

Recomendações dos membros do Programa de Pesquisa Translacional em Esquistossomose da Fundação Oswaldo Cruz (Fio-Schisto) para o controle e eliminação da esquistossomose humana no Brasil

Série Esquistossomose - 19

2022



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



PROGRAMA
DE PESQUISA
TRANSLACIONAL



Presidente
Nísia Trindade Lima

Vice-Presidência de Ambiente, Atenção e Promoção da Saúde
Hermano Castro

Vice-Presidência de Gestão e Desenvolvimento Institucional
Mário Santos Moreira

Vice-Presidência de Pesquisa e Coleções Biológicas
Rodrigo Correa de Oliveira

Vice-Presidência de Produção e Inovação em Saúde
Marco Aurelio Krieger

Chefia de Gabinete
Juliano de Carvalho Lima



Programa de Pesquisa Translacional Fiocruz

Vice-Presidência de Pesquisa e Coleções Biológicas
Rodrigo Correa de Oliveira

Consultor Científico
Wim Degrave

Coordenadora Executiva
Ana Paula Cavalcanti

Analista de Informação
Flavia Rianelli

Apoio Administrativo
Daiana Brum

Assessoria de Comunicação
Cristiane Boar e Emerson Rocha

Desenvolvimento de TI
Leandro Ribeiro



Coordenação Fio-Schisto/ 2018-2022

Coordenador Geral

Roberto Sena Rocha – IRR/FIOCRUZ

Vice Coordenador

Ricardo Riccio Oliveira – IGM/FIOCRUZ

Secretária

Rosiane A. da Silva Pereira – IRR/FIOCRUZ

Coordenadores Regionais

Tereza Cristina Favre – IOC/FIOCRUZ

Cristina Toscano Fonseca – IRR/FIOCRUZ

Mitermayer Galvão dos Reis – IGM/FIOCRUZ

Sheila Andrade de Oliveira – IAM/FIOCRUZ

Comitê Assessor

Carlos Eduardo Gault – ENSP

Constança Simões Barbosa – IAM

Isadora Cristina de Siqueira – IGM

Marcelo Pelajo Machado – IOC

Naftale Katz – IRR

Omar dos Santos Carvalho – IRR

Otávio Sarmento Pieri – IOC

Paulo Marcos Zech Coelho – IRR

Rodrigo Corrêa de Oliveira – IRR

Silvana Carvalho Thiengo – IOC

Comitê Assessor Externo

Ana Lúcia Domingues Coutinho – UFPE/Recife

Carlos Graeff Teixeira – PUC/Porto Alegre

Ronald Blanton – Case Western Reserve University, USA

Recomendações dos membros do Programa de Pesquisa Translacional em Esquistossomose da Fundação Oswaldo Cruz (Fio-Schisto) para o controle e eliminação da esquistossomose humana no Brasil

Série Esquistossomose - 19

2022

APRESENTAÇÃO

A esquistossomose é considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma das Doenças Tropicais Negligenciadas (NTD) com metas globais de eliminação na Agenda 2030 dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS). No Brasil, a esquistossomose mansoni é reconhecida como importante problema de saúde pública prevalente em populações em situação de vulnerabilidade que vivem sob condições ambientais e sanitárias inadequadas. Devido à complexidade da transmissão e à diversidade dos fatores condicionantes, o Ministério da Saúde (MS) recomenda estratégias integradas de intervenção com ênfase no diagnóstico precoce e tratamento oportuno, saneamento básico, educação em saúde e controle dos hospedeiros intermediários.

O presente documento, elaborado coletivamente pelos membros do Programa Translacional de Esquistossomose da Fundação Oswaldo Cruz (Fio-Schisto), com a participação de especialistas convidados, examina a viabilidade das recomendações da OMS para o Brasil a partir do documento base “WHO guideline on control and elimination of human schistosomiasis. Geneva: World Health Organization; 2022. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. ISBN 978-92-4-004160-8 (electronic version) / ISBN 978-92-4-004161-5 (print version)”, faz recomendações apropriadas às políticas de saúde pública e aplicáveis à realidade epidemiológica do país, e sugere pesquisas futuras para esclarecer as questões pertinentes.

Os membros do Fio-Schisto e os especialistas convidados foram divididos em três grupos sendo que o Grupo I analisou as recomendações 1, 2, 3 e 4 do Guia da OMS, o Grupo II a recomendação 5 e o Grupo III a recomendação 6. Os grupos foram compostos pelos seguintes membros e convidados:

Grupo I: Ricardo Riccio (Coordenador), Otávio Pieri (Relator), Sheilla Andrade, Arnaldo Maldonado, Leonardo Farias, José Roberto, Ana Lúcia Coutinho, Fernando Bezerra, Isadora Cristina de Siqueira, Tereza Favre, Ester Mota, Ellaine Gomes e Martin Enk.

Grupo II: Lângia Montresor (Coordenadora), Roberta Caldeira (Relatora), Omar Carvalho, Clélia Mello, Marina Mourão, Sandra Gava, Martin Enk, Ellaine Gomes, Lilian Beck, Tereza Favre, Cristiano Massara, Aline Mattos, Elizângela Feitosa, Mariana Lima, Marta Júlia Faro, Cristiane Lafetá, Suzete Gomes, Mônica Ammon, Constança Simões Barbosa, Ester Mota, Léo Heller e Patrícia Parreira.

Grupo III: Soraya Gaze (Coordenadora), Carlos Teixeira (Relator), Edward Oliveira, Cristina Toscano, Patrícia Parreira, Otávio Pieri, Martin Enk, Rosiane Pereira e Ellaine Gomes.

Após as discussões os coordenadores e relatores fizeram o documento, Ricardo Riccio fez a redação final e apresentou em uma reunião de todos os membros e convidados quando foi aprovado. Assim, as recomendações do presente documento representam o pensamento dos membros do Programa Translacional de Esquistossomose da Fiocruz.

Coordenação do Fio-Schisto
Setembro de 2022

RESUMO

Em fevereiro de 2022, a OMS lançou um conjunto de recomendações para ajudar os programas nacionais dos países endêmicos a alcançar o controle da morbidade e a eliminação da esquistossomose como problema de saúde pública, e avançar na interrupção da transmissão. (WHO guideline on control and elimination of human schistosomiasis. Geneva: World Health Organization; 2022. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. ISBN 978-92-4-004160-8 (electronic version) / ISBN 978-92-4-004161-5 (print version)). Para tal, a OMS prioriza a administração em massa de medicamento (MDA), embora também recomende medidas preventivas sustentáveis, como saneamento básico. Os membros do Fio-Schisto e os especialistas convidados entendem que a ênfase dada pela OMS à administração em massa do praziquantel e ao controle químico de moluscos não se aplica ao Brasil, considerando as particularidades socioeconômicas e epidemiológicas, as políticas de saúde pública e o histórico de combate à doença. As evidências disponíveis no Brasil indicam que o saneamento básico, isto é, acesso à água potável e esgotamento sanitário seguro de forma ampla e sustentável, deve ser a principal medida para atender às metas de eliminação da esquistossomose. Os órgãos envolvidos com o saneamento devem agir em conjunto com as equipes de Atenção Básica para planejamento, execução, monitoramento e avaliação das ações nos municípios considerados prioritários sob o ponto de vista epidemiológico. O controle dos moluscos deve priorizar a intervenção física e ecológica nos criadouros, de forma criteriosa. A estratégia de Informação, Educação integral em saúde e ambiente e Comunicação (IEC) deve ser associada ao saneamento e às demais ações de controle, com participação ativa da comunidade escolar, da população em geral e as equipes de saúde. Para identificação de portadores da infecção, o Fio-Schisto recomenda testes imunológicos e moleculares em duas etapas (triagem e confirmação), não só para aferir a interrupção da transmissão, mas também durante todo o período de intervenção. A administração do praziquantel deve ser feita sob supervisão médica no âmbito da Atenção Básica. A recomendação da OMS de tratamento em massa deve ser considerada apenas excepcionalmente, como estratégia inicial de ataque em localidades com alta endemicidade, sempre integrada às ações de saneamento, educação em saúde e controle de moluscos. Para auxiliar a tomada de decisões, bem como o monitoramento e a avaliação das ações estratégicas, há necessidade de um Sistema de Informação que permita registrar, consolidar e compartilhar os dados relevantes. O Fio-Schisto considera essencial realizar investimentos em pesquisas estratégicas para subsidiar o melhoramento das ações de controle da esquistossomose.

SUMMARY

In February 2022, the World Health Organization (WHO) launched a set of recommendations to help national programs in endemic countries achieve morbidity control and the elimination of schistosomiasis as a public health problem, and to advance on transmission interruption. The members of Fiocruz's Schistosomiasis Translational Program (Fio-Schisto) and invited specialists examined the feasibility of the WHO new guideline, made recommendations applicable to the public health policies and the epidemiological reality of Brazil, and suggested future research to clarify the relevant issues. Fio-Schisto understands that the emphasis given to the mass administration of praziquantel and to the chemical control of intermediate host snails does not apply to Brazil, given the socioeconomic and epidemiological particularities, public health policies and the history of combating the disease in the country. The evidence available in Brazil indicates that basic sanitation, that is, access to safe drinking water and proper sewage disposal in a broad and sustainable way, should be the key action to meet the goals of schistosomiasis elimination. The agencies involved with basic sanitation should act together with the Primary Care teams for planning, execution, monitoring and evaluation of actions in municipalities considered priority from the epidemiological point of view. Control of the host snails should prioritize judicious, ecological interventions in the breeding sites. The Information, Education and Communication (IEC) strategy should be associated with basic sanitation and other control actions, with active participation of the school community, the general population and health teams. To identify carriers of the infection, Fio-Schisto recommends immunological and molecular tests in two stages (screening and confirmation), not only to verify the interruption of transmission, but also throughout the intervention period. The administration of praziquantel should be done under medical supervision at the Primary Care level. The WHO recommendation of mass drug administration (MDA) should be considered only exceptionally, as an initial attack strategy in locations with high endemicity, always integrated with basic sanitation, IEC and snail control. To assist decision-making, as well as the monitoring and evaluation of strategic actions, there is a need for an Information System that allows recording, consolidating, and sharing relevant data. Fio-Schisto considers it essential to make investments in strategic research to support the improvement of schistosomiasis control actions. Efforts to eliminate schistosomiasis in Brazil will only succeed with a paradigm shift from the vertical, prescriptive framework to a community-centered approach involving strong intersectoral and interdisciplinary collaboration.

ANÁLISE DAS RECOMENDAÇÕES DA OMS PARA CONTROLE E ELIMINAÇÃO DA ESQUISTOSSOMOSE

1. ANÁLISE DAS RECOMENDAÇÕES 1, 2 e 3

Recommendation 1

In endemic communities with prevalence of *Schistosoma* spp. infection $\geq 10\%$, WHO recommends annual preventive chemotherapy with a single dose of praziquantel at $\geq 75\%$ treatment coverage in all age groups from 2 years old, including adults, pregnant women after the first trimester and lactating women, to control schistosomiasis morbidity and advance towards eliminating the disease as a public health problem.

Strong recommendation

Certainty of evidence: moderate

Recommendation 2

In endemic communities with prevalence of *Schistosoma* spp. infection $< 10\%$, WHO suggests one of two approaches based on programmatic objectives and resources: (i) where there has been a programme of regular preventive chemotherapy, to continue the intervention at the same or reduced frequency towards interruption of transmission; or (ii) where there has not been a programme of regular preventive chemotherapy, to use a clinical approach of test-and-treat, instead of preventive chemotherapy targeting a population.

Conditional recommendation

Certainty of evidence: very low

Recommendation 3

In endemic communities with prevalence of *Schistosoma* spp. infection $\geq 10\%$ that demonstrate lack of an appropriate response to annual preventive chemotherapy, despite adequate treatment coverage ($\geq 75\%$), WHO suggests consideration of biannual (twice yearly) instead of annual preventive chemotherapy.

Conditional recommendation

Certainty of evidence: very low

1.1 ANTECEDENTES

As três primeiras recomendações da OMS para o controle e eliminação da esquistossomose enfatizam a estratégia de administração em massa do praziquantel (MDA) em diferentes cenários epidemiológicos, usando o teste de Kato-Katz para estimar os indicadores de infecção. O Fio-Schisto entende que as recomendações da OMS relativas à administração em massa do praziquantel não se aplicam ao atual contexto eco epidemiológico das doenças no Brasil.

