

## TRATAMENTO COM PRAZIQUANTEL (\*) DE PORTADORES DE ESQUISTOSSOMOSE, EM ÁREA ENDÊMICA, COM PERSISTÊNCIA DE POSITIVIDADE APÓS SUCESSIVAS ADMINISTRAÇÕES DE OXAMNIQUINE

Solon de CAMARGO (1)

### RESUMO

Expõe-se o resultado do emprego de um novo agente esquistossomicida, praziquantel, administrado por via oral, em dose única de 60 mg/kg, a um grupo selecionado de portadores de esquistossomose mansônica, em área endêmica. O total de pacientes tratados consistiu em cinco cujos exames de fezes, realizados periodicamente de abril de 1978 a janeiro de 1980, evidenciaram, contínua ou intermitentemente, a presença de ovos de *S. mansoni*, apesar de sucessivos tratamentos<sup>9</sup> com oxamniquine. Esses casos constituem parte de um grupo residual com persistência de positividade, numa população de 571 habitantes do povoado de Santo Antônio das Trempes, Município de Palmares, Pernambuco, cuja prevalência da parasitose situava-se em 50,4% (288 casos). Essa localidade, caracterizadamente hiperendêmica, fora escolhida pela SUCAM para verificação do resultado da utilização conjugada de todos os meios disponíveis de controle dessa endemia (Programa PECE). Após o tratamento com praziquantel, todos os exames de fezes realizados pelo método de Kato-Katz e Hoffman, no período subsequente de dez meses, mostraram-se negativos, comprovando a eficácia da droga em casos refratários à terapêutica com oxamniquine. Os efeitos secundários limitaram-se a ligeira dor abdominal e tonturas em dois pacientes. O Autor conclui ser esse novo esquistossomicida uma alternativa válida no tratamento desta parasitose.

### INTRODUÇÃO

Santo Antônio das Trempes é um povoado no Município de Palmares, sul do Estado de Pernambuco, na Zona da Mata, situado a cerca de 20 Km da Sede Municipal e com via de acesso de 9 Km da estrada principal, por caminho carroçável, para transporte de cana. Fica encravada em um vale, no meio de canaviais, cujo cultivo constitui a principal ocupação de seus habitantes. A localidade foi escolhida, pela SUCAM, como área experimental, dentro do "Programa Especial de Controle da Esquistossomose" — PECE —, para verificar os resultados decorrentes da utilização, conjugada, de todos os meios disponíveis de controle da esquistossomose<sup>19</sup>.

Assim, foi feito o reconhecimento geográfico, o censo com levantamento sócio-econômico e exame coproscópico de todos os habitantes, pelo método Kato-Katz e a pesquisa da população planorbídea no riacho que circunda o povoado. Após terem sido providas todas as casas de fossas sépticas, chuveiros, tanques de lavar roupa e rede de abastecimento de água potável e eliminados todos os caramujos no riacho pela aplicação de moluscicida, foi, então, efetuado o tratamento de massa com o medicamento oxamniquine<sup>1,8,18</sup>. O levantamento da população, segundo a faixa etária e a positividade ao exame coproscópico, evidenciou os dados apresentados na Tabela I. Constata-se que a preva-

(\*) BILTRICIDE — Substância desenvolvida, conjuntamente, por E. MERCK, Darmstadt, e BAYER, Leverkusen, República Federal da Alemanha

(1) Ex-Diretor, Campanha contra a Esquistossomose — SUCAM — Ministério da Saúde

lência por grupos etários obedece à distribuição usual das áreas endêmicas, com maior concentração de positivos nos grupos até 19 anos (25,6%), sendo a máxima, de 10,5%, encontrada na faixa de 10 a 14 anos. Na população a pre-

valência total foi de 50,4%, caracterizando a localidade como hiperendêmica.

