

## EXPERIÊNCIAS COM QUIMIOTERAPIA EM GRANDE ESCALA NO CONTROLE DA ESQUISTOSSOMOSE NO BRASIL

Naftale KATZ (1)

### RESUMO

Neste trabalho é feita uma revisão crítica dos resultados obtidos nos vários projetos de controle da esquistossomose realizados no Brasil, onde o tratamento clínico foi ou vem sendo utilizado, seja como medida isolada ou associada. São discutidos outros aspectos tais como a importância e indicação da quimioterapia como medida de controle da esquistossomose, conceitos de tratamento de populações, controle da transmissão e/ou da doença e esquistossomicidas existentes.

### INTRODUÇÃO

A esquistossomose pode ser considerada uma das mais importantes doenças parasitárias no Brasil, seja pelo elevado número de pessoas infectadas seja devido a sua morbidade. Por muitos anos, a esperança de se alcançar o controle da esquistossomose esteve baseada na descoberta de uma droga muito ativa e pouco tóxica, que pudesse ser aplicada em dose única. Nas duas últimas décadas observou-se significativo progresso na quimioterapia da esquistossomose mansônica. De fato, a oxamniquine foi administrada a mais de 2 milhões de pacientes no Brasil, sem sérios efeitos tóxicos. No entanto, o problema do controle continua sendo um grande desafio. Várias medidas e métodos vêm ou têm sido aplicados, mas com pouco sucesso. Ainda não se chegou a um consenso geral, a cerca do melhor método para o controle desta endemia. Em parte, talvez porque importantes fatores epidemiológicos relacionados com a esquistossomose ainda são controversos ou desconhecidos.

Este trabalho aborda a importância e indicações da quimioterapia como instrumento de controle da esquistossomose mansônica no Brasil, além de outros tais como, os conceitos de tratamento em massa, controle da doença ou

da infecção, e a disponibilidade dos esquistossomicidas. É apresentada uma revisão crítica dos resultados obtidos nos vários projetos desenvolvidos no Brasil, onde o tratamento foi ou está sendo empregado, como medida única ou conjunta, a fim de ser controlada a endemia esquistossomótica.

### DEFINIÇÃO DE TERMOS

**Tratamento em massa** é a administração da droga a cada um dos membros de uma comunidade, infectado ou não, quase que simultaneamente. Este conceito é semelhante à administração de droga em massa, como é feito para o controle da malária (DAVIS, 1972). Para executar este tipo de quimioterapia, é necessário ter uma droga não tóxica e de baixo custo. Conforme será discutido posteriormente, não existe nenhum agente esquistossomicida com estas características.

**Tratamento em grande escala** é a administração da droga em todos, ou pelo menos, na grande maioria dos membros infectados de uma comunidade. Isto significa que antes de se iniciar o tratamento, é necessário realizar diag-

(1) Centro de Pesquisas "René Rachou" — FIOCRUZ, Belo Horizonte. Apresentado na Reunião do Comitê de peritos em epidemiologia e controle da esquistossomose, da Organização Mundial da Saúde (6-10 de novembro 1978, Genebra). Parcialmente financiado pelo Conselho de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Brasil

nóstico parasitológico na comunidade a fim de selecionar os infectados. Outro fato envolvido nesta estratégia é, conseqüentemente, que tipo de diagnóstico deve ser feito. Na nossa opinião, deve ser exame parasitológico quantitativo de fezes. Os testes sorológicos apresentam um grande número de falsos positivos além de requererem materiais e técnicas especiais, nem sempre disponíveis nas áreas sub-desenvolvidas onde a esquistossomose incide. A biopsia retal, por outro lado, é cruenta, dispendiosa, mais trabalhosa e não tem apoio dos membros da comunidade.

**Tratamento seletivo** consiste na administração da droga em um grupo específico na comunidade, o qual pode ser representado por uma determinada faixa etária ou por aqueles com elevada contagem de ovos nos exames de fezes. Este tratamento seletivo, apesar de ter defensores, ainda não teve provado seu valor prático no controle da transmissão da esquistossomose. No entanto, para evitar o desenvolvimento das formas hepatoesplênicas o tratamento seletivo parece ter importância.

**Tratamento supressivo** consiste na administração periódica de doses subcurativas de um esquistossomicida, com o propósito de produzir uma interrupção temporária da oviposição ou uma redução no número de ovos. Esta metodologia apresenta algumas desvantagens tais como, possível persistência de queixas dos pacientes, seleção de cepas resistentes e custo elevado; além disso, ainda não se provou seu valor no campo. Este método foi útil no passado, quando somente existiam esquistossomicidas antimonialis que apresentam elevada toxicidade. Com as novas drogas agora utilizadas, deve-se tentar a cura dos pacientes.

Quais são os benefícios do tratamento para os pacientes que residem em áreas endêmicas? Para responder esta pergunta, primeiramente outra questão deverá ser discutida: qual a sintomatologia causada pela esquistossomose nas pessoas infectadas? Alguns estudos demonstraram a sintomatologia da infecção esquistossomótica é bastante semelhante aquela produzida por outros helmintos intestinais (BARBOSA, 1966, LEE, 1968, KATZ & ZICKER, 1975). Por outro lado, não há dúvida que a esquistossomose mansônica produz sinais e sintomas que, frequentemente desaparecem após tratamento específico. Encontrou-se também, uma correlação direta entre hepatomegalia e

hepato-esplenomegalia com a prevalência e intensidade da infecção (CHEEVER, 1968; LEHMAN & col., 1976; KATZ & ROCHA, 1977). Em muitos pacientes, após o tratamento existe uma diminuição da hepatomegalia e/ou da hepato-esplenomegalia, (KLOETZEL, 1967; BINA, 1977) porém algumas vezes, esta ocorre mesmo espontaneamente (KATZ & BRENER, 1966).

A reinfeção de pacientes tratados em áreas endêmicas é a regra. No entanto, foi demonstrado inicialmente por KLOETZEL (1962, 1967), que quando esta ocorre, os pacientes apresentam um número menor de ovos de *S. mansoni* nas fezes, quando comparados aos do pré-tratamento.

Observação semelhante foi feita por KATZ & col. (1978b) em duas áreas com elevada endemicidade, onde ainda foi visto que a reinfeção foi cerca de três a cinco vezes mais freqüente em crianças do que em adultos. Considerando que o ovo de *S. mansoni* é o principal fator patogênico e que há uma correlação direta entre a mediana do número de ovos por grama de fezes na comunidade e a freqüência da hepato-esplenomegalia, a quimioterapia, mesmo quando se espera que ocorra a reinfeção, por ser uma medida útil para o controle da doença (KLOETZEL, 1967; BINA, 1977). Este fato nos leva a um outro ponto importante, qual seja que tipo de controle deve ser almejado.