Estudos conduzidos no Brasil mostram que o tratamento periódico das comunidades endêmicas sem condições adequadas de abastecimento de água e saneamento tem efeito transitório. Exemplos da ineficácia do tratamento periódico em áreas endêmicas onde não há mudanças sanitárias e ambientais importantes, são algumas localidades de Ipojuca/PE (Porto de Galinhas) e Conde-BA, que mantêm a endemidade da doença após sucessivos tratamentos em massa ao longo de duas décadas¹⁻⁵. Quando, em 2009, o Conselho Diretor da OPAS reiterou a recomendação da OMS de implantar um esquema anual de MDA nas crianças em idade escolar das áreas endêmicas das Américas, o Ministério da Saúde (MS) argumentou

que aquela recomendação não tinha respaldo em evidências aplicáveis ao Brasil nem em políticas públicas e princípios do Sistema Único de Saúde (SUS). Para o MS e os especialistas brasileiros, o foco das ações de controle deveria ser no fortalecimento da capacidade de diagnóstico e tratamento dos portadores da infecção no nível de atenção primária à saúde e na melhoria do saneamento ambiental⁶. O atual Guia de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde⁷ enfatiza as medidas de abastecimento de água potável, coleta e disposição sanitária dos resíduos líquidos e sólidos, uso e ocupação adequada do solo, drenagem, controle de vetores e de reservatórios não humanos. Essas medidas visam atingir níveis de salubridade para proteger e melhorar as condições de vida das populações sob risco de esquistossomose e outras doenças infecciosas perpetuadoras da pobreza. Desde 2014, o MS só recomenda MDA nas comunidades com positividade pelo Kato-Katz $\geq 25\%$, que são uma pequena minoria, sempre conjugada com as medidas genuinamente preventivas referidas acima⁸.

No Brasil, houve uma única iniciativa de implementação de MDA em comunidades endêmicas com positividade $\geq 10\%$ pelo Kato-Katz, abrangendo 119 localidades em 40 municípios considerados prioritários pela Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco para o quadriênio 2011-2014⁹. Nesse primeiro quadriênio, 197 (2,2%) dos 8.932 exames Kato-Katz realizados como linha de base deram resultado positivo; após uma rodada de MDA, 107 (2,7%) entre 3,963 exames deram positivo e, após duas rodadas de MDA, 94 (1,9%) entre 4.969 examinados deram positivo¹⁰. Não houve implementação de medidas preventivas como saneamento ambiental e abastecimento de água potável, o que deixou as comunidades-alvo sob risco continuado de reinfecção¹¹. A Figura 1 mostra exemplos de localidades submetidas a MDA nesse período, destacando coleções de água com condições favoráveis à transmissão utilizadas rotineiramente pela população. Para o quadriênio seguinte (2015-2018), 56 localidades em 29 municípios permaneciam com positividade pelo Kato-Katz $\geq 10\%$ ¹², sendo incluídas para novas rodadas de MDA, também sem medidas preventivas conjugadas. Ao longo desse segundo quadriênio foram priorizados 26 municípios, onde 39.400 residentes foram alvo de MDA, isto é, sem diagnóstico individual prévio, e 5.431 residentes foram tratados mediante diagnóstico positivo pelo Kato-Katz¹³. A avaliação realizada no período detectou 4.914 (2,5%) positivos entre 198.071 examinados⁹. Para o terceiro quadriênio (2019-2022), o número de municípios prioritários foi reduzido para 21; porém, reconheceu-se a dificuldade de adesão ao tratamento e ao inquérito parasitológico a cada rodada de MDA¹³.

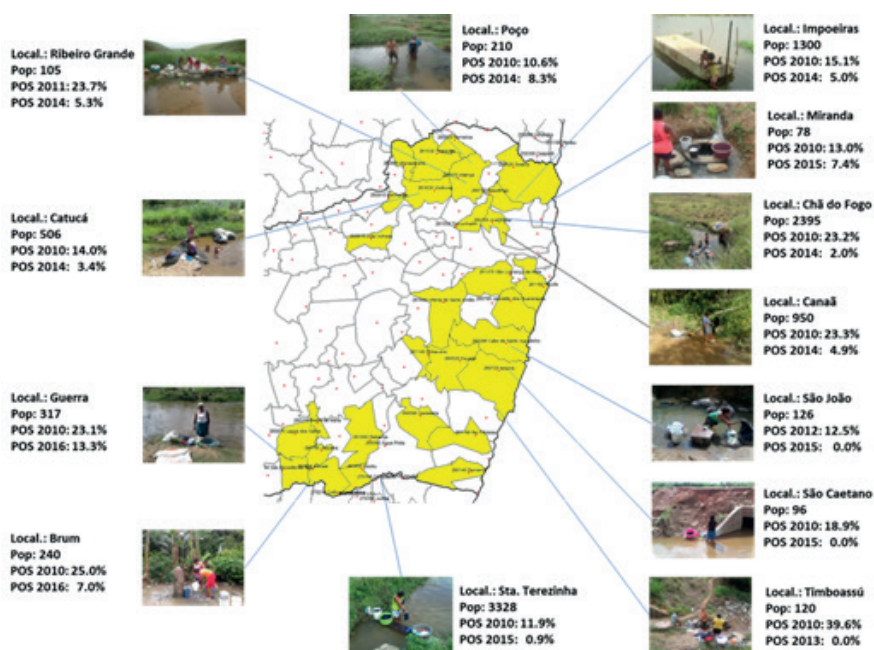


Figura 1. Localidades onde houve administração em massa de praziquantel no período 2011-2013 em municípios de Pernambuco incluídos no Plano de eliminação da esquistossomose como Problema de Saúde Pública. Embora a positividade (POS) tenha diminuído, o risco de reinfecção permaneceu alto devido à não implementação de medidas genuinamente preventivas.

Fonte: http://portal.saude.pe.gov.br/sites/portal.saude.pe.gov.br/files/relatorio_das_condicoes_de_saneamento_das_localidades_hiperendemicas_em_pe.pdf

Em recente artigo de coautoria do coordenador da nova Diretriz OMS, considera-se que as Américas e a Ásia já tenham alcançado a eliminação da esquistossomose como problema de saúde pública e estejam rumando para a interrupção da transmissão¹⁴. Essa consideração deve ser vista com cautela em relação ao Brasil, pois ainda não foi validado que a proporção de exames com infecções severas (opg \geq 400 pelo Kato-Katz) no país seja inferior a 1% como estipula a OMS¹⁵. De acordo com os dados referentes a 2016 no Sistema de Informação do Programa de Vigilância e Controle da Esquistossomose (SISPCE), 5 (9%) de 53 localidades submetidas a MDA no estado de Pernambuco ainda registravam percentuais de infecções severas \geq 1%. (<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinan/pce/cnv/pcepe.def>, acessado em 12/11/2018). Supõe-se que a validação da meta de eliminação como problema de saúde pública no Brasil possa ser feita já nos próximos anos, e que a OMS passe oficialmente a recomendar a interrupção da transmissão. Essa nova etapa irá exigir um esquema de testagem e tratamento (test-and-treat), fazendo uso de testes diagnósticos altamente sensíveis e específicos (recomendação 6 da OMS); além disso, tanto a MDA quanto a identificação dos portadores de infecção com base no Kato-Katz deixarão de ser aplicáveis. Para alcançar a meta de interrupção da transmissão será crucial priorizar as medidas preventivas enfatizadas no Guia de Vigilância em Saúde do MS⁷, algumas das quais incluídas na recomendação 5 da OMS.

Em 2018, o MS elaborou um Plano de Ação para enfrentamento da esquistossomose no período 2019-2021, com a participação de técnicos e especialistas dos três níveis de gestão do SUS (Ministério da Saúde, Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde) e enfoque intersetorial. Um total de 472 municípios foram selecionados em 11 estados, com base nos dados epidemiológicos disponíveis nos sistemas de informação oficiais nos cinco anos anteriores, resultados do Inquérito Nacional de Prevalência da Esquistossomose mansoni e Geo-helmintoses (INPEG) no período 2011-2015; também foram considerados dados da população, Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDH-M) e condições de saneamento dos municípios no período 2017-2018. Com a epidemia de Covid-19, o Plano original não pode ser implementado; uma nova versão está sendo elaborada pelo MS, levando em conta as metas de eliminação da esquistossomose como problema de saúde pública até 2030¹⁵ e as novas recomendações da OMS¹⁶. O Fio-Schisto entende que os municípios interessados em validar a meta de eliminação da esquistossomose como problema de saúde pública estipulada pela OMS¹⁵ devem primeiro identificar as comunidades-alvo, já que essas são as unidades operacionais das ações de controle^{8, 15, 16} e não os municípios. Daí a importância de se realizar inquéritos de linha de base em amostras representativas da população local. Para exemplificar esse ponto, a Tabela 1 mostra os dados das localidades trabalhadas pelo PCE no período 2013-2017 no município de Atalaia (AL), selecionado como prioritário no Plano original.

Tabela 1. Dados registrados no SISPCE referentes às localidades trabalhadas no período 2013-2017 no município de Atalaia (AL). Os dados parasitológicos se referem ao resultado de uma única lâmina Kato-Katz.

Fonte: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinan/pce/cnv/pceal.def> (acessado em 12/11/2018).

PCE - PROGRAMA DE CONTROLE DA ESQUISTOSSOMOSE - ALAGOAS										
Exames, Positivos, 1 a 4 ovos, 5 a 16 ovos, 17 ou mais ovos, A tratar, Tratados segundo Localidade AL-Reg 01										
Município: 270040 Atalaia										
Período: 2013-2017										
Localidade AL-Reg 01	Exames	Positivos	% de positividade	1 a 4 ovos	5 a 16 ovos	17 ou mais ovos	% de infecções severas	A tratar	Tratados	
TOTAL	18.933	2.113	11,16	1.821	224	68	0,36	2.113	1.138	
270040900006 A TALAIA	12.569	1.411	11,23	1.213	149	49	0,39	1.411	767	
270040900008 BITTENCOURT	126	14	11,11	14	0	0	0,00	14	0	
270040900021 BRANCA DE ATALAIA	1.085	157	15,17	143	10	4	0,39	157	95	
270040900022 BRASILEIRO	123	13	10,57	13	0	0	0,00	13	4	
270040900025 BURAREMA	26	4	15,38	1	2	1	3,85	4	0	
270040900037 CHA DA JAQUEIRA	321	44	13,71	37	6	1	0,31	44	22	
270040900064 GAVIAO	161	25	15,53	20	4	1	0,62	25	18	
270040900065 GENIPEIRO	937	172	18,36	149	19	4	0,43	172	74	
270040900075 IZABEL MIRIM	98	3	3,06	3	0	0	0,00	3	2	
270040900076 JARDIM DAS LAJES	31	9	29,03	5	3	1	3,23	9	7	
270040900082 LIBERDADE	79	20	25,32	14	4	2	2,53	20	14	
270040900085 MARCAÇO	63	7	11,11	7	0	0	0,00	7	5	
270040900096 OLHOS D'AGUA	738	37	5,01	31	5	1	0,14	37	21	
270040900097 OURICURI	26	18	69,23	12	5	1	3,85	18	0	
270040900110 PIRAJÁ	205	22	10,73	20	2	0	0,00	22	9	
270040900113 PORANGABA	398	20	5,03	16	4	0	0,00	20	14	
270040900136 SANTO ANTONIO	1.289	85	6,59	76	7	2	0,16	85	59	
270040900150 SÃO LUIZ	163	3	1,84	3	0	0	0,00	3	0	
270040900156 SAPE	163	13	7,98	12	1	0	0,00	13	2	
270040900157 SAPUCAIA	152	23	15,13	20	2	1	0,66	23	20	
270040900170 TIMBO	230	13	5,65	12	1	0	0,00	13	5	

De acordo com os dados da Tabela 1, apenas quatro das 21 localidades trabalhadas naquele período tiveram percentual de exames com infecções severas $\geq 1\%$ (Burarema, Jardim das Lajes, Liberdade e Ouricuri), indicando que não teriam ainda alcançado a meta estipulada pela OMS para eliminação como problema de saúde pública. Porém, esse indicador precisa ser confirmado e atualizado pelo Plano para todas as 21 localidades, inclusive porque os registros do SISPCE podem não ter sido obtidos em amostras representativas (em Ouricuri, por exemplo, foram realizados apenas 26 exames, o que não permite estimar fidedignamente nem o percentual de positivos nem o de infecções severas na localidade). Somente após atualização desses indicadores no nível das localidades será possível definir e executar as intervenções estratégicas aplicáveis.