Por outro lado, a carga parasitária era baixa. Duzentas e quarenta e quatro pessoas ou

T A B E L A I

Distribuição da população de Santo Antônio das Trempes segundo a faixa etária e o levantamento coproscópico

Faixa etária (Anos)	População		Positividade para <i>S. mansoni</i>		
	N.º	%	N.º	% População	% Idade
Total	571	100,0	288	50,4	—
Abaixo de 1	18	3,1	1	0,2	5,5
De 1 a 4	62	10,9	10	1,7	16,1
De 5 a 9	101	17,7	42	7,3	41,6
De 10 a 14	95	16,5	60	10,5	63,1
De 15 a 19	51	8,9	33	5,8	64,7
De 20 a 24	32	5,6	19	3,3	59,4
De 25 a 29	36	6,3	21	3,7	58,3
De 30 a 34	35	6,1	24	4,2	68,6
De 35 a 39	34	5,9	21	3,7	61,8
De 40 a 44	26	4,5	17	3,0	65,4
De 45 a 49	13	2,3	8	1,4	61,4
De 50 a 54	12	2,1	6	1,0	50,0
De 55 a 59	19	3,3	8	1,4	42,1
De 60 a 64	10	1,7	6	1,0	60,0
Acima de 64	27	4,7	12	2,1	44,4

Fonte: SUCAM — M. S. (Programa Especial de Controle da Esquistossomose)

85% dos positivos tiveram menos de 250 ovos por grama de fezes, sendo a maior carga de 1152 ovos em 7 casos. As causas dessa reduzida potencialidade da parasitose, com número escasso ou praticamente ausência de formas graves, poderiam ser decorrentes da cepa do *Schistosoma* ou do inter-relacionamento do parasito com o hospedeiro intermediário, no caso o *Biomphalaria straminea*.

O riacho que circunda Santo Antônio das Trempes era, antes da implantação do PECE, bastante freqüentado pela população para diversos afazeres (lavagem de roupa e de utensílios domésticos, banhos pessoais e de animais), ocorrendo visível e intensa contaminação fecal de suas margens. O caramujo, *B. straminea*, embora não abundante, encontrava-se disseminado por toda a extensão do curso d'água, inclusive, na várzea úmida que, às vezes, é alagada.

Concluídos os levantamentos e estando toda a população residente devidamente cadastrada em fichas médicas padronizadas, foi instituído o tratamento que abrangeu o total de 547 habi-

tantes; 24 foram excluídos por ausência ou contra-indicações — gravidez, febre e caquexia —. A medicação empregada foi oxamniquine, sob a forma de cápsulas ou xarope, nas doses únicas de 15 e de 20 mg/kg para os pacientes com peso corporal, respectivamente, superior e inferior a 23 kg<sup>6</sup>.

Subseqüentemente ao primeiro tratamento foram efetuadas, de abril de 1977 a janeiro de 1980, 20 avaliações coproscópicas, a intervalos variados. Essa englobavam toda a população presente no momento, mas com um registro separado para o coorte inicial. Na Tabela II e Gráfico correspondente, apresentam-se os resultados no grupo inicial dessas avaliações, considerando-se as feitas com intervalos trimestrais. Também nesses casos constatou-se ser pequena a concentração de ovos nas fezes. Os positivos em cada avaliação foram retratados com oxamniquine, salvo quando ausentes ou quando surgiram contra-indicações, mas essas intercorrências não se verificavam repetidamente. Conquanto não se pudesse excluir totalmente uma nova exposição a um foco contaminante, tal reinfec-

ção teria de haver ocorrido fora da localidade, pois a SUCAM, com freqüência, efetuava levantamentos malacológicos, aplicando, preventivamente o moluscicida niclosamida de modo a se poder afastar positividade malacológica no povoado. Entretanto, um resíduo de 1,4% da população, representada por oito pacientes, continuava, em janeiro de 1980 (36 meses após a instituição do programa de controle), apresentando positividade, constante ou intermitentemente, apesar de terem sido tratados várias vezes sucessivas com oxamniquine (nove no total).