## CONCEITOS DE CONTROLE DA ESQUISTOSSOMOSE

Dois conceitos são frequentemente mencionados. O primeiro, **controle da transmissão**, que significa uma redução na infecção humana e na do caramujo, a nível que evite a transmissão. Lamentavelmente, não se sabe quais são os dados quantitativos (número relativo de pacientes e caramujos, número de ovos expelidos, freqüência de contatos com água etc.), que possibilitarão o controle da doença numa área endêmica. Os vários modelos matemáticos já descritos para fins de controle são de importância teórica porem, até o momento, ainda não contribuíram para a solução do problema. Os aspectos epidemiológicos são tão diversificados, que em algumas áreas a prevalência humana permanece estável por mais de 20 anos, independentemente de se a prevalência inicial da esquistossomose era de 10% ou

50% (KATZ & col., 1978a). O controle da transmissão pode ser considerado também como meio para se evitar a difusão da esquistossomose. A migração de portadores infectados para áreas onde o hospedeiro intermediário está presente, mas não infectado, é a principal causa da disseminação desta parasitose.

Uma segunda abordagem é considerar o **controle da doença**, que significa redução da morbidade, especialmente evitando o aparecimento das formas hepatoesplênicas.

Para atingir este objetivo ou para evitar a difusão da endemia para áreas não afectadas, a quimioterapia parece ser a primeira opção. Após tratamentos com os esquistossomicidas conhecidos, a prevalência da doença diminui significativamente e o quadro clínico melhora com rapidez. Além disso, o perigo de pessoas infectadas introduzirem a doença em áreas não endêmicas é assim minimizado. Todavia, em áreas endêmicas, os bons resultados obtidos logo após o tratamento, não são mantidos com o passar do tempo.

Para a avaliação das medidas de controle um importante fator é o tempo. Um exemplo desta afirmativa é o Projeto Egito-49, no qual um acompanhamento de dois anos, mostrou resultados encorajadores; após sete anos, no entanto, a incidência e a prevalência na população humana revelou o mesmo padrão encontrado antes das medidas de controle serem introduzidas (GILLES & col., 1967). Outras informações, a respeito destes conceitos de controle e tratamento podem ser vistos no trabalho de DAVIS (1972).

### **ESQUISTOSSOMICIDAS DISPONÍVEIS PARA CAMPANHAS DE CONTROLE EM GRANDE ESCALA**

Para o uso em programas de controle da esquistossomose mansonii, duas drogas foram sugeridas: hycanthone e oxamniquine. Os problemas advindos com a aplicação destes esquistossomicidas têm sido discutidos em várias reuniões e revisões (WHO, 1972; ARCHER & YARINSKY, 1972; FRIEDHEIM, 1973; KATZ, 1977). As reações e complicações encontradas com estas drogas são resumidas a seguir.

Com hycanthone os quatro problemas principais são a toxicidade, mutagenicidade, teratogenicidade e carcinogenicidade. A hepatotoxicidade encontrada após o tratamento clínico com hycanthone, tem sido revelada pela

elevação dos níveis das transaminases plasmáticas, icterícia e ou morte devido a necrose aguda e maciça do fígado. Mutagenicidade foi demonstrada em vários modelos "in vivo" e "in vitro". Efeitos teratogênicos foram encontrados em camundongos e coelhos e finalmente, um aumento na frequência de tumores também foi observado em animais infectados experimentalmente com *S. mansonii* e tratados com hycanthone<sup>15,35</sup>.

Após a administração da oxamniquine não se relatou nenhum caso fatal. No entanto, alguns efeitos colaterais graves, apesar de raros, foram encontrados tais, como convulsões, excitações psíquicas e/ou alucinações. A oxamniquine parece ter menor atividade mutagênica que o hycanthone e estudos de carcinogênese e de teratogênese deram resultados negativos. Apesar de que, em experiências clínicas no Brasil, a oxamniquine produziu elevado índice de cura (mais alto em adultos que em crianças), em alguns países africanos, esta droga é aplicada em dose três vezes maiores com porcentagens de cura mais baixas.

Diferenças nas atividades terapêuticas de ambas as drogas foram encontradas em cepas provenientes de pacientes tratados, uma ou mais vezes, com uma ou ambas as drogas, e que não foram curados. Estudos experimentais em camundongos com estas cepas, isoladas dos casos humanos, mostram que algumas cepas apresentam resistência incomuns para aqueles esquistossomicidas<sup>15</sup>. Por outro lado, foi também demonstrado que o insucesso da cura pode ser atribuído a um metabolismo peculiar da droga em determinados pacientes. A seleção de cepas resistentes pode representar uma desvantagem quando são feitos repetidos tratamentos em grande escala. Também indica, que o desenvolvimento de novas drogas esquistossomicidas é ainda necessário.

Três novas drogas, amoscanate, um derivativo benzodiazepínico e o promissor praziquantel estão em fase de experimentação clínica, mas os resultados são ainda preliminares para que se possa tirar conclusões definitivas e por isto elas não serão discutidas neste trabalho.

### **PROJETOS DE CONTROLE DA ESQUISTOSSOMOSE NO BRASIL**

Dois trabalhos reviram recentemente este assunto (PAULINI & col., 1972; PRATA, 1976).

A maior parte do trabalho de PAULINI & col. é baseado em informações obtidas verbalmente de pessoas envolvidas nos projetos de controle, já que apenas poucos relatórios, especialmente os executados pelo Ministério da Saúde, haviam sido publicados até aquele ano mostrando os resultados completos. PRATA (1976) revisou "programas que têm sido executados, e que podem ser considerados como tratamentos em massa, atingindo grande número de pessoas infectadas pelo *Schistosoma* numa população bem definida". Isto significa, por exemplo, a inclusão dos trabalhos de MACIEL, ou dele próprio, quando estes Autores trataram alguns milhares de marinhaeiros com esquemas variados de diferentes drogas. Acreditamos, que estes estudos se enquadram melhor como experimentos clínicos para avaliação de drogas ou como atendimento clínico do que como medida de controle da esquistossomose. Para maiores detalhes, os leitores devem consultar tais trabalhos.

### ESTADO DO PARA

**Fordlândia** — Esta vila foi criada durante a 2.<sup>a</sup> Guerra Mundial com trabalhadores (migrantes nordestinos) para atender uma indústria americana de borracha. Nesta área, a *B. straminea* era o caramujo prevalente. De 1954 a 1956, 130 dentro 2.000 habitantes foram tratados com neo-antimosan. Em 1962, apenas 19 pacientes estavam ainda eliminando ovos de *S. mansoni*. Estes foram tratados novamente, e a transmissão na área foi completamente interrompida (FREITAS, 1972; PRATA, 1976).