É importante ressaltar que o Kato-Katz não é recomendado para identificar os portadores de infecção em inquéritos populacionais de busca ativa nas áreas de baixa endemicidade, por ser pouco sensível no diagnóstico de indivíduos com baixa carga parasitária. Porém, esse teste ainda é requerido pela OMS para aferir, em sítios sentinelas, os indicadores de infecção estipulados para validar as metas de eliminação. O teste POC-CCA, indicado pela OMS para determinar a prevalência de infecção por *S. mansoni*, não pode ser recomendado para uso no Brasil. As atuais formulações desse teste apresentam discrepâncias significativas entre diferentes lotes, requerendo processos de garantia e controle de qualidade (GCQ) mais rigorosos. Além disso, recente estudo multicêntrico realizado em diferentes áreas do Brasil mostra taxas inaceitáveis de resultados falsos positivos do teste comercializado neste país e na África do Sul; o estudo mostra também que 30% de positividade pelo POC-CCA não pode ser considerada equivalente a 10% de positividade pelo Kato-Katz no Brasil (in press).

1.2 RECOMENDAÇÕES DO FIO-SCHISTO

O Fio-Schisto entende que as intervenções devem priorizar as medidas genuinamente preventivas tanto nas localidades que ainda não alcançaram a meta de eliminação como problema de saúde pública quanto nas que estejam rumando para a interrupção da transmissão.

O Fio-Schisto enfatiza a necessidade de estruturação de um Sistema de Informação para auxiliar a tomada de decisão sobre as ações estratégicas recomendadas para a eliminação da esquistossomose como problema de saúde pública e a interrupção da transmissão, bem como o monitoramento e a avaliação dessas ações. O atual sistema (SISPCE) não é adequado para registrar, consolidar e disponibilizar as informações requeridas, que devem englobar dados tanto no nível do indivíduo como da população-alvo nas etapas de linha de base (baseline), intervenção e acompanhamento (follow-up).

Apesar de o Fio-Schisto entender que a MDA não se aplica de forma universal ao atual contexto epidemiológico do Brasil, reconhecemos que ainda existem localidades com elevada frequência de testes parasitológicos positivos, em virtude das dimensões geográficas do país e da enorme desigualdade observada entre diferentes regiões, e, em uma mesma região, entre zonas rurais/periféricas e urbanas/centrais. Para tais localidades, o sistema de saúde local e as respectivas autoridades sanitárias devem ser mobilizadas no sentido de estabelecerem melhor estratégia para atuação local priorizando as ações voltadas para o saneamento, educação e abastecimento de água, podendo inclusive considerar a MDA como estratégia inicial de ataque.

1.3 INVESTIMENTO EM PESQUISAS

O Fio-Schisto entende que o limiar (ponto de corte) de 10% de positividade pelo Kato-Katz estipulado pela OMS se aplica apenas a diferentes esquemas de MDA, e não às intervenções preventivas referidas na recomendação 5; estas são indicadas independentemente do nível de positividade das comunidades. Vale ressaltar que o limiar definido pela OMS para MDA se baseia em estudos feitos na África Subsaariana, onde as condições epidemiológicas não são comparáveis com a nossa. Assim, a determinação de pontos de corte para diferentes esquemas de intervenção necessita de estudos adequados para a realidade brasileira antes que os limiares possam ser definidos.

2. ANÁLISE DA RECOMENDAÇÃO 4

Recommendation 4

WHO recommends that health facilities provide access to treatment with praziquantel to control morbidity due to schistosomiasis in all infected individuals regardless of age, including infected pregnant excluding the first trimester, lactating women and pre-SAC aged < 2 years. The decision to administer treatment in children under 2 years of age should be based on testing and clinical judgement.

Strong recommendation

Certainty of evidence: moderate

2.1 ANTECEDENTES

A recomendação de número 4 aborda o uso do praziquantel no contexto de administração supervisionada por médico responsável, de forma individual, e em instalações médicas adequadas. Para esta abordagem, o Fio-Schisto entende que no Brasil devemos seguir as recomendações constantes atualmente na Bula do Praziquantel aprovada pela ANVISA. Assim, o tratamento é contraindicado para menores de quatro anos de idade.

Da mesma forma, como não existem informações com comprovação científica, sobre a segurança do uso do praziquantel durante a gestação, o tratamento para gestantes deve ser realizado apenas após rigorosa avaliação médica, sendo esta administração classificada como categoria de risco B. O tratamento com praziquantel é contraindicado no primeiro trimestre da gestação.

Durante a lactação, a administração do praziquantel também deve ser avaliada pelo médico responsável de forma criteriosa, já que o medicamento é capaz de alcançar o leite materno em concentração equivalente até 20% da concentração plasmática. Em caso de indicação e uso do praziquantel durante a lactação, a amamentação deve ser interrompida no dia do tratamento e durante os três dias subsequentes à sua administração.

2.2 RECOMENDAÇÕES DO FIO-SCHISTO

O Fio-Schisto entende que, a critério médico e sob sua avaliação criteriosa e supervisão, o praziquantel poderá ser administrado em uma das condições destacadas acima. Entretanto, a indicação e administração do praziquantel para crianças com idade inferior a 4 anos, gestantes ou lactantes, devem ser realizadas apenas a nível individual e em instalações médicas adequadas, não indicado no nível populacional ou em larga escala.

O Fio-Schisto recomenda ainda que o tratamento da esquistossomose através do uso do praziquantel seja realizada pela equipe médica da atenção básica de cada município. Para tal, recomenda-se que a equipe seja devidamente treinada e capacitada quanto ao tratamento da esquistossomose, sendo esta atividade de responsabilidade de cada município.

A FIOCRUZ pode apoiar na capacitação e treinamento das equipes médicas, através do Laboratório de Referência em Esquistossomose do Instituto Aggeu Magalhães (<https://www.cpqam.fiocruz.br/pesquisa/sr/esquistossomose>). Os municípios também podem acessar o curso EAD intitulado: Esquistossomose: Manejo Clínico e Epidemiológico na Atenção Básica (<https://www.unasus.gov.br/cursos/curso/45403>), oferecido pela Universidade Aberta do Sistema Único de Saúde (UNASUS). Além deste curso, o MS deve oferecer novos cursos de capacitação para todos os profissionais da atenção básica envolvidos na implementação das ações do Plano de Eliminação da Esquistossomose Como Problema de Saúde Pública 2022-2030.

2.3 INVESTIMENTO EM PESQUISAS

Considerando que o praziquantel é o único medicamento disponível atualmente para tratamento da esquistossomose, é necessário investimento em pesquisa para prospecção e desenvolvimento de novos fármacos para esquistossomose. Além disso, ao considerar a bula do praziquantel, a faixa etária de crianças abaixo de quatro anos de idade é contraindicada para o tratamento com o praziquantel em seu formato atual. O praziquantel pediátrico, que está sendo produzido por Farmanguinhos-FIOCRUZ, a partir de um consórcio liderado pela Merck, estará disponível a curto prazo. Esse será um importante avanço no tratamento da esquistossomose nesta faixa etária, historicamente excluída das intervenções terapêuticas. Entretanto, considerando que o ensaio clínico para teste desta nova droga não foi realizado no Brasil, é recomendado que sua segurança e eficácia sejam comprovadas na população brasileira, a partir da condução de ensaios clínicos com crianças brasileiras.

3. ANÁLISE DA RECOMENDAÇÃO 5

Recommendation 5

WHO recommends WASH interventions, environmental interventions (water engineering and focal snail control with molluscicides) and behavioural change interventions as essential measures to help reduce transmission of *Schistosoma* spp. in endemic areas.

Strong recommendation

Certainty of evidence: low

3.1. ANTECEDENTES

A quinta recomendação do Guia da OMS tem foco nas intervenções WASH (água, saneamento e higiene) e no controle químico dos moluscos. Embora o documento possa ter pertinência em alguns contextos sociais e epidemiológicos, tem baixa aderência à situação epidemiológica e às políticas de controle do Brasil. A redução da prevalência da doença e da carga parasitária dos indivíduos infectados é resultado de programas de controle que historicamente vêm utilizando uma combinação de abordagens, como o tratamento coletivo, a aplicação de moluscidas, o aumento da cobertura de fornecimento de água potável e saneamento¹⁷⁻¹⁹. Estudos realizados no país mostram que o tratamento coletivo periódico nas comunidades endêmicas, sem que haja melhorias na infraestrutura de abastecimento de água e saneamento, tem efeito transitório²⁰. Atualmente, a maioria das áreas endêmicas apresenta baixas taxas de prevalência e carga parasitária²¹. Portanto, na realidade epidemiológica atual não se justifica a realização de ciclos de quimioterapia e o uso de moluscidas. Neste cenário, para avançar no controle da esquistossomose, faz-se necessária a identificação dos portadores de infecção, o tratamento seletivo e intervenções em saneamento básico, o qual terá impacto duradouro no controle da transmissão de *Schistosoma mansoni* e de outros patógenos com transmissão relacionada à água.

Em desacordo com a OMS, o Fio-Schisto propõe que se valorizem intervenções genuinamente preventivas e duradouras, como saneamento básico, educação em saúde e intervenção nos criadouros de moluscos, e recomenda que uma abordagem mais adequada ao controle da esquistossomose no Brasil deveria levar em conta os seguintes fundamentos: (1) a atual política pública vigente no Brasil baseada no controle descentralizado das endemias; (2) a autonomia da atenção básica em saúde para resolução dos agravos locais; (3) o conceito de saúde única; (4) o controle ambiental da doença, incluindo intervenções em saneamento básico.

3.1.1 Evidências sobre o impacto do saneamento básico no controle da esquistossomose

Para melhor compreensão dos termos utilizados no guia da OMS e os aqui empregados, o Fio-Schisto esclarece que o termo WASH é a sigla em inglês para water, sanitation and hygiene. Não há propriamente uma tradução corrente do termo na linguagem técnica utilizada no Brasil, que vem empregando a expressão “saneamento básico”. Segundo a legislação brasileira sobre o tema (Lei 11.445/2007), saneamento básico compreende as ações de abastecimento de água, esgotamento sanitário, manejo de resíduos sólidos e drenagem das águas pluviais. Ou seja, “saneamento básico” é mais abrangente que as ações cobertas por WASH. No presente documento, emprega-se a expressão “saneamento básico” a partir deste ponto, observando-se a diferença conceitual apontada.

A grande diversidade de situações ecológicas, socioeconômicas e culturais repercute na epidemiologia da esquistossomose e na dinâmica da transmissão de *Schistosoma mansoni* no país. Conseqüentemente, as intervenções ambientais e sanitárias vêm se mostrando importantes medidas de controle da transmissão²²⁻²⁵. O momento político, econômico e social que o Brasil experimenta demonstra que as iniquidades na provisão dos serviços e a desigualdade no acesso à infraestrutura sanitária comprometem a busca pela universalização. No entanto, desde a época dos primeiros inquéritos nacionais de prevalência, na década de 1950, o país passou de 15,5% para 86% de cobertura de domicílios com abastecimento de água, em 2019. Para os serviços de esgotamento sanitário, o Brasil passou de 9% dos domicílios ligados à rede geral coletora de esgotamento para 68% no período²⁶⁻²⁸. Esse aumento representa acréscimos importantes na acessibilidade de infraestrutura sanitária ao longo das décadas, que podem se mostrar compatíveis com esforços na direção do cumprimento dos Direitos Humanos à Água e ao Esgotamento Sanitário²⁹.

Concomitantemente a isso, o país realizou inquéritos de prevalência da esquistossomose de âmbito nacional desde a década de 1950 e, diante da expansão da doença, foram criados programas de controle da esquistossomose, como o Programa Especial de Controle de Esquistossomose (PECE), em 1975, e atualmente o Programa de Vigilância e Controle de Esquistossomose (PCE), que permitiram o mapeamento da doença e implementação de medidas de controle pelo país. Essas medidas incluíram inquéritos coproscópicos, vigilância epidemiológica de casos, vigilância ambiental dos hospedeiros intermediários e medidas que precedem e acompanham todas as atividades de controle, tais como educação e saúde e mobilização comunitária⁸. Entretanto, desde o PECE, a quimioterapia preventiva como medida isolada já tinha se revelado com alcance ineficaz na redução da prevalência da doença³⁰, especialmente em áreas que permaneciam refratárias ao tratamento³¹. Atualmente, essa ainda é uma condição sustentada também em outros países³²⁻³⁴.

Considerando esses marcos históricos importantes na luta contra a esquistossomose, é notório que o país possui vasta experiência em termos de controle da doença, que favorece a participação ativa da comunidade, a educação em saúde e o acesso aos serviços de infraestrutura sanitária. Essa expertise proporcionou a construção de modelos de controle da doença capazes de reduzir substancialmente os indicadores de prevalência e incidência, a partir do tratamento e fornecimento de instalações sanitárias e de higiene. Isso tem sido demonstrado desde a década de 1960, primeiramente em uma localidade no município de Cabo/PE, em que taxas de infecção foram progressivamente reduzidas em áreas com intervenção em saneamento básico quando comparadas com áreas controles sem intervenção³⁵. Essa e outras experiências pelo país somam-se às estratégias do modelo integrado, que incentivam a formação horizontalizada de ações e envolvem a participação da comunidade e da atenção primária à saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Com ações interventivas, conforme descrito em estudos realizados em Afonso Cláudio/ES, e também em Governador Valadares/MG, o fornecimento de fossas secas e de água, aliado a instalações que propiciam práticas de higiene pela população (tais como lavanderias comunitárias, tanques de lavagem doméstica, bebedouros, torneiras e chuveiros) constituíram alternativas relevantes ao tratamento quimioterápico individualizado^{36, 37}.