Na ausência de recursos laboratoriais para elucidar, no campo, a existência de uma cepa resistente de *Schistosoma* ou de um metabolismo anormal da droga, decidimos optar por uma metodologia experimental prática, com o intuito de procurar eliminar aquela descarga

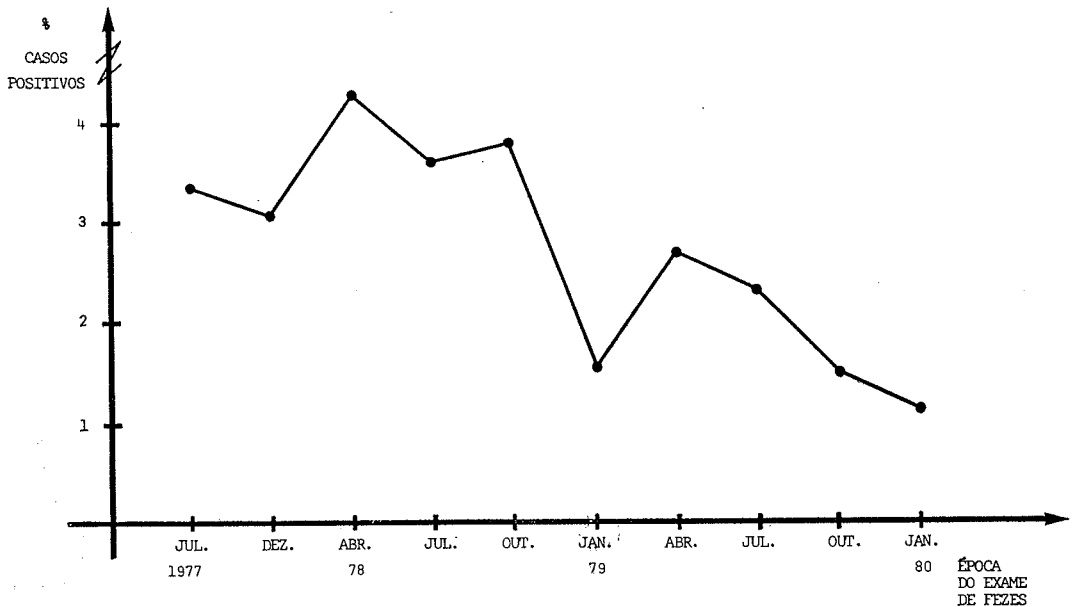
T A B E L A II

Positividade para *S. mansoni* nos exames de fezes realizados na coorte inicialmente tratada da população de Santo Antônio das Trempes

Época do exame	População examinada	Casos positivos	
		N.º	%
Fev. 1977	571	288	50,4
Jul. "	515	17	3,3
Dez. "	464	14	3,0
Abr. 1978	441	19	4,3
Jul. "	419	15	3,6
Out. "	415	16	3,8
Jan. 1979	404	6	1,5
Abr. "	403	11	2,7
Jul. "	396	9	2,3
Out. "	387	6	1,5
Jan. 1980	361	4	1,1

Fonte: Diretoria Regional da SUCAM — M. S., Pernambuco

INCIDÊNCIA DE POSITIVIDADE PARA *S. MANSONI* NAS AVALIAÇÕES COPROSCÓPICAS (MÉTODO KATO/KATZ) EFETUADAS NA COORTE INICIALMENTE TRATADA DA POPULAÇÃO DE SANTO ANTÔNIO DAS TREMPES, CUJA PREVALÊNCIA DA PARASITOSE, NO LEVANTAMENTO INICIAL, EM FEVEREIRO DE 1977, ERA DE 50,4%



FORNTE: DIRETORIA REGIONAL DA SUCAM — M. S., PERNAMBUCO

residual de ovos de *S. mansoni*, potencialmente capaz de perpetuar a infecção num ecossistema de transmissão. Assim, deixou-se de lado a repetição indiscriminada da mesma quimioterapia inicial, empregando-se um outro agente esquistossomicida, já suficientemente estudado

quanto à eficácia e segurança, que apresentava uma estrutura química e modo de ação diferentes da oxamniquine, a fim de se evitar a possibilidade de resistência cruzada, como se comprovou existir entre essa última substância e o hycanthone<sup>12,26,27</sup>.