### ESTADO DE PERNAMBUCO

**Catende** — O programa nesta cidade teve início em 1943, com dois anos de duração (JANSEN, 1946). A população era então de aproximadamente 6.000 habitantes. *Tropicorbis centimetralis* (*Biomphalaria straminea*) foi encontrado nas coleções hídricas e os exames de 2.631 exemplares revelaram uma porcentagem de infecção de 0,0% a 18,5% de acordo com o lugar onde os caramujos foram coletados.

Nos habitantes da área urbana, 6.559 exames de fezes foram realizados e mostraram 53,0% com ovos de *S. mansoni*.

Visando o controle da transmissão, quatro medidas foram tomadas: 1) aplicação de hi-

dróxido de cálcio como moluscocida. Foram feitas 27 aplicações, nas principais coleções d'água, com intervalos trimestrais. 2) Tratamento da população humana, com diferentes sais antimonialis. Um total de 1.990 pacientes foi tratado (a maioria deles com tártaro emético) e o controle parasitológico (três exames de fezes) revelou uma porcentagem de cura de 68,4%. No trabalho de JANSEN<sup>14</sup> não está indicado em qual período posterior ao tratamento os exames de fezes foram realizados. 3) Construção de latrinas públicas e tanques para lavagem de roupas e também de filtros de areia nos reservatórios de água da comunidade. 4) Construção de fossas nas casas urbanas e rurais e educação sanitária. Das 1.252 casas na zona urbana, 33,7% não possuíam latrinas. Após a implantação do programa, esta porcentagem diminuiu para 13,4%.

Após os dois anos, os resultados mostraram uma redução no porcentual de caramujos infectados em algumas coleções d'água, mas em outras 2,2% a 7,9% dos caramujos continuavam eliminando cercárias. A prevalência da esquistossomose caiu para 12% nos 800 habitantes examinados.

Em 1951, SETTE<sup>34</sup> fez novamente um acompanhamento da população de Catende. Durante o período de 1943 a 1947, 3.539 pessoas iniciaram o tratamento. Mas em 205 o tratamento não foi completado, ocorrendo um caso de morte. SETTE (1953) examinou clinicamente 796 pacientes tratados e 100 pacientes não tratados. Nestes dois grupos, a frequência de esplenomegalia foi de 1,7 e 9,0% respectivamente. O controle parasitológico mostrou que 427 pacientes (60%) continuavam negativos para a infecção esquistossomótica.

Comparando as lesões esquistossomóticas encontradas ao exame histológico realizado em fragmento de fígado obtido por viscerotomia, de 1937 a 1941 e de 1942 a 1951, a porcentagem foi respectivamente de 16,5% e 11,5%. Quando apenas foi considerada a "cirrose", a frequência era de 32,6% e 11,1%, respectivamente, indicando que uma redução significativa da hepato-esplenomegalia pode ser observada, posteriormente ao tratamento em grande escala.

**Gemeleira** — Cento e doze crianças infectadas com *S. mansoni* foram tratadas com Astiban (TWSb) numa dosagem total de 25 mg/kg intramuscularmente, durante seis dias alter-

nadamente. As contagens de ovos foram efetuadas antes do tratamento, 6 e 11 meses após a última injeção, e no 4.º ano, quando se findou o período de observação. Nesta época, o grupo original decrescera para 83 membros pois os outros haviam mudado para outras localidades. A prevalência da infecção nos tratados caiu para 43% e 55% após 4 e 6 meses respectivamente, chegando a 83% após 4 anos. No entanto, a mediana de ovos por grama, que era de 415 antes do tratamento, após 4 anos ainda era 135. Antes do tratamento, 23 crianças apresentaram esplenomegalia. No final da observação, o crescimento do baço desaparecera em 11, diminuíra em 10 e aumentara em 2. Nenhuma das 60 crianças que apresentavam a forma intestinal e/ou hepatintestinal no início do estudo, desenvolveu esplenomegalia (KLOETZEL, 1966).

Apesar de não ter havido grupo controle (pacientes com esquistossomose, sem tratamento) neste experimento, KLOETZEL<sup>24</sup> sugere o tratamento por quimioterapia para todas as crianças na faixa etária de 7 a 10 anos, que apresentem contagem de ovos superior a 500 ovos por grama, independentemente das chances de reinfeção.

Este é um bom exemplo do que se chama tratamento seletivo visando a redução da morbidade. Embora a transmissão não tenha sido interrompida, não se observou desenvolvimento de formas hepatesplênicas.

Resultados semelhantes foram obtidos por BINA (1977) em Caatinga do Moura, Bahia.

## ESTADO DA BAHIA

**Canabrava** — Nesta localidade, o hycanthone foi usado em quimioterapia de massa como único método de controle da esquistossomose (BINA & PRATA, 1974). Canabrava tinha, no início do estudo, 718 habitantes, com uma prevalência de esquistossomose de 46,3% (655 pessoas examinadas) com apenas 2 casos de esplenomegalia. O hycanthone foi aplicado com supervisão médica e quase ao mesmo tempo em 597 pessoas (83% da população total). Noventa e dois pacientes receberam uma segunda aplicação 14 meses depois, registrando-se um caso fatal após o tratamento. O controle parasitológico executado 3 anos após o primeiro tratamento revelou que 19% ainda eliminavam ovos de *S. mansoni*, sendo a maioria destas crianças.

BINA & PRATA (1974) afirmam que uma droga com o hycanthone usada em dose única e com 90% de cura abria novas esperanças, mas uma vez que a droga também produz casos fatais, eles não se sentiram incentivados a continuar o programa pela repetição do tratamento nos reinfectados.

**Caatinga do Moura** — Em 1969, BINA<sup>4</sup> realizou o tratamento seletivo com hycanthone em Caatinga do Moura. Duzentos e trinta jovens (5 a 17 anos de idade) com esquistossomose mansônica, vivendo em condições semelhantes de infecção e reinfeção, foram estudados. Metade dos pacientes recebeu terapia específica (hycanthone), enquanto a outra metade (grupo controle) não foi tratada. Os pacientes dos dois grupos foram pareados de acordo com a faixa etária, sexo, localização na área e contagens de ovos. Exames clínicos e de fezes quantitativos foram feitos antes e 2,5 e 6 anos após o tratamento. O percentual de cura foi de 44% com acompanhamento de seis meses. Após dois anos, praticamente todos os pacientes estavam novamente infectados. Não obstante, o percentual de pacientes com mais de 500 ovos por grama, 2 a 5 anos após a terapia, era ainda mais baixo que o do grupo de controle. Deve-se observar, contudo, que o tratamento específico foi suficiente para evitar o desenvolvimento da forma hepatesplênica e mesmo após o acompanhamento de seis anos o Autor não observou agravamento das formas clínicas nos pacientes tratados enquanto que no grupo controle foram detectados 35 casos que evoluíram para esta forma (BINA, 1977).

