticercosis. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 31:290, 1989.

TORRES, J.R.; NOYA, O.; NOYA, B.A. & MONDOLFI, A. - Seizures and praziquantel. A case report. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 30:433-436, 1988.

TRESOLDI, A.T.; COLLARES, E.F. & SILVA, P.E.M.R. - Hepatometria em crianças. *J. Pediatr.*, 66:13-17, 1990.

VAZ, J.F.; TELES, H.M.S.; LEITE, S.P.S.; CORREA, M.A.; FABBRO, A.L.D. & ROSA, W.S. - Levantamento planorbídico do Estado de São Paulo. *Rev. Saúde Publ. São Paulo*, 20:352-361, 1986.

VILELA, M.P.; GAMMAL, S.H.; COSTA, L.C.S. & CURTI JUNIOR, O. - Avaliação terapêutica do praziquantel na esquistossomose mansônica. *Folha Médica*, 91:423-426, 1985.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. The control of schistosomiasis. *WHO Tech. Rep. Series*. 728:, 1985.

YEANG, F.S.W.; MARSHAL, I. & HUGGINS, M. - Oxamniquine resistance in *Schistosoma mansoni*: fact or fiction? *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 81:337-339, 1987.

ZWINGENBERGER, K.; NOGUEIRA QUEIROZ, J.A.; POGGENSEE, U.; ALENCAR, J.E.; VALDEGUNAS, J.; ESMERALDA, F. & FELDEMEIER, H. - Efficacy of oxamniquine, praziquantel and a combination of both drugs in schistosomiasis mansoni in Brazil. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 29:305-311, 1987.

ANEXOS

Anexo 1

ESTUDO CLÍNICO E TERAPÊUTICO DA ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA NO VALE DO RIBEIRA - S.P

NOME:

NÚM:

IDADE:

SEXO:

RAÇA:

ZONA

PRÉ TRATAMENTO

ASSINTOMÁTICO ()
 DOR ABDOMINAL ()
 DOR ABD. INT. () DOR ABD. FREQ. ()
 DOR ABD. LOCAL () DOR ABD. CARACT. ()
 DIARRÉIA ()
 DIARRÉIA INT. () DIARRÉIA FREQ. ()
 MUCO ()
 MUCO INT. () MUCO FREQ. ()
 SANGUE ()
 SANGUE INT. () SANGUE FREQ. ()
 HEMATESE () MELENA ()
 ENTERORRAGIA () NÁUSEA ()
 VÔMITO () DISPNEIA ()
 OBSTIPAÇÃO () EMAGRECIMENTO ()

FÍGADO ()
 FÍG. LOBO D _ _ FÍG. LOBO E _ _
 FÍG. CONSIST. () FÍG. SUPERF. ()
 FÍG. BORDA () FÍG. SENS. ()
 BACO () BACO PERC. ()
 BACO TAM. _ _ BACO CONS. ()
 BACO SUPERF. () BACO SENS. ()

PÓS TRATAMENTO

ASSINTOMÁTICO ()
 DOR ABDOMINAL ()
 DOR ABD. INT. () DOR ABD. FREQ. ()
 DOR ABD. LOCAL () DOR ABD. CARACT. ()
 DIARRÉIA ()
 DIARRÉIA INT. () DIARRÉIA FREQ. ()
 MUCO ()
 MUCO INT. () MUCO FREQ. ()
 SANGUE ()
 SANGUE INT. () SANGUE FREQ. ()
 HEMATESE () MELENA ()
 ENTERORRAGIA () NÁUSEA ()
 VÔMITO () DISPNEIA ()
 OBSTIPAÇÃO () EMAGRECIMENTO ()

FÍGADO ()
 FÍG. LOBO D _ _ FÍG. LOBO E _ _
 FÍG. CONSIST. () FÍG. SUPERF. ()
 FÍG. BORDA () FÍG. SENS. ()
 BACO () BACO PERC. ()
 BACO TAM. _ _ BACO CONS. ()
 BACO SUPERF. () BACO SENS. ()