## METODOLOGIA E CASUÍSTICA

Dentre os produtos esquistossomicidas já em fase adiantada de experimentação humana, encontra-se o praziquantel, um derivado pirazino-isoquinolínico, pertencente a um novo sistema heterocíclico, que foi sintetizado<sup>24</sup> por E. Merck, Darmstadt e cuja atividade anti-helmíntica<sup>2,11</sup> foi descoberta pela Bayer, Leverkusen.

Reverendo a bibliografia do produto<sup>4,5,9,13,17,21</sup>, que foi apresentado oficialmente no Brasil durante o XIV Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical<sup>10,29</sup>, realizado em fevereiro de 1978, em João Pessoa, constatamos que o mesmo fora submetido a extensiva investigação clínica, inclusive em nosso meio<sup>3,7,14,15,23,25</sup>, com casuística suficiente para confirmar sua eficácia e segurança, bem como a adaptabilidade ao uso no campo.

Dessa forma e considerando-se que experimentações em animais de laboratório mostraram que cepas de *Schistosoma mansoni* resistentes à oxamniquine eram 100% suscetíveis ao praziquantel<sup>20</sup>, afastando, portanto, a possibilidade de resistência cruzada entre as duas drogas, estava indicada a escolha desse novo esquistossomicida como alternativa ao retratamento com a oxamniquine, para um ensaio terapêutico de campo, no povoado de Santo Antônio das Trempes, em casos selecionados que não obtiveram cura parasitológica com esse medicamento.

Assim, foram mantidos contatos com os Diretores do DECEN e DIESQ, órgãos da SUCAM, Ministério da Saúde, bem como com o Diretor Regional dessa Superintendência em Pernambuco, que proporcionaram a indispensável cooperação para que pudéssemos concretizar este projeto. Na Diretoria Regional da SUCAM, naquele Estado, revisamos o cadastro médico da população da mencionada localidade, verificando os dados relativos aos exames coprocópicos, tanto dos integrantes da coorte inicial, como dos ingressados posteriormente que, quando encontrados positivos, eram retratados com oxamniquine. Dessa maneira, detectamos oito casos que, constante ou intermitentemente, eliminavam ovos de *S. mansoni* nas fezes, apesar dos repetidos tratamentos. Essas variações e intermitências da positividade dificilmente poderiam ser explicadas por reinfecções. Realmente, embora o abastecimento de água do povoado apre-

sente deficiências, levando a maioria de seus habitantes recorrer ao riacho, inclusive para banhar-se, não conseguimos encontrar caramujos e os resultados dos levantamentos malacológicos da SUCAM revelam negatividade. Conquanto a várzea seja coberta de vegetação que dificulta essa pesquisa fora do leito dos cursos d'água, julgamos ser improvável haver positividade com suficiente densidade para se constituir numa fonte de contaminação.

Em Santo Antônio das Trempes contamos com a valiosa colaboração do Dr. Laércio Pereira de Araújo, médico sanitário da SUCAM, bem como do pessoal de laboratório e de campo que, sob sua direção, trabalhava na área. Averiguamos que dos oito pacientes três estavam ausentes do local, concentrando-se o estudo piloto, por conseguinte, nos cinco restantes, sendo que três remanescentes da coorte inicial. As avaliações coprocópicas, revelando uma carga parasitária muito reduzida, na média 72 ovos por grama de fezes, estão demonstradas na Tabela III.