Este experimento bem conduzido é altamente sugestivo de que é possível controlar a morbidade (forma hepatesplênica), quando se administra tratamento específico as crianças e mesmo quando ocorre reinfeção, pelo menos por um prazo de seis anos.

**Várzea Nova** — O tratamento em grande escala nesta comunidade rural, feito por BINA & PRATA (1970), envolveu 213 pacientes esquistossômicos. As mulheres grávidas e dois pacientes com outras enfermidades concomitantes foram as únicas contra-indicações para o tratamento. Hycanthone (2,5 mg/kg, i.m.) foi aplicado em apenas 2 dias sucessivos. A tolerância à droga foi boa. Exames parasitológicos de fezes feitos de 1 a 6 meses, ou 14 meses após o tratamento, revelaram somente 4 a 1 pacientes, respectivamente, eliminando ovos de

**S. mansoni.** A prevalência inicial em cerca de 3.000 habitantes foi de 10% e provavelmente a maioria dos pacientes esquistossômicos contraiu a doença em outras áreas.

O período de acompanhamento foi pequeno para conclusão final, mas pode-se esperar que quando a transmissão está ausente ou é baixa, os benefícios após a quimioterapia permanecerão durante muitos anos.

### ESTADO DE MINAS GERAIS

**Araxá** — A primeira tentativa de controle da esquistossomose neste estado foi realizada em Araxá. Esta cidade é a única área endêmica em toda a extensa região do Triângulo Mineiro. Todas as pessoas que apresentavam ovos de *S. mansoni* nas fezes foram tratadas com neo-antimosan. Um ano mais tarde, RODRIGUES DA SILVA (1958) demonstrou que 85% dos pacientes tratados ainda apresentavam ovos e concluiu que, provavelmente isso sucedeu em virtude de falha da droga.

**Baldim** — Em 1968, KATZ & col.<sup>13</sup> deram início a um estudo nesta cidade, onde tentaram controlar a esquistossomose pelo uso de moluscocidas durante breve período, e quimioterapia em grande escala com hycanthone.

Cerca de 1.800 habitantes foram examinados, encontrando-se prevalência de aproximadamente 50%. Um levantamento malacológico inicial foi executado em julho de 1968 abrangendo cinco córregos (5.000 metros lineares), que atravessam a cidade e revelaram a presença de *B. glabrata* e *B. straminea*. Somente os da primeira espécie foram encontrados eliminando cercárias de *S. mansoni*. A coleta de caramujos foi repetida a intervalos mensais durante 3 anos em toda a extensão do córrego que atravessa o centro da cidade e onde o índice de infecção de caramujo era o mais elevado (15%). Aplicou-se niclosamida em todos os córregos em maio, julho e outubro de 1969. No período de maio a dezembro de 1969 encontraram-se pouquíssimos caramujos não infectados. Em julho de 1969, 760 pacientes foram tratados com dose única de hycanthone (2,5 mg/kg i.m.). A tolerância foi boa sem qualquer efeito tóxico importante. Apenas 16 mulheres grávidas e 22 pacientes com outras enfermidades concomitantes foram consideradas contra-indicações para o tratamento. Seis meses após, 95% dos pacientes tratados foram considera-

dos curados. Em abril de 1970, pacientes não-curados e alguns pacientes novos foram tratados. Um ano após, cerca de 95% dos pacientes tratados permaneciam sem ovos nas fezes. Apesar disso, nesta mesma época, o percentual de caramujos infectados era o mesmo que antes do tratamento da população humana. Dois anos de acompanhamento demonstraram que 40% das crianças tratadas e 9% dos adultos novamente estavam eliminando ovos de *S. mansoni* nas fezes. Três anos depois mais de 50% de toda a população apresentava-se novamente infectada.

**Calciolândia** — Esta área tem características urbanas, com casas (todas pertencentes a uma fábrica de laticínios) dotadas de água corrente e banheiro higiênicos, que não obstante, descarregam seus detritos diretamente nos córregos que passam nesta localidade. A prevalência da infecção foi de 31% (619 pessoas examinadas), sendo a média e a mediana de ovos de *S. mansoni* por grama de fezes de 445 e 219 e o percentual de forma hepatoesplênica de 0,9%.

Aplicou-se quimioterapia em grande escala em 219 pacientes (hycanthone, 2,5 mg/kg i.m.). Durante o período de observação de dois anos, aplicou-se moluscocida sempre que o levantamento mensal acusava a presença de caramujos. Embora o percentual de cura tenha sido maior que 90%, o acompanhamento realizado 2 anos depois do tratamento, revelou que 3,9% dos adultos e 39,7% das crianças estavam novamente infectados (KATZ & col., 1978b).

É interessante observar que pelo menos em cinco áreas endêmicas no Brasil, a reinfeção em crianças foi relatada como sendo de 3 a 5 vezes mais frequentes do que em adultos (BINA & PRATA, 1974; KATZ & col., 1978b). As possíveis explicações para esta diferença nos grupos etários foram amplamente discutidas em trabalho anterior (KATZ & col., 1978b).

**Tuparecê** — Esta área apresenta condições sócio-econômicas e sanitárias precárias, além de inúmeros focos de infecção esquistossômica com o qual a população mantém contactos permanentes. A prevalência entre os 744 habitantes locais era de 62,9%, com média aritmética e mediana de ovos de *S. mansoni* de 701 e 288 respectivamente e com 5,7% de casos hepatoesplênicos. Foram tratados 187 pacientes

com hycanthone (2,5 mg/kg, i.m.). O percentual de cura foi de 95,7% para adultos e 79% para crianças, avaliado através de três exames de fezes executados 6 meses após o tratamento. O acompanhamento realizado após 2 anos do tratamento em 151 pacientes considerados curados, revelou reinfeção de 11,4% em adultos e 30,9% em crianças.

Deve-se observar que, semelhantemente ao observado em Calciolândia, houve uma redução significativa (2 a 4 vezes) na média aritmética ou na mediana da quantidade de ovos em pacientes reinfectados, comparativamente aos níveis de pré-tratamento (KATZ & col., 1978b).

**Belo Horizonte** — Na Capital do Estado de Minas Gerais, terceira cidade do País em população (aproximadamente 1,5 milhões em 1975), apenas 44% das casas têm água canalizada e 45% têm rede de esgotos.

Em 1976, 313 pacientes que haviam sido tratados com hycanthone (2,5 mg/kg, i.m.), 3 a 6 anos antes, foram re-examinados. Destes, 100 pacientes estavam novamente eliminando ovos nas fezes, sendo a taxa de reinfeção mais alta em crianças (53%), do que em adultos (19%) (LIMA COSTA & col., 1979).