PESO: _ _ _

ALTURA: _ _ _ _

TRATAMENTO ANTERIOR () TRAT. ANT. - SUCEN () CLASSIF. EPIDEMIOLÓGICA ()

OXANNIQUINA () PRAZIQUANTEL () ASSOCIAÇÃO ()

INT. () H. INT. () H. ESPL. () INT. () H. INT. () H. ESPL. ()

LÂMINA DIAG. _ _ _ _	HELMINTOS ANTES _ _ _ _	HELMINTOS DEPOIS _ _ _ _
CONTROLE 1 _ _ _ _	CONTROLE 2 _ _ _ _	CONTROLE 3 _ _ _ _
CONTROLE 4 _ _ _ _	CONTROLE 5 _ _ _ _	CONTROLE 6 _ _ _ _

GOVERNO DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDECentro de
Informações de
Saúde

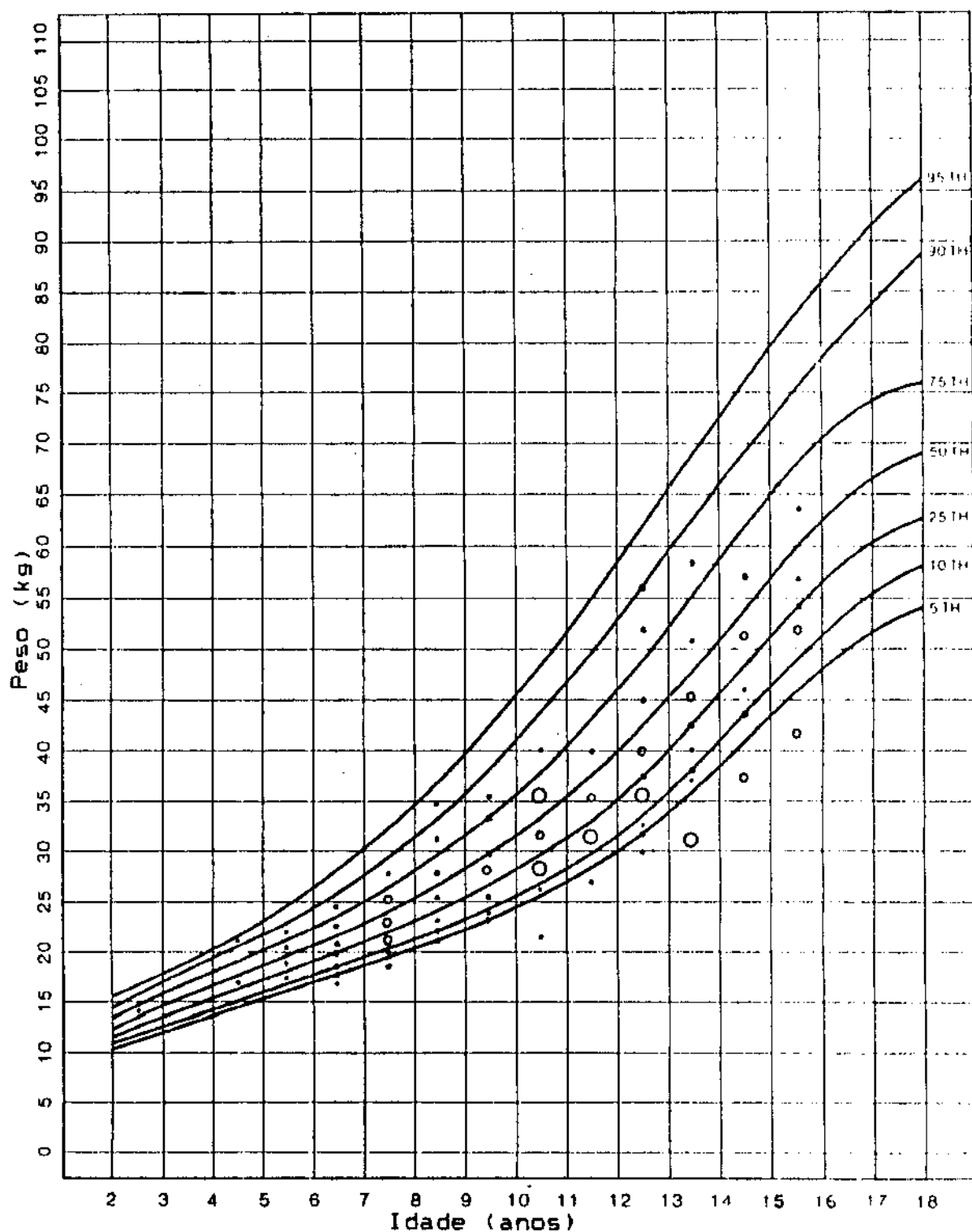
FICHA DE INVESTIGAÇÃO E TRATAMENTO

ISQUISTOSSOMOSE

N.º		Data da Notificação		/		/	
1. IDENTIFICAÇÃO							
CS							
Nome							
Idade		Sexo		Naturalidade		Ocupação	
2. RESIDÊNCIA ATUAL							
Endereço				Localidade			
Município		U.F.		Tipo de coleções hídricas		Tempo de moradia	
3. RESIDÊNCIAS ANTERIORES							
Endereço				Localidade			
Município		U.F.		Tipo de coleções hídricas		Tempo de moradia	
Endereço				Localidade			
Município		U.F.		Tipo de coleções hídricas		Tempo de moradia	
Endereço				Localidade			
Município		U.F.		Tipo de coleções hídricas		Tempo de moradia	
Endereço				Localidade			
Município		U.F.		Tipo de coleções hídricas		Tempo de moradia	
4. LOCAIS DE TRABALHO							
Endereço				Localidade			
Município		U.F.		Tipo de coleções hídricas		Tempo que frequenta	
Endereço				Localidade			
Município		U.F.		Tipo de coleções hídricas		Tempo que frequenta	
5. OUTROS LOCAIS FREQUENTADOS (Recreio, férias, etc.)							
Endereço				Localidade			
Município		U.F.		Tipo de coleções hídricas		Data	
Endereço				Localidade			
Município		U.F.		Tipo de coleções hídricas		Data	
Endereço				Localidade			
Município		U.F.		Tipo de coleções hídricas		Data	
6. COMUNICANTES FAMILIARES E ACOMPANHANTES AOS LOCAIS							
Nome	Idade	Sexo	Naturalidade	Data	Exame de fezes		
					Pos	Neg	
7. CLASSIFICAÇÃO PROVISÓRIA							
☐ Autoctone ☐ Importado ☐ Indeterminado							

[illegible]