Ao exame clínico nenhum paciente apresentou alterações importantes, nem hepato ou esplenomegalia, fora sintomas atribuíveis a verminoses intestinais ou desnutrição. Uma única paciente, obesa, referiu queixas mais intensas, representadas por epigastria, náuseas, vômitos mucosos e biliosos, intolerância a certos alimentos, em especial gordurosos, obstipação e dores generalizadas.

De acordo com a experiência já acumulada em investigações clínicas conduzidas no País com esse produto, administramos o praziquantel, nesse grupo de pacientes, na dose única de 60 mg/kg. O medicamento é apresentado sob a forma de comprimidos, na dosagem de 600 mg, sulcados de modo a facilitar o fracionamento da dose para ajustá-la individualmente.

Os comprimidos foram dispensados, certificando-se de que haviam sido ingeridos. Acompanhamos, pessoalmente, todos os tratados durante as primeiras 24 horas e, nos dois dias subsequentes, o pessoal auxiliar manteve um seguimento direto dos pacientes, inquirindo-os sobre o surgimento de quaisquer reações secundárias.

## RESULTADOS

Com relação à medicação não ocorreu problema algum em sua ingestão. Apenas dois ca-

T A B E L A III

Resultados dos exames de fezes efetuados em um grupo residual da população de Santo Antônio das Trempes que se mantinha com positividade apesar do tratamento

Epoca dos exames	Pacientes — Número de Ovos/g de Fezes (Kato/Katz)				
	A.M.S. (40 Anos)	D.M.S (11 Anos)	A.F.S. (39 Anos)	P.J.G. (15 Anos)	C.C.S. (13 Anos)
1.º Trimestre, 1977	0	216	216		
3.º " "	0	0	0	0	
4.º " "	120	0		0	
1.º " , 1978	48	24	0	24	
2.º " "	0	0	24	0	
3.º " "	24	0	0	48	
4.º " "	48	0	0	72	144
1.º " , 1979	24	48	0	72	408
2.º " "	0	120	0	72	144
3.º " "	0	0	24	24	168
4.º " "	24	0	0	24	600
1.º " , 1980	240		24	0	120

Fonte: Diretoria Regional da SUCAM — M. S., Pernambuco

sos acusaram efeitos colaterais que consistiram, um deles, em dores abdominais ligeiras e tontura e, outro em somente tontura. Essas reações foram de baixa intensidade, não obstando ou prejudicando as atividades normais desses pacientes.

Quanto ao controle da eficácia antiparasitária, foram efetuadas avaliações pós-tratamento, mediante exames de fezes pelos métodos de Kato modificado por Katz e de Hoffman, a fim de assegurar maior acuidade ao exame. Todos os resultados obtidos no período de seis meses, posterior ao tratamento, de fevereiro a dezembro de 1980, mostraram-se negativos. Inclusive, um dos pacientes que se mudou para São Paulo, foi acompanhado pela Diretoria Regional da SUCAM naquele Estado, tendo seus controles parasitológicos realizados através da SUCEN. Três meses após a administração do medicamento, reexaminamos todos os que haviam sido tratados, observando melhora do estado geral, o que nos causou impressão favorável sobre o efeito da terapêutica.

De fevereiro a dezembro de 1980 foram feitos 4 exames de fezes (técnicas de Hoffman e Kato-Katz), com resultados negativos comprovando a eficácia do praziquantel nesse grupo piloto de casos selecionados por sua rebeldia ao tratamento com outra droga esquistossomocida.

Esses nossos resultados confirmam os relatos por outros investigadores em pacientes

igualmente não curados com o emprego de oxamniquine e hycanthone<sup>28</sup>.

#### COMENTARIOS

A esquistossomose tem-se revelado como uma das mais difíceis endemias para serem controladas<sup>16,22,30</sup>. Mesmo procurando atuar em todos os elos da cadeia de transmissão, como é o caso de Santo Antônio das Trempes, evidencia-se a impossibilidade, com os recursos atualmente disponíveis, de erradicar a parasitose.