Embora esse estudo não se enquadre na quimioterapia em grande escala para controle, é importante para mostrar como é difícil evitar a reinfeção, não apenas em pequenas áreas endêmicas pobres, mas também em cidades maiores e mais desenvolvidas como Belo Horizonte.

É preciso lembrar que as condições sócio-econômicas e sanitárias das áreas circundantes das principais cidades em países sub-desenvolvidos não são melhores e às vezes até piores das que se encontram em pequenas cidades ou áreas rurais no país. Este fato pode explicar a semelhança dos índices de reinfeção encontrados em Baldim, Tuparecê ou Belo Horizonte. Mostra também, a quase impossibilidade de se resolver o problema-esquistossomose, quando encarado isoladamente, sem levar em conta a melhoria do padrão de vida das populações nas áreas endêmicas.

**Peri-Peri** — O programa de controle nesta área consistiu no tratamento anual de pacientes portadores de esquistossomose com oxamniquine e nas repetidas aplicações de moluscocidas nas coleções hídricas. Quando o proje-

to teve início (1974) a comunidade tinha 650 habitantes com um índice de prevalência de 43,8%, média aritmética do número de ovos de *S. mansoni* por grama de 592 e mediana de 208.

Após o primeiro tratamento com oxamniquine, com doses em torno de 15mg/kg para adultos e 20 mg/kg para crianças, o controle parasitológico revelou 82% e 65% da cura, respectivamente (KATZ & col., 1977). No ano seguinte, a prevalência na população era de 24,7%, após o segundo tratamento de 21% e 14% após o terceiro tratamento. É interessante observar que no último controle parasitológico a mediana do número de ovos de *S. mansoni* por grama era de 48 ou aproximadamente 25% da encontrada no começo do projeto.

O percentual de cura após cada um dos três tratamentos foi semelhante; contudo, alguns pacientes continuaram eliminando ovos de *S. mansoni*, mesmo depois dos três tratamentos, embora em quantidades pequenas. A tolerância a droga foi muito boa, mas um paciente apresentou convulsão e perda de consciência que durou alguns minutos. A aplicação de moluscocida foi feita a intervalos de 2 a 3 meses durante todo o período de observação, mas caramujos infectados foram ainda encontrados ocasionalmente (KATZ & col., 1979). Saliente-se que no grupo etário de 0-4 anos, cuja prevalência inicial encontrava-se em torno de 13%, no último exame de fezes não revelou nenhum caso positivo, mostrando que após o início do projeto nenhuma criança neste grupo etário adquiriu a infecção.

**Bacia do Rio Doce** — Duas comunidades (São Geraldo e Itanhomi) foram selecionadas por COURA & col.<sup>9</sup>, em 1976, para tratamento com oxamniquine. Em São Geraldo o tratamento de massa foi executado em 310 pessoas, e em Itanhomi, apenas 25% da população (194 pacientes esquistossômicos) foram tratados. Efeitos colaterais foram tonteiras (em 13,6% dos pacientes tratados) e em menos de 2,5%, náusea, cefaléia, vômito e dores abdominais. Um paciente apresentou agressividade e um outro distúrbios de percepção. O acompanhamento parasitológico inicial demonstrou que aproximadamente 87% dos pacientes tratados se tornaram negativos. Uma avaliação recente está sendo levada a efeito, mas os resultados ainda não estão disponíveis.

## ESTADO DE SÃO PAULO

Um programa de controle de esquistossomose, iniciado há mais de duas décadas, vem sendo realizado pela Secretaria Estadual de Saúde, sem qualquer ligação com o Ministério da Saúde.

São Paulo, com cerca de 20 milhões de habitantes, é o estado economicamente mais desenvolvido no país. Anualmente, milhares de migrantes, sobretudo do Nordeste e de Minas Gerais, ai vão em busca de melhores condições econômico-sociais.

Esta migração interna teve início há algumas décadas e coincidentemente também houve um aumento dos casos humanos autóctones de esquistossomose. Segundo PIZA & CAMPOS (1974), dos quais foram extraídos a maioria dos dados abaixo citados, esta migração produz "uma potencial crise epidemiológica explosiva".

Encontrou-se *B. glabrata* e/ou *B. tenagophila*, hospedeiros intermediários de *S. mansoni*, em 247 (43,3%) Municípios do Estado de São Paulo. Com base nos achados de mais de 7.000 casos autóctones, 291 focos diferentes foram descritos. O uso de moluscocidas e "medidas convencionais de controle" resultaram na erradicação de 27 destes focos. Nos remanescentes, medidas de controle estão ainda sendo aplicadas.

A política sanitária para controle de esquistossomose neste Estado, segundo PIZA & CAMPOS (1974) é a seguinte:

- 1.º) "localizado um foco (todo local onde se encontrem espécies transmissoras eliminando cercárias de *S. mansoni*) através de uma enquête epidemiológica entre pessoas enfermas este é classificado como autóctone ou devido ao levantamento malacológico. Como primeira medida aplica-se um moluscocida para fazer cessar sua atividade o mais depressa possível.
- 2.º) Enquanto não for possível atingir completa eliminação dos caramujos, por meio de medidas sanitárias, repetir a aplicação de moluscocidas.
- 3.º) Censo coprológico na área onde o foco foi descoberto para detectar outros portadores.
- 4.º) Tratamento desses portadores.
- 5.º) Elaboração e execução de planos de educação sanitária, sobretudo nas escolas.
- 6.º) Elaboração de programa de execução de medidas adequadas de saneamento para as zonas urbanas

- e rurais (objetivo a curto, médio e longo prazo). Prioridade será dada aos municípios onde forem observados casos de esquistossomose.
- 7.º) A influência da Secretaria de Agricultura em áreas rurais, sobretudo onde os campos são irrigados, ajudará a combater a doença.
- 8.º) Tratamento de pacientes encontrados nas áreas.
- 9.º) Supervisão epidemiológica nas estações hidroelétricas que estão sendo transformadas em locais de atração turística.
- 10.º) No setor migratório, diagnóstico e tratamento de migrantes portadores de esquistossomose.
- 11.º) Intercâmbio de dados com instituições congêneres e/ou pesquisadores de outros centros de pesquisa. Novos estudos relacionados com o acima citado e outras pesquisas (por exemplo, controle biológico, importância de pequenos roedores etc.)".

No programa de controle de São Paulo, "o tratamento de pacientes tem um objetivo duplo: a) interromper a patogênese da enfermidade e restaurar a saúde do indivíduo e; b) reduzir o número de portadores e/ou quantidade de ovos de *S. mansoni* sendo descarregado como fontes de novos focos de transmissão".