Concomitantemente às práticas e facilidades em higiene, os resultados brasileiros dos efeitos do acesso ao abastecimento de água foram igualmente investigados e amplamente comprovados ao longo dos anos.

O distrito de Ravena, em Sabará/MG, em um estudo transversal, apresentou resposta positiva às intervenções de controle entre os anos de 1980 a 2007 com diminuição da prevalência de 36,7% para 2,5%. Nesse distrito, a localidade de Lava-pés que apontava piores condições sanitárias e com prevalência de 63,9% na década de 1980, após a implantação do sistema de água tratada com cobertura de 95,5% dos domicílios, foi possível observar a modificação dos padrões de contato com a água pela população e diminuição da infecção^{38, 39}. Ainda em Minas Gerais, estudos em área endêmica ao longo de 25 anos mostraram que as formas graves estavam fortemente associadas à ausência de água encanada (odds ratio OR = 7,7; intervalo de confiança IC95% 2,6 - 23,1) e ao hábito de tomar banho em coleções hídricas (OR 5,7; IC 1,3 - 25,5), este sendo consequência do primeiro. Nos períodos observados (1981, 1992 e 2005) a prevalência passou de 70,4% para 1,7%; a cobertura pelo abastecimento de água de 33,7% para 96%; e o esgotamento sanitário seguro aumentou de 71,7% para 97,6% da população observada⁴⁰⁻⁴². Isso implica que os padrões de contato com água são influenciados pela disponibilidade do fornecimento de água seguro, esgotamento sanitário e educação em saúde⁴³⁻⁴⁵.

Semelhantemente ao componente água, o acesso ao esgotamento sanitário pela população em domicílios e com infraestrutura comunitária reforçam a contribuição desta melhoria como condicionante da esquistossomose no país. Um estudo observacional transversal em São Lourenço da Mata/PE demonstrou que, na análise no nível familiar, instalações sanitárias como fossas sépticas (OR 0,60; IC 0,44 - 0,84) ou rede geral (OR 0,20; IC 0,14 - 0,29) foram associadas significativamente com a diminuição da probabilidade da infecção. Constatou-se que essas instalações podem conter as excretas humanas ou atuar como barreiras à contaminação de corpos hídricos⁴⁶. Outro estudo, realizado em 482 cidades do estado de Minas Gerais, que utilizou análises estatísticas por componentes principais, mostrou que a variável “percentual de domicílios com rede geral de esgoto” contribuiu como fator explicativo juntamente com outras condições sociais, demográficas e de saúde da população avaliadas. Além disso, no segundo componente principal dessa análise, a variável “percentual de domicílios com esgoto lançado em rio, lago ou mar” forneceu evidências indicativas para a ocorrência da doença. Reforçando com isso que, considerando o ciclo de transmissão e desenvolvimento do parasito, o acesso ao esgotamento sanitário deve ser observado como um fator determinantemente social⁴⁷.

Além do mais, acesso ao esgotamento sanitário seguro, amplo e contínuo contribui para evitar o escoamento em valas ou sistemas de drenagem pluvial, já que localidades com precárias condições de esgotamento podem apresentar maiores focos de transmissão, pois proporcionam condições ideais para a criação dos moluscos^{48, 49}. Evidentemente, essa situação corrobora e enaltece a contribuição do esgotamento sanitário, social e ambientalmente apropriado, correto e digno como medida de saneamento básico perante a esquistossomose e outros acometimentos em saúde.

Outro ponto neste escopo diz respeito à população em idade escolar, público vulnerável e de alto risco de exposição ao parasito. A eficácia em se promover ações de intervenção no ambiente escolar quando comparado a ações na comunidade, como preconizado pelo PCE, tem sido relatada e também deve ser considerada⁵⁰. Nesta direção, e não obstante, resultados locais de estudos com representatividade nacional, a partir dos inquéritos nacionais de prevalência em escolares mostraram claramente a relação entre medidas de saneamento básico e a redução da prevalência nesse grupo populacional. Um estudo ecológico com dados de prevalência proveniente do Inquérito Nacional de Prevalência de Esquistossomose e Geo-helminthoses (INPEG)²¹ e com dados sanitários nacionais domiciliares e de escolas públicas e privadas mostrou que o acesso à água potável nas escolas foi um fator de proteção para a doença (prevalence rate ratio PRR 0,982; IC 0,970-0,995)⁵¹.

Assim como a análise anterior, outro trabalho com abrangência nacional buscou compreender mais detalhadamente essa relação ao longo do processo histórico vivenciado no país. O estudo incluiu dados provenientes de três grandes levantamentos nacionais de prevalência como o (i) inquérito dos sanitaristas Pellon & Teixeira^{52, 53}, (ii) o levantamento nacional do PECE⁵⁴ e o (iii) INPEG²¹. A partir de um delineamento ecológico, com análise multinível em painel e técnicas de uniformização de variáveis históricas, os resultados demonstram que a diminuição da prevalência de infecção por *S. mansoni* foi associada significativamente e com efeito protetivo para a existência de rede coletora de esgotos (PRR 0,996, IC 0,994 - 0,998) (in press).

Os achados locais e de abrangência nacional revalidam estudos internacionais que enfatizam o aumento do acesso à água potável, esgotamento sanitário e práticas de higiene como medidas importantes para reduzir as chances de infecção pela doença. Seguramente, todos os achados dos estudos brasileiros descritos anteriormente condizem com uma revisão sistemática e uma metanálise realizadas em 1991 e 2014, respectivamente^{55, 56}. A metanálise corrobora que o abastecimento de água (OR 0,53; IC 95% 0,47-0,61) e o esgotamento sanitário seguros (OR = 0,59, IC 95%: 0,47-0,73) estão associados a chances significativamente mais baixas de ocorrência de esquistossomose. Importante ressaltar que essa publicação incluiu 44 estudos relevantes, sendo que o Brasil contribuiu com 15 estudos para dados sobre a água e com 11 estudos para o esgotamento sanitário, o que reforça o protagonismo do país na pesquisa sobre o tema.

Portanto, temos conhecimentos claros, e bem consolidados na literatura científica, de que os componentes sociais, econômicos e ambientais são relevantes para o controle da doença, embora nem sempre tenham sido bem compreendidos em sua extensão, profundidade e, principalmente, em sua aplicabilidade em diversas realidades locais. Os países que conseguiram eliminar com sucesso a infecção, tais como o Japão⁵⁷ e Porto Rico⁵⁸, conseguiram por meio do intenso desenvolvimento econômico com projetos financiados pelo governo, participação efetiva da comunidade e, principalmente, com aumento do acesso às intervenções em saneamento básico e diminuição dos locais de transmissão^{59, 60}. Como para a maioria das doenças associadas à água, a solução mais sustentável e duradoura para controlar a infecção pelo *S. mansoni* está no amplo acesso à água potável e ao esgotamento sanitário seguro, que proporcionem melhores práticas de higiene.

3.1.2 Evidências sobre a importância de medidas duradouras de controle de moluscos

A intervenção nos criadouros de caramujos, com a modificação dos habitats naturais tem se mostrado uma ação importante para o controle destes. Países como Japão, Marrocos, Arabia Saudita e Venezuela obtiveram sucesso no controle de caramujos com estratégias como (1) remoção da vegetação aquática, (2) drenagem de áreas alagadas, (3) revestimento de canais de irrigação, (4) modificação no curso da água^{57, 61-63}. Por outro lado, certas modificações nos habitats naturais podem contribuir para o aumento e perpetuação de criadouros de moluscos, como acontece com construção de represas, expansão da irrigação, entre outras^{64, 65}.

Em geral, grandes empreendimentos hídricos como as Usinas de aproveitamento hidrelétricos são responsáveis por significativas alterações na composição da comunidade e na dinâmica biológica, sendo o monitoramento ambiental etapa fundamental para a mensuração e manejo da área de influência direta e indireta do projeto. Tais empreendimentos reduzem a velocidade da corrente do rio, transformando ambientes hídricos inicialmente lóticos em lênticos (Simões, 2002). A descontinuidade longitudinal decorrente de tal processo altera as características físico-químicas do rio, afetando assim, diversos processos ecológicos pela modificação do fluxo de água, sedimentos, nutrientes, energia, entre outros (Esteves, 1998). Quanto a fauna malacológica, observa-se que a alteração de ambientes lóticos em lênticos promove o aumento populacional e expansão de suas áreas de ocorrência original. A dispersão de moluscos em ambientes hídricos pode provocar problemas ecológicos e sanitários graves, comprometendo a utilização dos recursos existentes quando, dentre as espécies envolvidas, há hospedeiros intermediários com potencial de transmissão de agentes patogênicos ao homem, a animais silvestres ou de produção.

Considerando as evidências sobre a importância de medidas duradouras de controle de moluscos no controle da esquistossomose, é necessário que sejam promovidas modificações ambientais que contribuam para a redução das populações de caramujos. Além disso, em áreas de transmissão de esquistossomose, não devem ser realizadas modificações ambientais que contribuam para o aumento e expansão de populações de caramujos.

3.1.3 Uso de moluscicida no Brasil

Durante o século 20, moluscicidas estiveram entre as estratégias de controle de moluscos mais utilizadas pelos governos e agentes de saúde. No entanto, decaíram devido ao seu alto custo, concomitantemente ao decréscimo do custo do praziquantel, pelo término da patente, no início dos anos 1990⁶⁶. A análise de programas nacionais de controle da esquistossomose de diversos países indica que entre as diferentes estratégias utilizadas, o emprego de moluscicida pode ser considerado um componente importante para o sucesso destas ações^{66–68}. Desde a década de 1960, o moluscicida mais usado tem sido a niclosamida, uma formulação de efeito letal para os moluscos até 24 horas após aplicação e, baixa concentração letal (LC90) para moluscos, sendo <1 ppm⁶⁷. Teoricamente, essa baixa concentração é atóxica para vertebrados, incluindo peixes e humanos, mas devido à complexidade técnica do processo de aplicação dos moluscicidas no ambiente, a dispersão irregular destes pode levar um maior acúmulo em algumas áreas, o que pode ocasionar mortandade de peixes e problemas de saúde em humanos⁶⁹. Alguns países, como o Brasil, têm imposto restrições ao uso de niclosamida no ambiente devido a preocupações em relação aos efeitos nocivos aos não alvos⁷⁰. De fato, a niclosamida foi aprovada há muitas décadas para no tratamento anti-helmíntico em humanos e recentemente tem sido avaliada na terapia anticâncer e no tratamento do Zika vírus^{71, 72}, o que demonstra sua ação sobre diversas vias de sinalização em humanos e outros organismos, reforçando que é necessário avaliar melhor o risco de utilização no ambiente.

As sucessivas diretrizes da OMS dos anos de 1953, 1961, 1965, 1967, 1973 e 1980 para avaliação e controle da esquistossomose se refletiram no controle químico dos moluscos até o início dos anos 1980, sendo substituído pelo tratamento coletivo até o final da década de 1990 e, recentemente, pelo controle quimioterápico dirigido aos grupos mais vulneráveis. Outras medidas de controle, embora recomendadas, não tiveram tanta prioridade ao longo das décadas. No Brasil, a aplicação da niclosamida nos criadouros de *Biomphalaria* foi a única medida de controle complementar ao tratamento coletivo implementada com alguma regularidade nas áreas endêmicas pela SUCAM e FUNASA, com exceção dos projetos pilotos realizados durante o PECE em localidades de Pernambuco, Rio Grande do Norte e Minas Gerais, nas quais várias medidas de controle foram conjugadas a fim de se avaliar o impacto sobre a infecção humana (Katz 1998). Paralelamente, vários estudos interventivos de campo, conduzidos por diferentes grupos de pesquisa nas diversas áreas endêmicas do país, mostraram uma redução significativa na transmissão quando medidas de controle (moluscicida e/ou quimioterapia) eram aplicadas periodicamente por alguns anos (Katz, 1998). Estudos realizados entre 1966 e 1978 mostraram que tanto a abundância relativa e a infecção natural de *Biomphalaria straminea* quanto os índices de infecção humana (prevalência, incidência e intensidade) sofreram queda significativamente maior na área tratada com moluscicida do que na área não tratada. Apesar de otimistas, os resultados desencorajaram o emprego de niclosamida no controle dos moluscos, não só porque a transmissão não foi interrompida, mas também pelos altos custos envolvidos (Barbosa & Costa, 1981). Apesar de os estudos mostrarem que o emprego da niclosamida, único produto disponível comercialmente, é capaz de reduzir a população de caramujos e produzir um impacto substancial no curto prazo sobre a prevalência e a incidência da infecção humana, ela tem como desvantagens o baixo custo-benefício³⁸, a ação letal sobre outros organismos (WHO, 1992) e a necessidade de aplicações frequentes^{18, 19}.