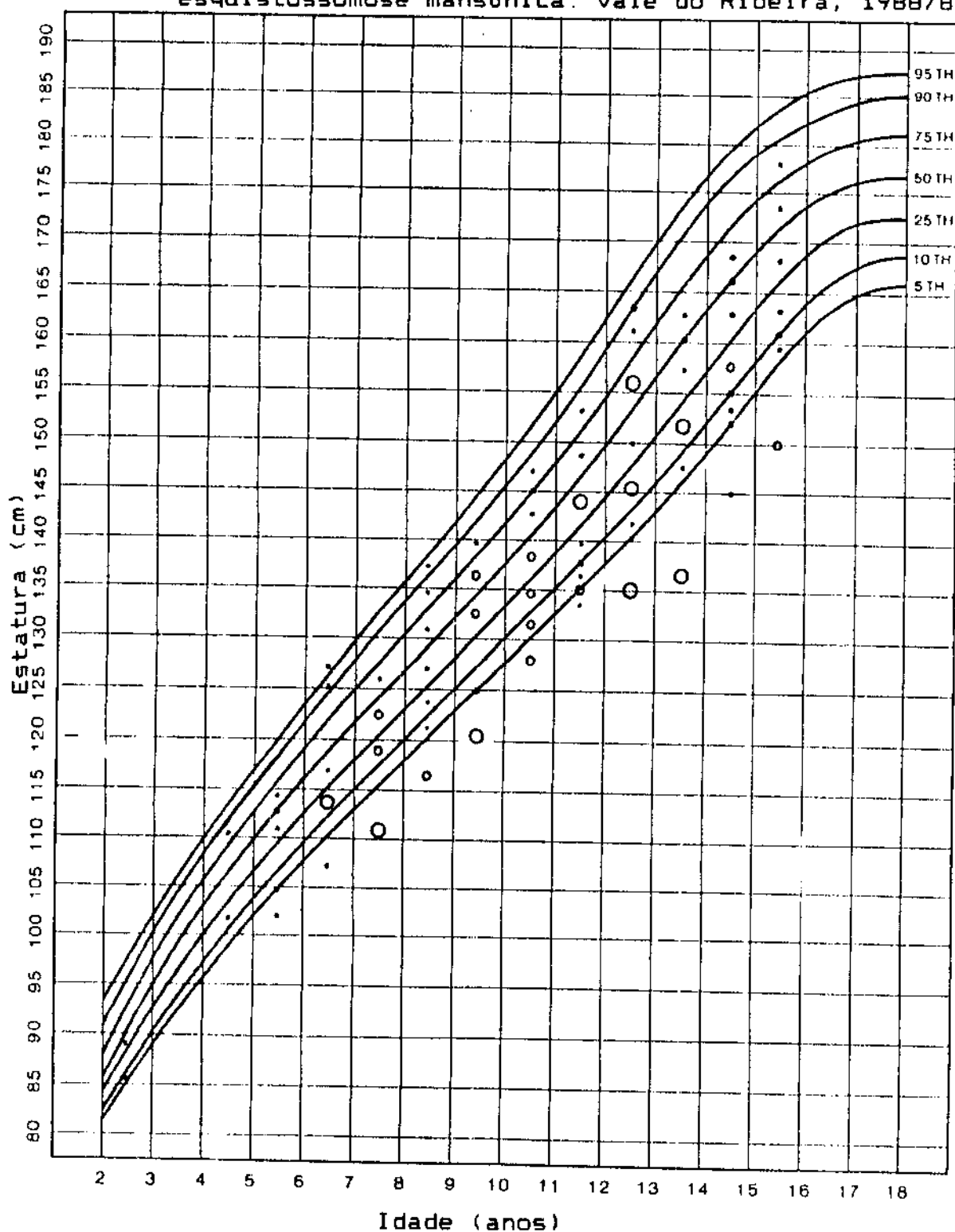
Anexo 3 - Percentis de peso por idade de 212 indivíduos do sexo masculino, de 2 a 15 anos de idade com esquistossomose mansônica. Vale do Ribeira, 1988/89



Legenda: • = 1 a 3 indivíduos; ◉ = 3 a 6 indivíduos;
 ○) = 7 indivíduos.

(Fonte: NCHS - Growth curves for children birth - 18 years).