Durante três anos, até fevereiro de 1974, cerca de 40.000 pessoas haviam sido tratadas com hycanthone. Atualmente, mais de 100.000 pessoas já receberam tratamento. Para chegar a este número de pessoas tratadas a droga foi distribuída as clínicas de saúde pública e serviços hospitalares e no interior para as unidades sanitárias pertencentes à Secretaria de Saúde e outros órgãos colaboradores. Outros dados de PIZA & CAMPOS (1974) mostram que de janeiro de 1973 a janeiro de 1974, 8.777 migrantes tinham sido examinados e cerca de 90% tratados, com 1.406 (16%) eliminando ovos de *S. mansoni* e que também de 1967 a 1970, cerca de 113.000 migrantes entraram no Estado de São Paulo.

Estas 30.000 pessoas que chegam em São Paulo anualmente incluem somente aqueles que passaram pelo escritório de migração, procurando emprego ou orientação profissional. Uma vez que a quantidade real de migrantes é muitas vezes maior que este número, e apenas uma pequena parte vem sendo examinada e tratada, pode-se perguntar se a quimioterapia tem qualquer chance de controlar a transmissão da esquistossomose nestas condições. Só da região nordestina, mais de um milhão de



migrantes (com cerca de 25% de prevalência de esquistossomose) já estão vivendo em São Paulo. Uma vez que para se tratar 100.000 pessoas foram necessários mais de 8 anos, pode-se novamente perguntar se este programa poderá realmente controlar a esquistossomose.

Apesar disso, se a entusiasmada equipe que está executando o programa puder fazer inicialmente auto-crítica e posteriormente convencer as autoridades locais de que é necessário um maior número de instituições, de especialistas e recursos financeiros para a campanha de controle da esquistossomose de São Paulo, os dados e experiência já obtidos serão úteis para o futuro programa.

Até o momento em São Paulo, a campanha de controle existe, mas não existe o controle da esquistossomose.

#### **PROGRAMA ESPECIAL DE CONTROLE DE ESQUISTOSSOMOSE (PECE)**

Em 1975, o Ministério da Saúde projetou e planejou o PECE que recebeu a aprovação do Presidente da República e de seis Ministros de Estado (Conselho de Desenvolvimento Social — C.D.S.). Para este projeto, com 4 anos de duração, foi alocado um montante global de Cr\$ 2.550.000,00 (dois bilhões, quinhentos e cinquenta milhões de cruzeiros — 1 US\$ = Cr\$ 10,60). Depois de aproximadamente um ano, este programa foi modificado, e em lugar de atingir o país todo, o projeto foi limitado a 7 estados do nordeste: Maranhão, Rio Grande do Norte, Ceará, Pernambuco, Paraíba, Sergipe e Alagoas. Em agosto de 1977 durante a VI Conferência Nacional de Saúde os resultados foram atualizados e um relatório especial foi publicado (Painel Programa Especial de Controle de Esquistossomose, 1977). Nossos comentários e informações são baseados nesta publicação e no primeiro programa aprovado pelo C.D.S. (PECE, 1976).

A estratégia do PECE, de acordo com ALMEIDA MACHADO (1977) é: 1.º eliminação de 90% dos miracídeos com uso de quimioterapia (oxamniquine); 2.º redução da densidade de caramujos por períodos limitados, a menos de 1% da densidade preexistente; 3.º coordenação destas duas atividades no tempo e espaço, aproveitando-se o período de redução espontânea da densidade de planorbídeos; 4.º saneamento básico: melhorias sanitárias em cada

habitação rural: privada, chuveiro e tanque de lavar roupas; 6.º abastecimento de água potável e construção de conjuntos público de chafariz — privada-chuveiro e lavanderia coletiva; 6.º educação sanitária.

O objetivo do programa era coordenar essas medidas para obter uma cobertura próxima dos 100%, para se conseguir a redução dos níveis de incidências e prevalência.

Em cada comunidade oxamniquine será aplicada em dose única dentro de 10 dias desde que, a densidade de caramujos, após aplicação do moluscocida, seja menor que 1% do nível anterior. A população a ser tratada será todos os escolares (7 a 14 anos) quando o levantamento coprológico feito neste grupo etário revelar prevalência inferior a 20%; tratamento em massa (toda a população infectada ou não) quando a prevalência for maior que 20%. Quando a prevalência for 4% ou menos, nenhum tratamento será executado. A administração da droga será feita por guardas sanitários. Não deverão ser tratados os alcoólatras, usuários de psicotrópicos ou entorpecentes, pessoas portadoras de encefalopatias, hepatoesplenomegalia descompensada, epilepsia, caquexia e mulheres grávidas.

Depois desta fase de ataque, que durará 6 meses, a fase de vigilância terá início com as medidas seguintes: levantamentos malacológicos mensais, manutenção das construções sanitárias, levantamento coprológico dos escolares a cada 6 meses até que a prevalência seja de 4% ou menor, tratamento de novos casos ou repetição do tratamento nos pacientes não-curados ou reinfetados e manutenção de educação sanitária (ALMEIDA MACHADO, 1977).

Este programa tem sido muito criticado por pesquisadores brasileiros que têm experiência na área de controle da esquistossomose. Antes de mais nada, esses pesquisadores são de opinião que seria mais importante alocar mais recursos para melhoramento sanitário do que para tratamento. Na verdade, o PECE forneceu mais que o dobro do montante dos recursos para diagnóstico, tratamento e moluscocidas do que para saneamento. O projeto de saneamento prevê beneficiar 2,6 milhões de pessoas do Nordeste (menos de 10% da população total), enquanto o tratamento clínico será dado a 12 milhões (PECE, pág. 26).

De acordo com a experiência de pesquisadores brasileiros, bem como a experiência do projeto de Touros, pertencentes ao PECE, a quimioterapia não é o bastante para controlar a transmissão em áreas com média ou alta endemicidade. Desta forma, a prioridade para a quimioterapia não é adequada. Até o momento, mais de 1 milhão de pessoas foram tratadas, mas o porcentual de medidas de saneamento executado é menos de 20% do planejado. Outro ponto controvertido é que cerca de 3.500 pessoas (técnicos, inspetores, motoristas etc.) deverão ser contratados para o PECE, mas não está previsto nenhum epidemiologista, ecologista ou médico (PECE, (pág. 31). Uma vez que a quimioterapia será feita por guardas-sanitários, como serão detectadas as contra-indicações para o tratamento, acima indicadas? Ademais, se cada foco de esquistossomose necessita de medidas especiais como é que o problema vai ser resolvido com apenas os poucos especialistas envolvidos no Plano de Saúde do Ministério? Quem avaliará o programa: as mesmas pessoas que o executam?

Estas são algumas das perguntas levantadas por pesquisadores e que aparentemente não foram respondidas pelas autoridades envolvidas no PECE.

É interessante observar que neste projeto algumas áreas haviam sido selecionadas para estudos e avaliação mais detalhadas. Exemplos de tais áreas são Touros (RN), Guaira (Paraná) e Santo Antonio das Trempes (Pernambuco).