3.2 RECOMENDAÇÕES DO FIO-SCHISTO

3.2.1 Saneamento básico

O Fio-Schisto considera que as recomendações sobre intervenções em saneamento básico, integrantes das diretrizes do Ministério da Saúde (Brasil, 2014) permanecem válidas. Assim, reitera-se que o saneamento básico, ao atingir níveis de salubridade para proteger e melhorar as condições de vida das populações, pode ter efeito duradouro e eficaz no controle da esquistossomose, mesmo em localidades com baixa prevalência, havendo irrefutáveis comprovações de seu efeito no controle de outras doenças associadas à água e aos esgotos, como doenças diarreicas, hepatite A e E, arboviroses, como dengue, Zika e chikungunya, giardíase e diferentes helmintoses. No controle da esquistossomose, as principais ações de

saneamento básico são o abastecimento de água potável, a coleta e disposição sanitariamente adequada dos esgotos e ações de higiene, podendo ainda incluir o manejo dos resíduos sólidos e a drenagem das águas pluviais.

Para o controle da esquistossomose, intervenções adequadas em esgotamento sanitário podem claramente contribuir para introduzir uma barreira no ciclo de transmissão da doença, ao eliminar o contato dos ovos presentes nas fezes com o hospedeiro intermediário. Por outro lado, é indispensável que a concepção das intervenções considere o contexto local e medidas de tratamento e disposição dos esgotos que efetivamente remova os ovos e miracídeos presentes e que assegure a sustentabilidade na operação do sistema.

Melhorias no abastecimento de água, por sua vez, podem ser muito efetivas na eliminação de necessidades de contato das populações com coleções de água. A melhoria das práticas higiênicas, tanto pessoais como domésticas, pode ter efeito geral sobre a transmissão da esquistossomose e de diversas outras doenças relacionadas à água.

As principais medidas de saneamento básico que devem ser consideradas para o controle da esquistossomose, após minuciosa avaliação das condições socioambientais da localidade afetada, são:

- Abastecimento de água para consumo humano, com fornecimento de água em quantidade suficiente e com qualidade que atenda os padrões de potabilidade;
- Esgotamento sanitário seja com solução estática ou dinâmica, nesse caso prevendo-se tratamento de esgotos adequados para o controle do patógeno e cuja operação e manutenção estejam ao alcance da comunidade e dos prestadores de serviço;
- Melhoria das condições sanitárias intradomiciliares.
- Coleta e disposição adequada de resíduos sólidos, quando pertinentes;
- Drenagem das águas pluviais, quando pertinente.

Na seleção das localidades a serem priorizadas para o recebimento de ações de saneamento básico, é importante se aplicar uma perspectiva de bacia hidrográfica, de forma que muitas vezes pode ser necessário implementar ações não apenas nas localidades endêmicas, mas também naquelas contíguas, que compartilham da mesma bacia hidrográfica e sejam epidemiologicamente importantes.

Em situações de aumento dos fluxos migratórios, decorrentes de projetos de desenvolvimento, como irrigação, barragens e obras de mineração, as ações de saneamento básico devem ser devidamente planejadas e concomitantemente implantadas. Nesses casos, deve-se avaliar o risco de introdução da esquistossomose e viabilizar as medidas ambientais preventivas necessárias.

3.2.2 Institucionalização

Deve existir interlocução efetiva e permanente com a Funasa/MS, tendo em vista seu atual mandato de implementar o Programa Saneamento Brasil Rural, e secretarias municipais para discussão, avaliação, planejamento e execução de ações de saneamento, incluindo soluções voltadas para a área rural. Como estratégia de saúde pública e fortalecimento do SUS, a atenção básica deve buscar alinhamento e ações em conjunto com o MS e Funasa, compreendendo que o saneamento básico é uma forma de promoção da saúde. Dentro da perspectiva de pactuação, os municípios devem ser encorajados a destinar recursos para o saneamento, através do auxílio do MS e apoio da Funasa e/ou de ministério encarregado pelas ações de saneamento básico (atualmente, o Ministério do Desenvolvimento Regional), principalmente aqueles municípios considerados prioritários sob o ponto de vista epidemiológico (prevalência alta ou persistente, localidades hiperendêmicas, portadores com alta carga parasitária, áreas com perfil socioeconômico e ambiental mais vulnerável, incluindo a presença de altas taxas de infecção natural de *Biomphalaria* spp.). As intervenções estruturais devem considerar a realidade sanitária de cada área, já que o país tem condições muito heterogêneas, e o que funciona em um local pode não funcionar em outro. O principal critério usado para priorizar as intervenções pode ser a prevalência da esquistossomose e de outras doenças redutíveis pelo saneamento, em particular na implementação do Programa Nacional de Saneamento Rural.

As ações de promoção da saúde, prevenção e controle de doenças devem ser desenvolvidas em nível municipal⁷³, incluindo as medidas de saneamento básico que têm caráter preventivo e efeito duradouro. A definição dos problemas e das prioridades de cada região, as atividades de saúde a serem organizadas e o apoio necessário dependem do conhecimento das estruturas de saúde local. Por isso, estratégia de Informação, Educação integral em saúde e ambiente e Comunicação (IEC) deve ser desenvolvida, de forma participativa e com base nos municípios e nas comunidades, respeitando-se as peculiaridades locais e partindo-se do princípio de que as mudanças comportamentais não podem ser impostas por meio de intervenções verticais, mas que podem ser adequadas como fruto da compreensão de fatores de riscos e em associação a mudanças estruturais (alternativas de lazer, culturais etc.) no local onde vivem.

Nesse caso, é fundamental reforçar a participação das equipes de atenção básica na execução das ações de educação em saúde, que devem incentivar o empoderamento dos profissionais de saúde e da educação envolvidos nos programas de saúde. Assim, algumas sugestões a serem desenvolvidas no nível da comunidade e no ambiente escolar são apresentadas abaixo.

3.2.2.1 Ações de educação em saúde na comunidade

Os profissionais de saúde, incluindo os Agentes Comunitários de Saúde treinados, podem desenvolver atividades para informar e favorecer debates sobre a doença, os fatores envolvidos na transmissão, prevenção e controle. É desejável que a comunidade seja envolvida por meio de atividades que promovam reflexões sobre os fatores socioeconômicos, culturais e ambientais que afetam a saúde e condicionam a transmissão das doenças. Em geral, as pessoas estão sensibilizadas para a informação no momento que precisam dela e/ou que conhecem o seu status de doença, o que resulta em maior motivação para aprender sobre sua saúde.

Na comunidade, tais atividades podem ser realizadas por meio de vídeos educativos e materiais impressos apresentados nos espaços comunitários (salas de espera nas Unidades Básicas de Saúde, associação de moradores, feiras comunitárias, igrejas etc.). A experiência sugere que o envolvimento de pessoas chave da comunidade, comprometidas com o seu fazer profissional e com a população é imprescindível para garantir a continuidade e sustentabilidade das ações de Educação em Saúde. Essas atividades devem priorizar a participação da população, tornando-a mais esclarecida e preparada para pressionar os governantes e líderes locais nos conselhos municipais de saúde no sentido de priorizar a construção de redes de abastecimento de água potável e saneamento básico. Já há um acúmulo de discussões teóricas e de experiências empíricas no campo da educação em saúde, que devem ser apropriadas, de forma a ampliar a efetividade das atividades educativas.

3.2.2.2 Ações de educação em saúde nas escolas

Ao mesmo tempo em que a comunidade estiver participando de debates sobre a saúde, as equipes de saúde podem fortalecer esse movimento buscando parceria das equipes de educação para abordar no ambiente escolar os problemas de saúde que acometem a comunidade. No caso da esquistossomose, as crianças e jovens são particularmente importantes no ciclo de transmissão do parasito.

As atividades educativas na escola podem abordar o tema associado à educação ambiental. Alunos e professores podem ajudar no debate sobre os problemas ambientais e de saúde, além de fortalecer a formação da consciência das crianças sobre estas questões. A esquistossomose pode ser associada e incluída no tema da água, o que é imprescindível para o debate, já que nas áreas endêmicas isso é vital para o controle da doença. Seria muito útil reforçar que o abastecimento de água e o esgotamento sanitário são fundamentais para a saúde e o acesso adequado a ambos previne várias doenças. Além disso, esse movimento na escola também abre a oportunidade de abordar que o acesso à água e ao esgotamento sanitário são direitos humanos e responsabilidade dos serviços públicos, transcendendo a questão da doença.

Professores podem desenvolver projetos em diversas disciplinas (ciências, geografia, redação, educação artística, informática etc.), e estabelecer diferentes recursos pedagógicos para que os alunos lidem com o tema (pesquisas, aulas de campo e laboratório, visitas a estações de tratamento de água e esgoto, visitas a áreas onde possam ser vistos os moluscos transmissores, uso de recursos áudio visuais, internet, entre outros), que podem culminar numa feira de ciências para toda a comunidade escolar, convidando os profissionais de saúde locais para participar dos projetos e feira.

3.2.3 Controle dos hospedeiros intermediários

O Fio-Schisto não recomenda o uso de moluscidas no Brasil. O principal motivo para não se recomendar a utilização de moluscidas, neste caso, a niclosamida, é a sua toxicidade. De fato, diversos estudos recentes demonstram que a niclosamida interfere no desenvolvimento do peixe-zebra (*Danio rerio*)^{74, 75} através de vários mecanismos, tendo sido relatada ação disruptiva sobre: (1) a formação de microtúbulos e motilidade celular, (2) a tradução de mRNAs materno, resultando em atraso no desenvolvimento embrionário, (3) o metabolismo lipídico, e (4) potencial ação no sistema endócrino.

Considerando que tais estudos foram realizados em concentrações ambientalmente realistas, os efeitos adversos e tóxicos observados em peixe-zebra (animal modelo utilizado universalmente para testes toxicológicos e genéticos devido a 70% de homologia genética com os seres humanos) podem também estar atingindo animais selvagens e humanos. De fato, testes de toxicidade demonstram que a niclosamida é tóxica para organismos não-alvo⁷⁶. Além disso, a aplicação deste moluscida também tem sido relacionada a mortalidade de peixes e possíveis impactos na saúde humana⁶⁹.

A niclosamida tem sido produzida e utilizada para diferentes fins por aproximadamente 50 anos (controle de moluscos transmissores de *S. mansoni*, controle de espécies indesejadas de peixes, tratamento de doenças de peixes e no tratamento de diferentes doenças em humanos). Somente na China, o consumo de niclosamida para o controle da esquistossomose é de mais de 3200 toneladas por ano⁷⁷. Em um relatório da comissão de pesca dos Grandes Lagos, foi reportado o uso de 1,8 toneladas de niclosamida (Bayluscide) em 2020 para o controle de lampreias (Barber e Steeves 2020) o que demonstra que para o controle de espécies indesejadas este composto vem sendo utilizado em grande escala e de forma recorrente. O uso de niclosamida em grande escala pode também ser demonstrado pela presença de resíduos tanto no ambiente (água, solo, sedimentos) como em alimentos (leite e peixes)⁷⁵. O aumento da demanda por niclosamida acarreta uma maior distribuição deste composto químico no ambiente, aumentando o risco de possíveis impactos no ambiente e na saúde humana. Assim, alternativas mais limpas de controle de moluscos, alinhadas com o conceito de saúde única, devem ser utilizadas sempre que possível, principalmente em áreas de baixa endemicidade, as quais predominam no Brasil.

3.2.3.1 Métodos de controle ambiental nos criadouros

O Fio-Schisto sugere que seja mantido o recomendado nas Diretrizes Técnicas do MS⁷⁸, com algumas atualizações e adequações, sobretudo concebendo as estratégias de controle ambiental com a devida precaução para não provocar inaceitáveis impactos ambientais. Como métodos de controle físico nos criadouros, considera-se o manejo ambiental, a partir de medidas como a retificação, revestimento ou canalização de cursos de água, visando aumentar a velocidade da água e dificultar a fixação dos hospedeiros intermediários, planejada de forma a minimizar os impactos ambientais. Como forma de manutenção, deve ser considerada a limpeza e remoção periódica da vegetação aquática rasteira nas margens dos cursos de água.