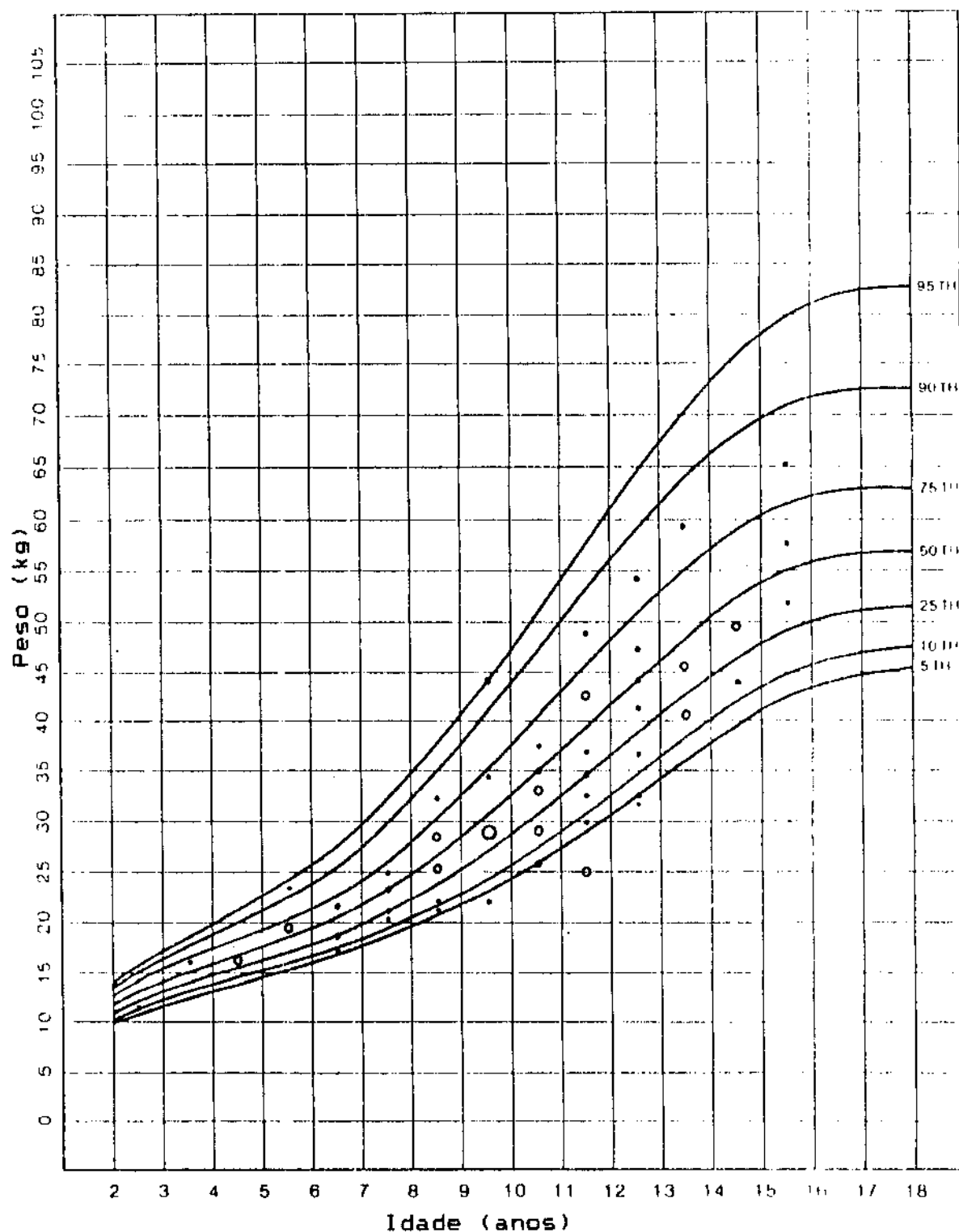
Anexo 4 - Percentis de estatura por idade de 212 indivíduos do sexo masculino, de 2 a 15 anos de idade com esquistossomose mansônica. Vale do Ribeira, 1988/89



Legenda: • = 1 a 3 indivíduos; ○ = 3 a 6 indivíduos;
 ○ = 7 indivíduos.

(Fonte: NCHS - Growth curves for children birth - 18 years).