**Guaira** — Esta é uma área não endêmica, onde foram examinados 22.000 pessoas e encontrados 762 migrantes portadores de *S. mansoni*. O primeiro controle parasitológico após a administração de oxamniquine revelou 96% de cura. Um ano mais tarde, a grande maioria das pessoas tratadas havia migrado novamente para outras áreas o que tornou impossível um acompanhamento preciso (CAMARGO, 1977).

**Touros** — Esta comunidade tem 460 casas, com fornecimento de água em 50% delas e 9 fontes públicas e rede primitiva de esgoto que estava com 80% de sua capacidade entupida à época de início do estudo em 1975.

O rio Jiqui com 3 quilômetros de extensão nasce no lago do mesmo nome e deságua no mar. As águas do rio e do lago são usadas diariamente pela população para banhos, nação, pesca, lavagem de roupas e recreação.

Em 1976, encontrou-se *B. glabrata* infectada no rio e no lago. No rio, em 12 estações, coletou-se um total de 1.489 caramujos (1,2% de infecção), e nas 45 estações do lago o mesmo porcentual em 3.141 caramujos. Os habitantes eram 2.259 e, em 1.995 (88,3% da população) exames parasitológicos de fezes foram executados, revelando 53,4% de prevalência de *S. mansoni*. No período de 5 dias administrou-se oxamniquine a 2.111 habitantes. Cento e vinte pessoas não foram tratadas em virtude de estarem ausentes, por recusa ou por contra-indicação médica. O efeito colateral mais frequente foi tonteira (15,3%), seguido por cefaléia (5,3%), dores abdominais (5,2%), náusea (2,3%) e vômitos (2,1%). Estes resultados demonstram boa tolerância para droga, mesmo no tratamento em massa. O controle parasitológico executado 90 dias após o tratamento revelou apenas 3,2% das pessoas ainda eliminando ovos nas fezes, mas, após um ano, 18,9% encontradas positivas novamente. Levando-se em conta as faixas até 15 anos de idade, 50% desses pacientes tratados estavam infectados novamente (CAMARGO, 1977; MOTTA & col., 1977).

Os resultados encontrados em Touros apenas confirmam aqueles vários pesquisadores brasileiros anteriormente mencionados e mostram que, embora a prevalência diminua muito após a quimioterapia, esta medida isoladamente não é suficiente em áreas de alta endemicidade para controlar a transmissão.

**Santo Antônio das Trempes** — Esta pequena comunidade tem 571 habitantes e 143 casas. A prevalência encontrada foi de 50,4% e os 5.500 caramujos de *B. straminea* examinados, não estavam infectados. Esta vila de aproximadamente 2 hectares está situada a 9 quilômetros da estrada principal onde 3 ou 4 fazendas de cana de açúcar pertencentes a 3 ou 4 famílias ocupam toda a área de milhares de hectares. A principal ocupação da população é o trabalho agrícola. Durante a estação chuvosa a estrada de terra que liga o vilarejo a estrada principal fica impedida devido ao transbordamento do córrego.

Nesta comunidade foi construída um reservatório de água 104 tanques para lavar roupa, 168 latrinas e 168 chuveiros, abrangendo 100% das necessidades da comunidade. Quinhentos e quarenta e sete pessoas (das 571 residentes) foram tratadas com oxamniquine em 2 dias. A tolerância foi semelhante à en-

contrada em Touros. Aplicou-se também moluscocida. É interessante observar que um mês após o tratamento apenas 0,6% dos habitantes foram encontrados com ovos de *S. mansoni* mas, em 76 novos residentes, 18,4% estavam positivos.

Levantamento parasitológico e tratamento clínico serão repetidos a intervalos de 3 meses, até que todos os residentes fiquem livres da infecção (CAMARGO, 1977; MOTTA & col., 1977).

### OBSERVAÇÕES E CONCLUSÕES FINAIS

Com base nos resultados obtidos em inúmeros projetos já realizados no Brasil, as indicações de quimioterapia como instrumento de controle da esquistossomose são: a) pessoas infectadas que vivem fora de áreas endêmicas; b) pessoas infectadas que migram para áreas sem transmissão, mas onde existe a possibilidade de instalação de focos, devido a presença de caramujos susceptíveis; c) tratamento em grande escala em áreas endêmicas após realização do saneamento básico. Quando a prevalência for de 60% ou mais, toda a comunidade deve ser tratada. Não obstante, como uma tentativa de evitar formas graves em áreas de endemicidade média ou alta, o tratamento dos jovens (5 a 20 anos) pode ser tentado. Foram essas as conclusões de uma Comissão de Peritos que a convite do Conselho Nacional de Desenvolvimento de Tecnologia e Científico (CNPq) se reuniu em 1978, em Recife (Epidemiologia e Controle da Esquistossomose e o Nordeste Sêmi-Árido, 1978).

Saliente-se também que com base nas experiências de outros países, como Porto Rico, Japão, República Popular da China onde a prevalência, incidência e relevância da esquistossomose como problema de saúde pública decresceram significativamente, o principal fator de controle foi o desenvolvimento sócio-econômico. Por outro lado, só quando o controle de esquistossomose for incluído nos serviços gerais de saúde com integral participação, cooperação e responsabilidade das comunidades, é que os países sub-desenvolvidos terão uma chance de conseguir sucesso no controle da parasitose.

A presença da esquistossomose é indicador de condições sócio-econômicas precárias e este enfoque deve estar presente na mente de to-

dos os especialistas envolvidos no trabalho de controle desta epidemia. Esta doença parasitária é sobretudo uma consequência e não causa dessa situação. A quimioterapia deve ser um instrumento acessório, mas nunca a principal arma no combate e controle da esquistossomose em um país como o Brasil.

### S U M M A R Y

#### Experiences with large scale chemotherapy in the control of *S. mansoni* in Brasil

This paper presents a comprehensive review of the results obtained in the different projects conducted in Brasil where treatment has been or is being employed, as a single or an associated measure aiming to control *S. mansoni*. Other aspects were also discussed such as, the importance and indications of chemotherapy as a tool for the control of *S. mansoni*, concepts of mass treatment, infection or disease control and the schistosomicides available.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALMEIDA MACHADO, P. — O Modelo. Em "Painel programa especial de controle da esquistossomose", 1-19, 1977.
2. ARCHER, S. & YARINSKY, A. — Recent development in the chemotherapy of schistosomiasis. Em "Progress in Drug Research (E. Jucker, ed.), vol. 16: pp. 12-66. Basel and Stuttgart, Birkhäuser Verlag, 1972.
3. BARBOSA, F. S. — Mobidade da esquistossomose. *Rev. Brasil. Malariol. Doenças Trop.* (Vol. especial): 3-159, 1966.
4. BINA, J. C. — Influência da terapêutica específica na evolução da esquistossomose mansoni. [Tese]. Salvador, Universidade Federal da Bahia, 1977, 58 págs.
5. BINA, J. C. & PRATA, A. — Hycanthono no tratamento da esquistossomose em uma área com baixo índice de transmissão da doença. *Gaz. Med. Bahia* 70: 127-130, 1970.
6. BINA, J. C. & PRATA, A. — An attempt to control schistosomiasis mansoni in an endemic area by the use of hycanthono as chemotherapeutic agent. *Rev. Soc. Brasil. Med. Trop.* 8: 217-222, 1974.
7. CAMARGO, S. — Controle da densidade de planorbídeos. Em "Painel programa especial de controle da esquistossomose", 20-38, 1977.
8. CHEEVER, A. W. — A quantitative post-mortem study of schistosomiasis mansoni in man. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 17: 38-64, 1968.