Outra medida recomendada é o aterramento ou drenagem de locais onde ocorra empoçamento de água e seja ambiente propício à proliferação de caramujos. Naquelas situações nas quais o contato com o curso de água se dá para fins de travessia, deve ser considerada a construção de pontes.

3.3 INVESTIMENTO EM PESQUISAS

É primordial que investimentos financeiros em pesquisas sejam realizados, especialmente nas seguintes áreas:

A - Controle biológico

A.1- Utilização de outras espécies que sejam nativas e pertencentes à mesma bacia hidrográfica, para reduzir ou eliminar as populações de moluscos transmissores da esquistossomose. Algumas estratégias foram testadas sob condições seminaturais em pequena escala no controle destes moluscos, como: (1) a utilização de outras espécies de moluscos nativos que sejam prolíficos (ex: Pomacea) e que irão competir pelos mesmos recursos (competição), deslocando ou reduzindo as populações de Biomphalaria spp.; (2) a utilização de predadores nativos (ex: peixes, camarão, patos). Porém, não há evidências de que essas estratégias sejam sustentáveis e isentas de efeitos ambientais indesejáveis. São necessárias mais pesquisas rigorosas antes que quaisquer estratégias de controle biológico dos hospedeiros intermediários da esquistossomose possam ser recomendadas em programas de controle.

A.2- Utilização de populações resistentes à infecção por *S. mansoni*. Estas populações resistentes podem ser liberadas em focos de transmissão para que através do cruzamento com populações locais suscetíveis o caráter de resistência (ou redução da susceptibilidade) seja disseminado. Estudos com esta ênfase já foram realizados com uma população de *Biomphalaria tenagophila* naturalmente resistente (proveniente da reserva biológica de Taim, Rio Grande do Sul). É fortemente incentivado que estudos semelhantes sejam realizados em populações de *B. glabrata*, principal hospedeira intermediária do *S. mansoni* no Brasil.

A.3 - Utilização de metodologias pós genômicas para modificação genética dos hospedeiros intermediários no intuito de promover a castração, ou a resistência à infecção por *S. mansoni*

B - Controle químico de alta especificidade e baixo impacto ambiental

Busca de novos produtos químicos com ação moluscicida ou esquistossomicida que sejam específicos e que atuem em alvos moleculares essenciais para a sobrevivência e desenvolvimento do molusco e/ ou do parasito.

C - Saneamento básico como estratégia de controle da esquistossomose

Avaliação da efetividade de diferentes medidas de saneamento básico (abastecimento de água individual ou coletivo, esgotamento sanitário individual ou coletivo, distintas tecnologias de tratamento de esgotos, dentre outros) em diferentes cenários epidemiológicos e ambientais.

4. ANÁLISE DA RECOMENDAÇÃO 6

Recommendation 6

In communities approaching the interruption of transmission (defined as having no autochthonous human cases reported for 5 consecutive years), WHO suggests a verification framework that consists of:

1. Testing for *Schistosoma* infection in humans with a diagnostic that has high sensitivity and specificity. This may require the use of a two-step diagnostic process starting with a high sensitivity test confirmed with a second, high specificity test.
2. Testing for *Schistosoma* infection in snails with a diagnostic that has high sensitivity and specificity. This may require the use of a two-step diagnostic process starting with a high sensitivity test confirmed with a second, high specificity test.
3. Testing for *Schistosoma* infection in non-human mammalian hosts, as applicable, with a diagnostic that has high sensitivity and specificity. This may require the use of a two-step diagnostic process starting with a high sensitivity test confirmed with a second, high specificity test.

Conditional recommendation

Certainty of evidence: low

4.1 ANTECEDENTES

No Brasil a esquistossomose possui uma distribuição heterogênea, com predomínio de áreas de baixa endemicidade, onde muito provavelmente já se atingiu uma proporção de infecções severas (≥ 400 ovos por grama de fezes pelo Kato-Katz) menor do que 1%²¹. Observa-se uma distribuição focal mesmo dentro de um mesmo município, razão pela qual deveria ser priorizada a abordagem por localidade.

O Brasil já tem experiência com tratamento coletivo, comprovando-se que, sem os demais pilares fundamentais do controle, onde saneamento e educação em saúde têm destaque, não há resultados favoráveis. No Brasil, o Projeto Sanar, por exemplo, tratou comunidades com mais de 10% de positividade pelo Kato-Katz; porém, no acompanhamento deste projeto (2019-2021), observa-se que o tratamento coletivo não foi capaz de conter a transmissão nas comunidades. Pelas evidências já produzidas, não se espera eficácia do tratamento coletivo sem implementação adequada de ações de saneamento básico.

Na ausência de instrumentos sensíveis de monitoramento das ações de controle, corre-se o risco de interrupção precoce, levando a um aumento expressivo do número de casos em um curto espaço de tempo após uma precoce inadequada suspensão das ações. Sendo assim, o uso de testes acurados para diagnóstico é importante não apenas nas etapas de certificação da eliminação da infecção, mas durante todo o período de intervenção, principalmente no caso em que o diagnóstico é individual e norteia as ações de controle. A quantificação da carga parasitária é um item indispensável para buscar as metas propostas pela OMS. Entretanto, os métodos de diagnósticos hoje disponíveis, exceto o Kato-Katz, não permitem de forma eficiente e eficaz que a quantificação da carga parasitária seja feita, tomando-se em conta a realidade dos sistemas de saúde. É importante assinalar também que indicadores de infecção baseados apenas na contagem de ovos nas fezes através do Kato-Katz podem não ser adequados para aferir a eliminação da esquistossomose⁷⁹.

Em relação aos hospedeiros intermediários, a principal limitação diz respeito ao transporte dos moluscos devido à legislação brasileira considerada restritiva para o transporte de material biológico e envio de amostras, o que torna muitas vezes o trabalho de monitoramento de moluscos inviável. O tempo decorrido entre a coleta e o envio do material biológico é muito longo, o que resulta na morte dos caramujos e desperdício dos recursos empregados na coleta (recursos financeiros e recursos humanos) e inviabiliza os esforços de monitoramento. Outro fator que afeta negativamente a cadeia de transporte de amostras do campo até os laboratórios de referência são os altos custos do envio.

4.2 RECOMENDAÇÕES DO FIO-SCHISTO

4.2.1 Testagem em Humanos

O Fio-Schisto considera que há necessidade de adaptar as recomendações da OMS à realidade brasileira. Visto que a dinâmica de transmissão varia entre as comunidades afetadas pela esquistossomose, há que se adaptar o desenho do inquérito de base que definirá as ações de controle, bem como o acompanhamento das ações de controle. Por exemplo, em algumas comunidades onde a transmissão está mais relacionada a atividades ocupacionais, o inquérito de base realizado em escolares pode subestimar a real prevalência da doença; ou este desenho homogêneo para todo o município poderá levar a uma subestimativa da prevalência.

Varreduras populacionais com busca ativa de casos devem utilizar métodos com maior sensibilidade do que aquela do Kato-Katz. Assim, o grupo propõe, para essas áreas que não alcançaram o status de interrupção da transmissão, a utilização de testes sorológicos comerciais. É sabida a limitação dos testes sorológicos atualmente disponíveis e validados pela ANVISA quanto à especificidade, porém esta limitação pode ser minimizada pelo perfil epidemiológico das localidades endêmicas que serão trabalhadas. A figura 2 ilustra uma estimativa do valor preditivo positivo de um teste sorológico de ELISA para diagnóstico da esquistossomose com sensibilidade de 99% e especificidade de 66% em áreas endêmicas apresentando diferentes prevalências para a esquistossomose. O gráfico demonstra que o valor preditivo do teste aumenta com o aumento da incidência da doença. Além disso, deve-se destacar que testes de ELISA para outras

infecções são feitas de forma corriqueira, e a capacidade operacional já existe.

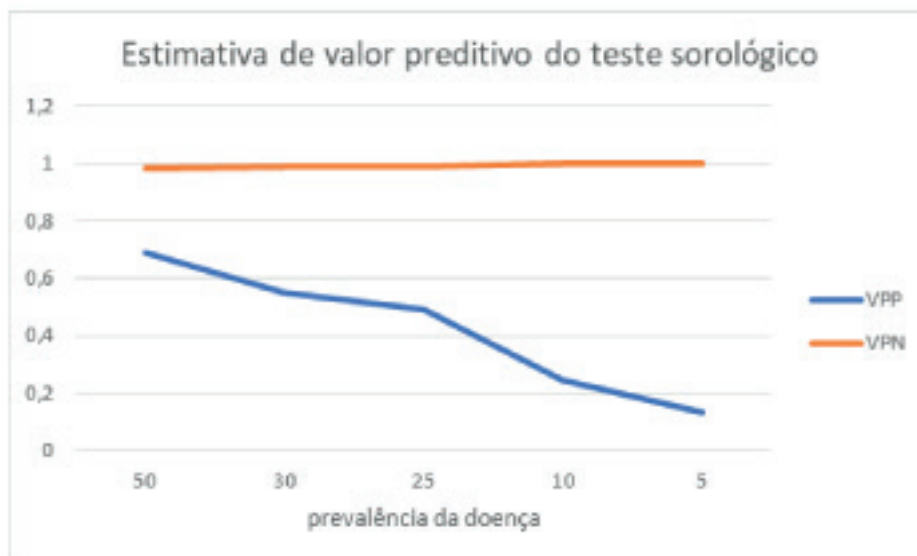


Figura 2: Valores Preditivos Positivos (VPP) e Negativos (VPN) para um teste sorológico de diagnóstico da esquistossomose baseado na técnica de ELISA foram estimados para uma população de 200 indivíduos em áreas endêmicas com prevalência da esquistossomose variando de 5 a 50% e considerando sensibilidade do teste em 99% e especificidade de 66%.

Já para localidades em vias de eliminação da transmissão, onde os valores preditivos positivos dos testes sorológicos ficam comprometidos dada a baixa incidência da doença, e visto que não existe uma única ferramenta capaz de realizar o diagnóstico acurado da esquistossomose diante deste cenário epidemiológico, o Fio-Schisto indica a estratégia de diagnóstico em duas etapas como recomendado pela OMS. Sugere-se para a primeira etapa de triagem a realização de testes sorológicos comerciais de alta sensibilidade (alto valor preditivo negativo) e na segunda etapa testes moleculares que, apesar de mais complexos, possuem sensibilidade superior ao KK e alta especificidade. Dados de estudos de pesquisadores do Fio-Schisto demonstram que a aplicação desta estratégia apresenta alta acurácia (89%-96%) na identificação de indivíduos infectados (*in press*). Vale ressaltar que a pandemia de COVID-19 mostrou que no Brasil há uma capacidade de absorção de demanda para testes moleculares, melhorando o diagnóstico e diminuindo custos se realizados em maior escala.

O Fio-Schisto acredita que vivemos o momento oportuno para investimento em infraestrutura e treinamento dos laboratórios centrais de forma que estes possam exercer protagonismo nas ações de vigilância da esquistossomose e de outros agravos que afetam a população brasileira. Visto a extensão territorial brasileira e suas desigualdades em relação ao acesso a testes de diagnóstico de média a alta complexidade, é essencial a médio e longo prazo o desenvolvimento de testes sorológicos e moleculares em formato *point-of-care* para escalonamento da capacidade diagnóstica do SUS e do Programa de Controle da Esquistossomose.

Para a certificação de interrupção da transmissão da esquistossomose nas comunidades, na demonstração de negatividade de transmissão autóctone por 5 (cinco) anos, recomenda-se utilizar teste em duas etapas ao invés do Kato-Katz (um exame, duas lâminas). Desta forma, configurando a estratégia teste-e-trata: identificam-se e tratam-se todos os indivíduos com positividade para esquistossomose. Para que isso seja possível, faz-se necessário a determinação de um novo fluxo de exames para que as amostras sejam concluídas como negativas, com a maior acurácia possível e após múltiplas etapas de análise.

Roteiro de ações para verificação de interrupção da transmissão nas localidades elegíveis:

1. A equipe de saúde/endemia coleta uma amostra de sangue de pelo menos 80% dos residentes de todas as idades e remete as amostras para um laboratório.
2. O laboratório processa todas as amostras de sangue por ELISA (triagem); os casos positivos são prontamente comunicados à equipe de saúde.

3. A equipe de saúde coleta uma amostra de fezes dos casos positivos pelo ELISA comunicados pelo laboratório e remete a um laboratório para confirmação.
4. O laboratório processa as amostras de fezes por teste molecular (PCR); os casos assim confirmados são comunicados à equipe de saúde/endemia, que realiza o pronto tratamento dos casos confirmados molecularmente e investiga a autoctonia de cada caso.
5. A equipe de saúde/endemia coleta exemplares de hospedeiros intermediários nos criadouros locais e os remete a um laboratório.
6. O laboratório faz a investigação molecular da presença de formas larvares de *S. mansoni* nos hospedeiros intermediários, comunicando prontamente os resultados positivos às equipes locais.
7. As equipes locais responsáveis realizam intervenções de saneamento básico, controle de hospedeiros intermediários, educação em saúde, mobilização comunitária.
8. Essas ações são repetidas anualmente; após cinco anos sem registro de casos autóctones, a localidade estará habilitada para certificação de interrupção de transmissão.