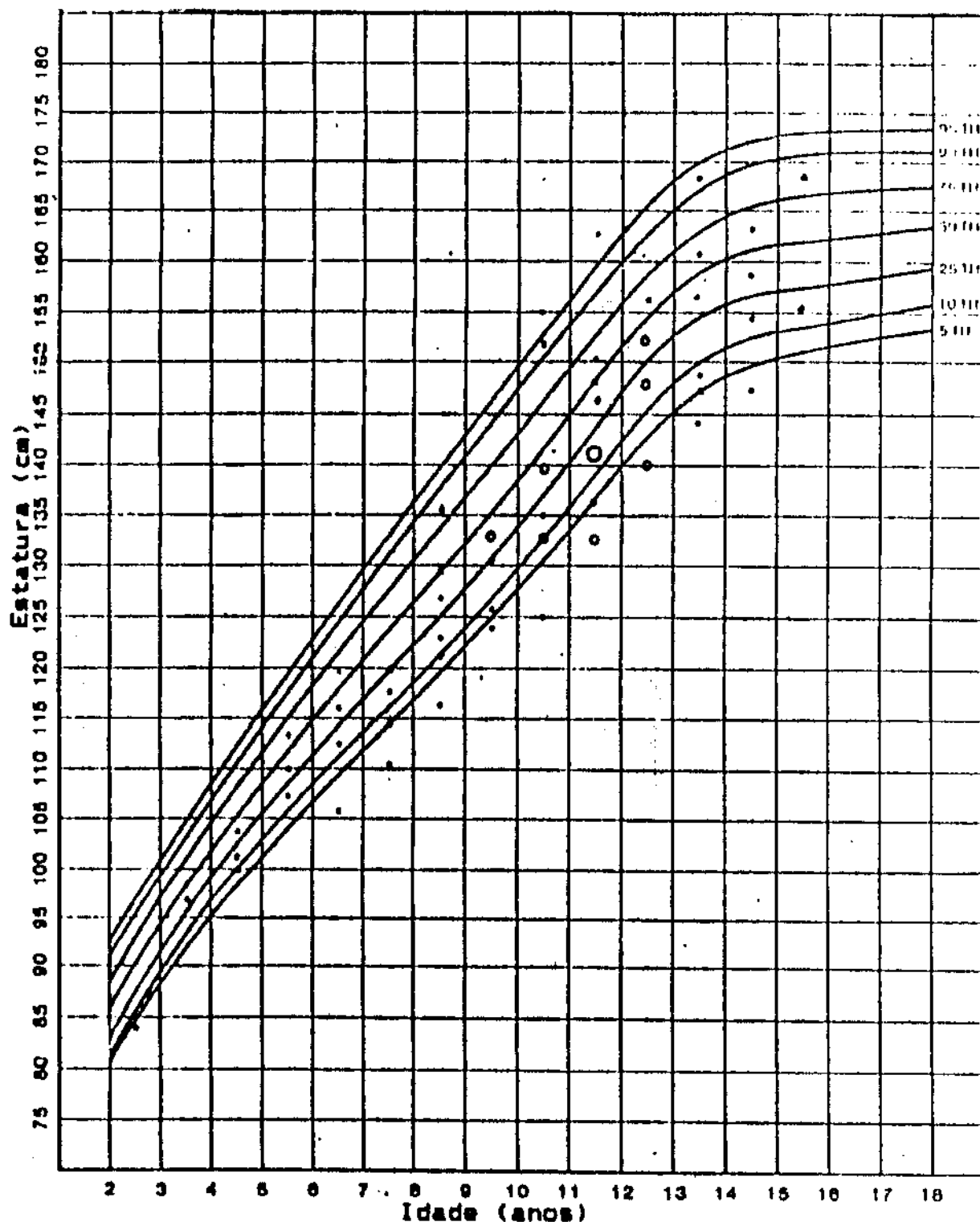
Anexo 5 - Percentis de peso por idade de 110 indivíduos do sexo feminino, de 2 a 15 anos de idade com esquistossomose mansônica. Vale do Ribeira, 1988/89



Legenda: • = 1 a 3 indivíduos; ◦ = 3 a 6 indivíduos;
 ○) = 7 indivíduos.

(Fonte: NCHS - Growth curves for children birth - 18 years).

Anexo 6 - Percentis de estatura por idade de 110 indivíduos do sexo feminino, de 2 a 15 anos de idade com esquistossomose mansônica. Vale do Ribeira, 1988/89



Legenda: • = 1 a 3 indivíduos, ◉ = 3 a 6 indivíduos,
 ◯) = 7 indivíduos.

(Fonte: NCHS - Growth curves for children birth - 18 years).