Do ponto de vista de Saúde Pública, quando se depara com uma localidade que, em condições naturais, mostra uma incidência de positividade inferior a 4%, admite-se haver uma endemicidade latente com poucas condições de exacerbação. Tal situação parece ser factível alcançar-se com a utilização de todos os meios que possam interromper a transmissibilidade da doença. Uma dessas medidas constitui o tratamento de massa, mas os medicamentos existentes não garantem um índice de cura de 100%, como seria desejável. Em geral são constatados porcentuais que variam de 65% a 85% na dependência seja da faixa etária, seja da carga parasitária, seja de outros fatores ainda não inteiramente elucidados. De fato, aparentemente, as crianças e aqueles casos intensamente infestados são menos suscetíveis à medicação. Ademais, há, como já se comprovou em relação ao hycanthone e oxamniquine, cepas de *S. mansoni* resistentes à ação dessas drogas, o que implica na permanência de um resíduo de

positividade numa população tratada. Torna-se, por conseguinte, necessária a procura de alternativas terapêuticas, representadas por outros medicamentos que, utilizados isolada ou associadamente, possibilitem 100% de cura parasitológica.

Santo Antônio das Trempes, localidade escolhida como área experimental no "Programa Especial de Controle da Esquistossomose" do Ministério da Saúde, constitui um exemplo prático dessas assertivas. A prevalência inicial da parasitose de 50,4% reduziu-se para 3,3% na primeira avaliação pós-tratamento, efetuada em julho de 1977, quando se verificou que o número de casos positivos caiu de 288 para 17, correspondendo a um índice de cura de 94,1%.

No período de julho de 1977 a outubro de 1978, a prevalência da parasitose na coorte inicial manteve-se em torno de 3,6% (16/451), enquanto que de novembro de 1978 a janeiro de 1980, esse índice baixou para 1,8% (7/390). Assim, durante todo o curso desses 30 meses, apesar de um controle rígido e retratamentos repetidos, persistiu uma incidência média de 2,8% (12/431) de positividade. Na ocasião de nossa última revisão, em janeiro de 1980, a prevalência na população era de 1,4% (oito casos positivos), representando um resíduo rebelde a todas as tentativas de erradicação, incluindo sucessivas administrações de oxamniquine, perfazendo um total de nove tratamentos no prazo de 20 meses.

O emprego do praziquantel, negatizando todos os tratados desse grupo residual, demonstrou a utilidade de dispor-se de novas opções medicamentosas para utilização no controle dessa endemia. Seria, portanto, do maior interesse que um órgão como a SUCAM conduzisse um estudo no campo com essa nova droga, cujas eficácia, segurança e praticidade de aplicação já estão comprovadas, com o intuito de comparar os resultados a serem alcançados com os atingidos pela oxamniquine. Nesse sentido, seria necessário encontrar duas comunidades com condições similares para permitir uma avaliação comparativa, na qual os resultados pudessem esclarecer, de modo mais conclusivo, as reais vantagens do praziquantel para o tratamento de massa dentro de uma programação visando ao controle da esquistossomose.

## SUMMARY

**Treatment with praziquantel of patients having Schistosomiasis, at an endemic area, with persistent positive stool examinations, inspite of successive administrations of oxamniquine.**

It is reported the results on a new schistosomicidal drug — praziquantel — in the treatment of a few selected patients with mansoni schistosomiasis. This group consisted of five patients whose stool examinations, periodically performed from April 1978 till January 1980, have shown, continuously or intermittently, the presence of *S. mansoni* eggs inspite of successive administrations<sup>9</sup> of oxamniquine.

These cases represent part of a remnant group with persistent positivity amongst the 571 inhabitants of Santo Antonio das Trempes, a village at Palmares County, in the State of Pernambuco.