4.2.2 Testagem em Moluscos

4.2.2.1 Monitoramento de focos de transmissão

Considerando as dificuldades encontradas em relação ao transporte de moluscos no Brasil, o Fio-Schisto recomenda que seja elaborada legislação específica para o transporte de material biológico que tenha importância para a saúde pública, facilitando assim o acesso aos laboratórios de referência.

O monitoramento deve ser realizado anualmente na estação seca, levando-se em consideração os seguintes fatores: (1) na estação seca os criadouros costumam abrigar uma maior quantidade de moluscos; (2) em cursos de água intermitentes, deve-se realizar a coleta de moluscos em um momento que este ainda contenha água suficiente para abrigar uma densa população de caramujos; (3) mesmos nos cursos de água perenes é necessário ter cuidado com a escolha da época da coleta, levando em conta as variações locais nos criadouros, de forma que a coleta seja realizada em um momento que a densidade populacional dos caramujos seja alta; (4) as coletas devem ser realizadas por equipes treinadas de forma que sejam coletados um número expressivo de caramujos (no mínimo 20 por ponto) pois isto aumenta as chances de detecção do parasito; (5) em áreas de baixa endemicidade, a probabilidade de coleta de caramujos positivos para o parasito é baixa, assim, a quantidade de moluscos coletados deve ser alta (preferencialmente 100 exemplares, de tamanho variado, por ponto).

A cada ciclo de monitoramento, além da detecção de *S. mansoni* deve ser feita a identificação específica dos moluscos.

4.2.2.2 Pontos de coleta

Serão objeto de estudo os locais de transmissão nas localidades consideradas prioritárias sob o ponto de vista epidemiológico. Deve ser realizada a coleta do maior número possível de moluscos para aumentar a chance do encontro de *S. mansoni*. Sugere-se que a coleta seja realizada por uma equipe de no mínimo 3 agentes de saúde, sendo que preferencialmente, ao menos um deles tenha treinamento e experiência em coleta de moluscos.

Os pontos de coleta devem ser georeferenciados e a maior quantidade de informações sobre o ponto de coleta deve ser registrado, conforme abaixo:

- Local
- Município/Estado
- Data
- Nome do coletor
- Coordenadas geográficas
- Corpo Hídrico (rio, córrego, lagoa, etc)
- Velocidade da água (parada, lenta, rápida)

- Tipo de ocupação das margens do curso d'água (rural ou urbano)
- Motivo contato com água:
- Impactos antrópicos das margens (Acentuado, moderado, ausente).
- Cor da água (Transparente/moderada/opaca)
- Odor da água e/ou sedimento (acentuado, moderado, ausente)
- Oleosidade da água e/ou sedimento (acentuado, moderado, ausente)
- Presença de plantas aquáticas (acentuado, moderado, ausente)
- Tipo de fundo (arenoso/cimento/canalização/lama)
- Número e diâmetro dos moluscos coletados

Os moluscos do mesmo ponto de coleta devem ser acondicionados em recipientes plásticos (potes ou sacos plásticos) até o local onde serão processados. O recipiente deve ter o número do ponto de coleta. Caso os moluscos sejam examinados e identificados pelos próprios agentes de saúde não há necessidade de embalar os moluscos.

4.2.2.3 Embalagem e transporte

O Fio-Schisto recomenda manter as instruções do guia de Vigilância e Controle de Moluscos de Importância Epidemiológica: Diretrizes Técnicas (2014)⁸.

Para a remessa de moluscos vivos destinados à identificação e ao exame de infecção por *S. mansoni*, propõe-se que seja adotada a técnica que se segue, desenvolvida por W. L. Paraense:

- 1) É fundamental que se verifique se todos os moluscos estão vivos antes que sejam embalados; para isso, eles devem ser colocados numa fina lâmina de água e observados quanto à sua movimentação.
- 2) Umedeça com água um pedaço de gaze de algodão (de 30 a 50cm de comprimento x 20cm de largura), espremendo-o muito bem, de modo que fique levemente úmido. Esse detalhe é muito importante, pois o excesso de água mata os moluscos por asfixia, uma vez que respiram o ar atmosférico pois são pulmonados.
- 3) Estenda a gaze sobre uma superfície plana e coloque os moluscos transversalmente e enfileirados, de modo que fiquem distantes uns dos outros. Tal distância dependerá do tamanho do exemplar, sendo 1cm para os menores (por exemplo: *Drepanotrema*) e 2cm para os maiores (*Biomphalaria*). Nenhum exemplar deve ser colocado nas margens da gaze, as quais devem ter cerca de 3cm livres, para facilitar o fechamento do cilindro.

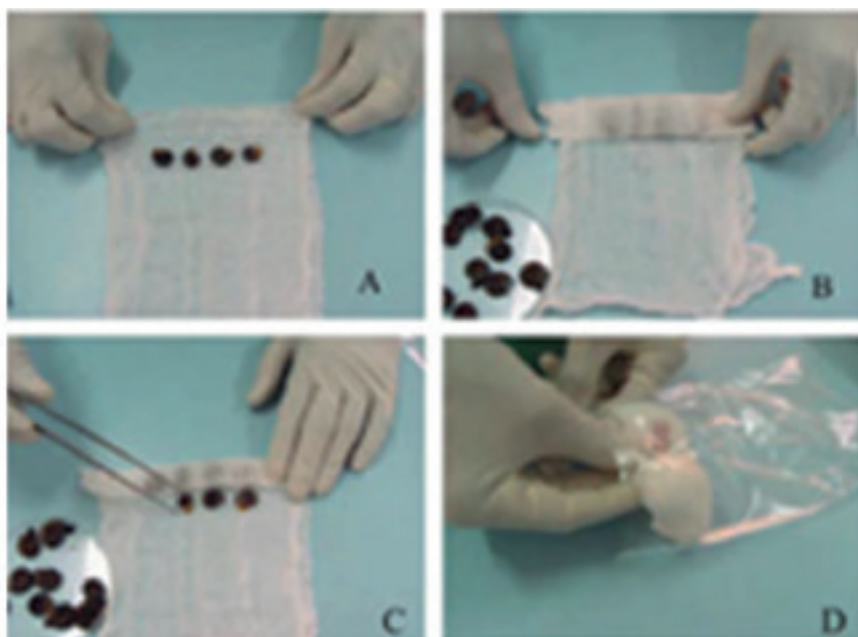


Figura 3. De A a D: etapas da embalagem de moluscos límnicos para remessa.

4) Uma vez que a fileira esteja pronta, a gaze deve ser dobrada sobre os moluscos. Outros exemplares devem ser acondicionados sobre a gaze, e novas fileiras devem ser organizadas usando-se a mesma metodologia. Dessa forma, gradativamente, os moluscos vão sendo organizados em fileiras, entre as dobras da gaze. Entre a última fileira de moluscos e a margem superior da gaze, deve existir uma distância capaz de envolver todo o cilindro. Para se formar o cilindro, as margens direita e esquerda devem ser dobradas e, em seguida, a margem superior deve envolver todo o material, evitando-se que os exemplares consigam sair do cilindro.

5) Caso existam muitos exemplares em uma única amostra, vários cilindros devem ser formados, para garantir a sobrevivência dos moluscos. Cada amostra deve ser colocada em um saco plástico capaz de envolver todo o cilindro, evitando-se que a gaze perca a umidade. A identificação de cada amostra (com o nome da localidade, o tipo de criadouro, o nome do coletor, a data da coleta, etc.) deve ser colocada dentro do saco plástico, distante da gaze, com o uso de dois sacos plásticos ou de dobras no plástico, evitando-se o contato.

6) O material deve ser colocado em uma caixa resistente, envolta em pedaços de isopor, para se evitar qualquer colisão com as laterais da caixa e possíveis danos ao molusco.

7) A caixa não deve ser perfurada e nem ser submetida à refrigeração durante o transporte.

8) Evite a exposição do material a moscas durante todo o procedimento de embalagem, pois esses insetos depositam seus ovos nos tecidos dos moluscos, e as larvas se alimentam destes, levando-os à morte. A longevidade dos moluscos sob essas circunstâncias dependerá de vários fatores, tais como a espécie em questão (exemplares de Pomacea possuem maior resistência, podendo sobreviver por várias semanas ou meses, desde que bem embalados) e a presença de formas larvais de trematódeos, pois os exemplares parasitados morrem mais facilmente. Esse método não é recomendado para exemplares de ancilídeos, os quais devem ser transportados com uma película de água do criadouro, em frascos hermeticamente fechados.

Em situações em que o envio dos caramujos para os laboratórios de referência não for imediato, os moluscos devem ser colocados vivos em etanol 70% em recipientes com tampa que vede bem. Cada recipiente deve conter moluscos do mesmo ponto de coleta. A quantidade de etanol deve ser 3x o volume de molusco. Caso necessário, dividir a quantidade dos moluscos do mesmo ponto de coleta em dois recipientes. Assim que possível enviar para os laboratórios de referência estes frascos hermeticamente fechados. Nestes casos só serão realizadas análises moleculares, tanto para a identificação da espécie do molusco quanto para a detecção de *S. mansoni*.

4.2.2.4 Identificação da espécie dos moluscos e verificação da presença de *Schistosoma mansoni*

Método de identificação de moluscos

É indicado a taxonomia morfológica⁸⁰ para a identificação das espécies presentes nos criadouros. Em caso de dúvida, os moluscos devem ser encaminhados aos laboratórios de referência para a identificação integrativa, utilizando-se os caracteres morfológicos associados a taxonomia molecular⁸⁰⁻⁸².

Método de detecção de *S. mansoni*

Em áreas de alta e média endemicidade, em que *B. glabrata* é a espécie transmissora, os métodos clássicos de estímulo luminoso e esmagamento dos moluscos entre placas de vidro⁸³ devem ser priorizados, devido ao baixo custo.

Em áreas em que *B. straminea* e *B. tenagophila* são as transmissoras, bem como em áreas de baixa endemicidade (qualquer espécie transmissora), os métodos moleculares são mais indicados. Apesar do alto custo destes métodos, são baixas as chances de detecção através do método clássico nas situações descritas neste tópico, justificando assim o emprego destas técnicas.

É recomendada a verificação de detecção de *S. mansoni* por teste diagnóstico de alta sensibilidade e especificidade, podendo ser em dois passos, começando com teste de alta sensibilidade, confirmado pelo segundo de alta especificidade.

Nos casos da detecção molecular de *S. mansoni*, deve-se utilizar os moluscos em grupo (pool). Sugere-se grupo (pool) de no mínimo 10 e no máximo 20 caramujos do mesmo ponto de coleta.

Preparação dos moluscos em pool para extração de DNA

O pool dos moluscos após esmagados entre placas de vidro devem ser colocados juntos no tubo de Falcon de 50 ml contendo 20 mL solução de ácido clorídrico (7ml de HCl + 993 ml de água) + 20 ml de água de torneira, e colcados em Banho Maria à 37°C por 4 horas (homogeneizar o conteúdo pelo menos 3 vezes neste período). Em seguida o material deve ser passado em gaze, conforme descrito para o método de Baerman (Moraes, 1948). Após a sedimentação, o material deve ser centrifugado a 12.000g por 10 min e o precipitado, criopreservado (-70°C) ou submetido diretamente à extração de DNA^{v84}.

A extração de DNA deve ser realizada com uma pequena parte do material que foi sedimentado. Cada laboratório de referência deve utilizar a extração de DNA padronizada na sua rotina.

A partir do DNA é sugerido que seja feita tanto a identificação do molusco quanto a detecção de *S. mansoni* por técnicas moleculares. A detecção deve seguir a recomendação da WHO, utilizando técnicas moleculares de alta sensibilidade e especificidade, podendo ser em dois passos, e que sejam acessíveis aos laboratórios de referência. Para primeiro passo, sugere-se a técnica de amplificação isotérmica mediada por loop (LAMP), seguindo o protocolo estabelecido por Mesquita et al (2021)⁸⁵ e para o segundo passo (pools positivos) é sugerido o sequenciamento nucleotídico da região Citocromo oxidase subunidade I (COI).