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

9. COURA, J. R.; ARGENTO, C. A.; MAGALHÃES, P. & LEWIS, F. M. — Field trials with oral oxamniquine in a single dose treatment of schistosomiasis mansoni. *Apud Prata*, 1976.
10. DAVIS, A. — Mass chemotherapy: problems and prospects. Em "Proceedings of a symposium on the future of schistosomiasis control (Miller, M. J. ed.). U.S.A., Tulane University, 1972, págs. 40-46.
11. FREITAS, C. A. — Situação atual da esquistossomose no Brasil. *Rev. Brasil. Malariol. Doenças Trop.* 24: 3-63, 1972.
12. FRIEDHEIM, E. A. H. — Em "Chemotherapy of Helminthiasis (R. Cavier and F. Hawking, eds.). Vol. 1, pp. 12-144. Oxford, Pergamon, 1973.
13. GILLES, H. M.; ZAKI, A. A.-A.; SOUSSA, M. H.; SAMMAAN, S. A.; SOLIMAN, A. S.; HASSAN, A. & BARBOSA, F. — Results of a seven year snail control project on the endemicity of *Schistosoma haematobium* infection in Egypt. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 67: 45-65, 1973.
14. JANSEN, G. — Profilaxia experimental da esquistossomose de Manson. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 44: 549-578, 1946.
15. KATZ, N. — Chemotherapy of schistosomiasis mansoni. *Adv. Pharmacol. Chemother.* 14: 1-70, 1977.
16. KATZ, N. & BRENER, Z. — Evolução clínica de 112 casos de esquistossomose mansoni observados após 10 anos de permanência em focos endêmicos de Minas Gerais. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 8: 139-142, 1966.
17. KATZ, N. & ZICKER, F. — Correlation between symptomatology and intensity of *Schistosoma mansoni* infection in inhabitants from endemic areas in Minas Gerais State-Brazil. *Brasília Médica* 11: 55-59, 1975.
18. KATZ, N.; ANTUNES, C. M.; ANDRADE, R. M.; PELLEGRINO, J. & COELHO, P. M. Z. — An attempt to control schistosomiasis mansoni in an endemic area by combining clinical treatment and molluscicide application. *J. Parasitol.* 56: (Section II): 434, 1970.
19. KATZ, N.; MOTTA, E.; OLIVEIRA, V. B. & CARVALHO, E. F. — Prevalência da esquistossomose em escolares no Estado de Minas Gerais. Apresentado no XIV Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical e III Congresso da Sociedade Brasileira de Parasitologia, pp. 102, 1978a.
20. KATZ, N.; ROCHA, R. S. & PEREIRA, J. P. — Controle da Esquistossomose em Peri-Peri (MG) através de repetidos tratamentos clínicos e aplicações de moluscicida (em publicação).
21. KATZ, N.; ZICKER, F. & PEREIRA, J. P. — Field trials with oxamniquine in schistosomiasis mansoni endemic area. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 26: 234-237, 1977.
22. KATZ, N.; ZICKER, F.; ROCHA, R. S. & OLIVEIRA, V. B. — Re-infection of patients in schistosomiasis mansoni endemic areas after specific treatment. I. Influence of age and worm burden. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 20: 273-314, 1978b.
23. KLOETZEL, K. — Aspectos epidemiológicos da esquistossomose mansônica em uma população de Pernambuco. [Tese]. São Paulo, pp. 119, 1962.
24. KLOETZEL, K. — A rationale for the treatment of schistosomiasis mansoni, even when reinfection is expected. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 61: 609-610, 1967.
25. LEES, R. E. M. — Symptoms and clinical and laboratory findings in 123 cases of schistosomiasis mansoni in St. Lucia. *J. Trop. Med. Hyg.* 71: 40-43, 1968.
26. LEHMAN JR., J. S.; MOTT, K. E.; MORROW JR., R. H.; MUNIZ, T. M. & BYER, M. H. — The intensity and effect of infection with *Schistosoma mansoni* in a rural community in Northeast Brazil. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 25: 285-294, 1976.
27. LIMA-COSTA, F.; KATZ, N. & DIAS, J. C. P. — Re-infecção de pacientes em áreas endêmicas de esquistossomose mansoni após tratamento específico. III. Observações em Belo Horizonte. (Em preparação), 1979.
28. MOTTA, E. G. F.; TRIGUEIROS, K. H. & LEIBOVITCH, G. H. C. — Avaliação dos resultados do tratamento coletivo-julho, 1977. Em "Painel programa especial de controle da esquistossomose", 98-148, 1977.
29. PAULINI, E.; FREITAS, C. A. & AGUIRRE, G. H. — Control of schistosomiasis in Brazil. Em "Proceedings of a symposium on the future of schistosomiasis control. (M. J. Miller, ed.). New Orleans, Tulane University, pp. 104-110, 1972.
30. PECE — Programa Especial de Controle da Esquistossomose no Brasil. Publicação do Conselho de Desenvolvimento Social, Brasília, 1976, 41 pp.
31. PIZA, J. T. & CAMPOS, S. O. — Program of control and prevention of schistosomiasis in São Paulo State. *Brasília Méd.* 11: 101-114, 1975.
32. PRATA, A. — Experience in Brazil with the use of available schistosomicides in mass treatment campaigns. *Rev. Soc. Brasil. Med. Trop.* 10: 354-360, 1976.
33. RODRIGUES DA SILVA, J. — Avaliação dos resultados da terapêutica específica da esquistossomose mansoni em uma campanha de Saúde Pública no Brasil. Em "Proceedings of the International Congress on Tropical Medicine and Malaria", 6th. Lisbon 2: 89-100, 1958.
34. SETTE, H. — O tratamento da esquistossomose mansoni à luz da patologia hepática (Estudo clínico). [Tese]. Recife, 1953, pp. 220.
35. WHO — Reports on schistosomicidal drugs. *Bull. PAHO* 6: 82-89, 1972.

Recebido para publicação em 19/6/1979.