This village in which the prevalence of schistosomiasis reached 50.4%, characteristic of a hyperendemic zone, was chosen by the Brazilian health agency — SUCAM — as an experimental region for controlling this endemic disease. Such program comprises the coordinate utilization of all available means intended for the eradication of this parasitosis.

Following the treatment with praziquantel, a single oral dose of 60 mg/kg, all stool examinations performed according to Kato-Katz and Hoffman methods, during the subsequent period of 10 months were negative, confirming its efficacy in refractory cases to oxamniquine therapy.

The side effects were confined to slight abdominal pain and dizziness in two patients.

The Author concludes that this new anti-schistosome drug is a valid alternative for the treatment of this parasitosis.

## AGRADECIMENTOS

Desejamos expressar nossa gratidão aos que possibilitaram a realização deste trabalho. Aos Drs. Pedro Luiz Tauil e Francisco de Oliveira Ferro, Diretores, respectivamente, da DECEN e do DIESQ, órgãos da SUCAM — M.S., pela aquiescência em concretizar o presente estudo; ao Dr. José Juciê da Cruz, Diretor Regional da SUCAM, em Pernambuco, por colocar a nossa disposição todos os dados relativos à população de Santo Antônio das Trempes e pelo auxílio

prestado no transporte a essa localidade; ao Dr. Laércio Ferreira de Araújo que colaborou no exame clínico dos pacientes e ao grupo de laboratoristas e guardas de campo que, com dedicação, têm trabalhado naquela área, realizando as avaliações coproscópicas; ao Dr. Paulo de Almeida Machado pelas orientações e sugestões que nos ofereceu sobre a condução desse ensaio terapêutico.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. ANDRADE, A. & col. — Combate à esquistossomose. *Rev. Med. Bahia* 22: 118-119, 1976.
2. ANDREWS, P. — Praziquantel — A novel schistosomeicide. *Parasitology* 75: XVII-XVIII, 1977.
3. ARGENTO, C. A.; SANTOS, M. L. & COURA, R. J. — Experiência com praziquantel no tratamento da esquistossomose mansoni. XV Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Campinas, SP., 1979.
4. BARTSCH & col. — Absence of mutagenicity of praziquantel. A new effective, anti-schistosomal drug in bacteria, yeast, insects and mammalian cells. *Mutat. Res.* 58: 133-142, 1978.
5. BERTI, J.; MOLINA, B. & SCHMIDT, F. — Tratamiento de la esquistosomiasis mansoni: Estudio comparativo entre el praziquantel y el oxamniquine. *Trab. Med. (Venezuela)* 603: 1979.
6. COURA, J. R. & col. — Perspectivas de controle da esquistossomose mansoni pelo tratamento específico com oxamniquine em áreas endêmicas. XII Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Brasília, D.F., 1977.
7. COUTINHO, A. & col. — Treatment of hepatosplenic Schistosomiasis mansoni with praziquantel: preliminary report on tolerability and efficacy. Em publicação na "Drug Research".
8. COUTINHO, A. — Present status of treatment of Schistosomiasis. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 11: 363-376, 1969.
9. EDITORIAL — Praziquantel: A new hope for Schistosomiasis. *Lancet* 1 (8169): 635-636, 1980.
10. FROHBERG, H. — Praziquantel — Introduction and experimental data on toxicity and pharmacology. Simpósio "Progressos na terapêutica com praziquantel — um novo anti-helmintico oral de largo espectro". XIV Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, João Pessoa, PA., 1978.
11. GÖNNERT, R. & ANDREWS, P. — Praziquantel, a new broad-spectrum antischistosomal agent. *Z. Parasitenk.* 52: 129-150, 1977.
12. GUIMARAES, R. X. & col. — Resistência ao hycanthon e oxamniquine em doentes com esquistossomose forma clínica hepatointestinal. *Rev. Ass. Med. Brasil.* 25: 48-50, 1979.
13. KATZ, N.; ROCHA, R. S. & CHAVES, A. — Preliminary trials with praziquantel in human infections due to *Schistosoma mansoni*. *Bull. Wld. Hth. Org.* 57: 781-785, 1979.
14. KATZ, N.; ROCHA, R. S. & CHAVES, A. — Clinical trial with praziquantel in Schistosomiasis mansoni. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 23: 72-78, 1981.
15. KATZ, N. & col. — Ensaio clínico com oxamniquine e praziquantel na fase aguda da esquistossomose mansônica. XVI Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Natal, R.N., 1980.
16. KLOETZEL, K. — In PRATA, A. & ABOIM, E. — II Simpósio sobre Esquistossomose. Salvador, BA., 1970, p. 170-171.
17. LEOPOLD, G. & col. — Clinical pharmacology in normal volunteers of praziquantel, a new drug against schistosomes and cestodes (tolerance and pharmacokinetics). *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 14: 281-291, 1978.
18. MARTINS, A. Y. — Plano de tratamento em massa. In: Esquistossomose mansônica no Brasil. São Paulo, SP., 1953, p. 143-150.
19. PAINEL DO PROGRAMA ESPECIAL DE CONTROLE DA ESQUISTOSSOMOSE. VI Conferência Nacional de Saúde, Brasília, D.F., 1977.
20. PEDRO, R. J. & col. — Tratamento com praziquantel de pacientes esquistossomóticos com falha terapêutica ao hycanthon e oxamniquine. V Congresso Latino-Americano de Parasitologia, Buenos Aires, Argentina, 1979.
21. PELLEGRINO, J. & col. — Experimental chemotherapy of Schistosomiasis mansoni. XIII — Activity of Praziquantel on Mice, Hamsters and Cebus Monkeys. *Z. Parasitenk.* 52: 151-168, 1977.
22. PRATA, A. — In: PRATA, A. & ABOIM, E. — II Simpósio sobre Esquistossomose. Salvador, BA., 1970, p. 181.
23. PRATA, A. — Praziquantel no tratamento da esquistossomose mansônica. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 24: 95-103, 1982.
24. SEUBERT, J.; POHLKE, R. & LOEBICH, F. — Synthesis and properties of praziquantel, a novel broad spectrum anthelmintic with excellent activity against schistosoma and cestodes. *Experientia* 33: 1036, 1977.
25. SILVA, L. C. & col. — Praziquantel for the treatment of the hepatosplenic form of mansonian schistosomiasis. *Drug Res.* 31: 601-603, 1981.

---

CAMARGO, S. de — 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.

---

26. SOUZA DIAS, L. C. & col. — Linhagem humana de *Schistosoma mansoni* resistente a esquistossomicidas. *Rev. Saúde Púb. São Paulo* 12: 110, 1978.
27. SOUZA DIAS, L. C. & CARVALHO, L. Z. C. — Suscetibilidade a esquistossomicidas de linhagem humana de *Schistosoma mansoni*. V Congresso Latino-Americano de Parasitologia, Buenos Aires, Argentina, 1979.
28. SOUZA DIAS, L. C.; PEDRO, R. J. & DEBERALDINI, E. R. — Treatment of Schistosomiasis with hycanthone, oxamniquine and praziquantel. Joint Meeting of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene and Schweizerriche. Gesellschaft für Tropenmedizin und Parasitologie. Basileia, Suissa, 1980.
29. THOMAS, H. — Efficacy of praziquantel in experimental Schistosomiasis and other helminthic infections. Simpósio "Progressos na terapêutica com praziquantel — um novo anti-helmintico oral de largo espectro". XIV Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, João Pessoa, PB., 1978.
30. W.H.O. — Technical Report Series. (515), 1973 e (643), 1980.

Recebido para publicação em 16/11/1981.

Endereço do autor: CNPq — Av. W 3 Norte — Q. 507/B, CEP 70.740 — Brasília, D.F.

1981  
SD  
1981  
1981