4.2.2.5 Monitoramento para certificação da interrupção da transmissão

Deve-se utilizar o critério da OMS para interrupção da transmissão, isto é nenhum caso autóctone reportado em cinco anos consecutivos. Os locais a serem monitorados serão aqueles estabelecidos como prioritários de acordo com os critérios epidemiológicos e devem ser feitos anualmente, utilizando-se o preconizado anteriormente no item 1.3 “Em áreas em que *B. straminea* e *B. tenagophila* são as transmissoras, bem como em áreas de baixa endemicidade (qualquer espécie transmissora)”.

Os principais indicadores operacionais para controle de moluscos são:

- a. Percentual de criadouros pesquisados: é a proporção de criadouros pesquisados em um ano, em relação ao total de criadouros programados no mesmo período.

$$PCP = (\text{N}^\circ \text{ de criadouros pesquisados no ano} \times 100) / \text{Total de criadouros programados no mesmo período.}$$

Este indicador demonstra se as ações de monitoramento estão sendo realizadas de acordo com o pactuado.

- b. Percentual de caramujos positivos: é o número de caramujos identificado por espécie (Bg=B.glabrata; Bs= B.straminea; Bt= B.tenagophila), positivos para *S. mansoni* nos criadouros de uma localidade, dividido pelo total de caramujos examinados da mesma espécie.

$$PCPos = (\text{N}^\circ \text{ de caramujos (Bg ou Bs ou Bt) positivos} \times 100) / \text{Total de caramujos (Bg ou Bs ou Bt) examinados}$$

Este indicador demonstra se as ações de saneamento, controle ambiental e controle de moluscos estão sendo efetivas na redução da taxa de infecção dos caramujos.

- c. Percentual de focos de transmissão ativos: é o número de focos de transmissão positivos no monitoramento anual em relação aos focos de transmissão inicialmente identificados no marco zero das ações.

$$PFA = (\text{número de focos de transmissão com detecção de } S. \text{mansoni} \times 100) / \text{total de focos identificados no marco zero das ações.}$$

Este indicador demonstra se as ações de saneamento, controle ambiental e controle de moluscos estão sendo efetivas na eliminação de focos de transmissão de esquistossomose.

4.3 INVESTIMENTO EM PESQUISAS

4.3.1 Testagem em humanos

Há a necessidade de validação laboratorial e clínica dos testes sorológicos para a esquistossomose aprovados pela ANVISA. Há também necessidade de estudos que avaliem a efetividade da estratégia de diagnóstico em duas etapas e da estratégia de testagem-tratamento sobre a redução do número de casos de infecção em áreas endêmicas.

Primeira atividade: estruturar um biobanco com amostras de qualidade e bem caracterizadas para utilização na validação dos testes atualmente disponíveis e dos testes *point-of-care* a serem desenvolvidos por laboratórios públicos de produção. Uma das necessidades é a comparação de áreas com diferentes perfis epidemiológicos. Para que essa pesquisa seja realizada, é essencial que esta avaliação seja multicêntrica com protocolos consensuais e com mesmos antígenos. Os testes a serem utilizados deverão ser avaliados e certificados pela ANVISA. Existe uma recomendação da Fiocruz (Nota Técnica 01/2019 VPPCB, de 9 de setembro de 2019) para que haja uma comparação de testes de diagnóstico sorológicos para esquistossomose que continua atualizada.

Referente aos estudos que buscam avaliar a efetividade da estratégia de busca ativa proposta pelo grupo e da estratégia de teste-e-trate, é necessário desenhar protocolo de busca ativa customizado por área de acordo com o impacto na transmissão de cada faixa etária e gênero. Já foi observado, no Brasil, que em áreas de baixíssima positividade para esquistossomose quase não se encontra crianças infectadas. Ainda em tempo, o segundo teste deverá ser realizado de acordo com o que é possível para cada realidade do LACEN. Sugere-se que não seja realizado em laboratórios periféricos e sim, centralizados em LACENs.

Segunda atividade: a partir dos estudos em áreas endêmicas realizados na primeira atividade, alimentar o biobanco com amostras multicêntricas. Essas amostras seriam bem caracterizadas para a validação de testes, especialmente para a vigilância. Os centros receberiam as mesmas amostras para validação de testes, por exemplo, de acordo com a estruturação da utilização das amostras coletadas. Devido a dimensão e importância, a Fiocruz poderia ser a responsável por esse biobanco que conteria amostras de soro, urina, fezes e material nucléico extraído dessas amostras para minimizar a degradação das amostras. Sugere-se ainda que para fezes sejam mantidas amostras *in natura* e realizadas via Helmintex. Será necessária a validação deste biobanco com testes de diagnóstico sendo utilizado nas mesmas amostras frescas e após estocagem. Como ponto de partida, sugere-se utilizar protocolos bem estabelecidos como os encontrados na *Find Diagnostics* (<https://www.finddx.org/>).

Terceira atividade: validação clínica ou em campo para a estratégia de busca de casos pois a prevalência, quanto maior a vigilância, tende a cair. Desta forma, deverá ser testado um número muito grande de amostras para se encontrar amostras positivas. Lembrando que uma lâmina de KK resulta em muita falha no diagnóstico, necessitando que novos testes para diagnóstico sejam desenvolvidos e a utilização de mais de um teste para diagnóstico.

Quarta atividade: desenvolvimento de um teste *point of care* (POC) para ser utilizado como o primeiro teste no diagnóstico. É sabido que Bio-Manguinhos possui a capacidade de produção de testes deste tipo, entretanto é necessário que esta demanda venha do Ministério da Saúde como política de saúde pública para eliminação de doenças negligenciadas e melhoria do diagnóstico e qualidade de vida. Para a produção de um teste *point-of-care*, sugere-se que se inicie pelos antígenos já utilizados em ensaios de ELISA. É também importante o fortalecimento dos laboratórios que realizam os testes de ELISA e de RIFI atualmente (Adolfo Lutz-SP pelo Dr Pedro Luis e IRR-Fiocruz MG pela Dra Rafaella Fortini). Nos estados brasileiros que ainda não são capacitados para a realização de testes sorológicos para esquistossomose, recomenda-se que comecem a realizá-los.

4.3.2 Testagem em moluscos

É primordial que investimentos financeiros em pesquisas sejam realizados, especialmente nas áreas de:

a. Transporte de material biológico

De acordo com o que foi exposto anteriormente sobre as dificuldades no transporte de material, o Fio-Schisto recomenda que sejam realizadas pesquisas testando novas metodologias de envio de

material. Atualmente, recomenda-se o envio dos caramujos vivos para que estes sejam processados da forma correta nos laboratórios de referência. No entanto, durante o transporte, geralmente alguns e as vezes todos os exemplares morrem, impossibilitando o trabalho dos serviços de referência. Assim, novas alternativas de envio de moluscos preservados sem o uso de fixadores líquidos (membranas e filtros), fixados em álcool ou previamente processados pelas equipes regionais, podem ajudar a aumentar a eficiência dos métodos de monitoramento.

b. Técnicas de diagnóstico mais sensíveis e de baixo custo, tais como NIR (Espectroscopia no infravermelho próximo) e Detecção de rastros de DNA do molusco e/ou *S. mansoni* a partir de amostra de água (eDNA)

Atualmente estão disponíveis várias técnicas promissoras de diagnóstico. No entanto, para que estas possam ser utilizadas em programas de monitoramento, é necessário padronizar e criar alternativas para problemas encontrados na aplicação destas na rotina. Entre o surgimento de uma nova tecnologia e sua efetiva aplicação prática, é necessário muito investimento.

Entre as técnicas promissoras, podemos citar a de DNA ambiental, na qual o DNA alvo é obtido de amostras do ambiente. A utilização desta técnica para o monitoramento da transmissão da esquistossomose permite detectar a presença de cercárias sem a necessidade de se coletar moluscos. No entanto, a técnica ainda precisa ser mais bem padronizada e sua confiabilidade e reprodutibilidade devem ser avaliadas.

Outra técnica muito promissora é a espectroscopia vibracional no infravermelho próximo (NIR). Esta técnica já tem sido utilizada para a detecção de Zika virus e outros arbovirus, por exemplo. Esta técnica é rápida, não demanda o uso de reagentes e tem um bom custo-benefício. Em uma estimativa feita em relação ao diagnóstico de Zika virus, o NIR se mostrou 18 vezes mais rápido e 110 vezes mais barato que a RT-qPCR⁸⁶. No entanto, a disponibilidade do equipamento representa um gargalo e a padronização do seu uso para a detecção de *S. mansoni* e para a identificação das espécies de *Biomphalaria* deve ser investigada mais profundamente pois os testes ainda estão em fase inicial⁸⁷.

REFERÊNCIAS

1. Araujo MIAS, Hoppe B, Medeiros M, Alcântara L, Almeida MC, Schriefer A, et al. Impaired T helper 2 response to aeroallergen in helminth-infected patient with asthma. *J Infect Dis.* 2004;
2. Gomes ECS, Silva IEP, Nascimento WRC, Loyo RM, Domingues ALC, Barbosa CS. Urban schistosomiasis: An ecological study describing a new challenge to the control of this neglected tropical disease. *Lancet Reg Heal - Am.* 2022;8(100144).
3. De Oliveira Duarte H, Droguett EL, Moura M das C, de Souza Gomes EC, Barbosa C, Barbosa V, et al. An ecological model for quantitative risk assessment for schistosomiasis: The case of a patchy environment in the coastal tropical area of Northeastern Brazil. *Risk Anal.* 2014;
4. Figueiredo JP, Oliveira RR, Cardoso LS, Barnes KC, Grant A V., Carvalho EM, et al. Adult worm-specific IgE/IgG4 balance is associated with low infection levels of *Schistosoma mansoni* in an endemic area. *Parasite Immunol.* 2012;34(12):604-10.
5. Oliveira RR, Figueiredo JP, Cardoso LS, Jabar RL, Souza RP, Wells MT, et al. Factors associated with resistance to *Schistosoma mansoni* infection in an endemic area of Bahia, Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 2012;86(2):296-305.
6. PAHO, WHO. 49th DIRECTING COUNCIL: FINAL REPORT. 2009;(October 2009):38-44.
7. BRASIL. Guia De Vigilância Em Saúde [Internet]. 2021. 773 p. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_1ed_atual.pdf
8. BRASIL, Saúde M da. VIGILÂNCIA DA ESQUISTOSSOMOSE MANSONI: Diretrizes Técnicas. 2014. 146 p.
9. Pernambuco, Secretaria Estadual de Saúde. SANAR: Programa de Enfrentamento às Doenças Negligenciadas - Pernambuco 2011-2014. 2014;1-126.
10. Facchini LA, Nunes BP, Felisberto E, Da Silva JAM, Da Silva Junior JB, Tomasi E. Assessment of a Brazilian public policy intervention to address schistosomiasis in Pernambuco state: The SANAR program, 2011-2014. *BMC Public Health.* 2018;
11. PERNAMBUCO. Esquistossomose e Geo-helminthiases - Relatório das condições de saneamento das áreas/localidades hiperendêmicas em Pernambuco. 2013;1-134.
12. Pernambuco. Plano Integrado de Ações para o Enfretamento às Doenças Negligenciadas no Estado de Pernambuco/ SANAR. Secr Estadual Saúde [Internet]. 2015;Série A:46. Available from: http://portal.saude.pe.gov.br/sites/portal.saude.pe.gov.br/files/plano_sanar_2_edicao_29.08.17.pdf
13. Pernambuco. Plano de Ações para o enfrentamento às Doenças Negligenciadas. 2019;
14. Xu J, Li S, Guo J, Ai E. The WHO new guideline to control and eliminate human schistosomiasis: implications for the verification of transmission interruption and surveillance of *Schistosoma japonicum* in China. *Infect Dis Poverty.* 2022;11(79).
15. WHO. Ending the neglect to attain the sustainable development goals: a road map for neglected tropical diseases 2021-2030: overview. 2020.
16. WHO. WHO guideline on control and elimination of human schistosomiasis. 2022.
17. Katz N. Schistosomiasis control in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* [Internet]. 1998 [cited 2022 Sep 7];93(suppl 1):33-5. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02761998000700005&lng=en&tlng=en
18. Barbosa FS, Costa DPP. A long-term schistosomiasis control project with molluscicide in a rural area of Brazil. *Ann Trop Med Parasitol* [Internet]. 1981 Feb 24 [cited 2022 Sep 7];75(1):41-52. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00034983.1981.11687407>
19. Pieri OS, Gonçalves JF, Sarquis O. Repeated focal mollusciciding for snail control in a sugar-cane area of northeast Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* [Internet]. 1995 Aug [cited 2022 Sep 7];90(4):535-6. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02761995000400022&lng=en&tlng=en
20. Costa MFL e, Guerra HL, Pimenta Junior FG, Firmo JOA, Uchoa E. Avaliação do Programa de Controle da Esquistossomose (PCE/PCDEN) em municípios situados na Bacia do Rio

São Francisco, Minas Gerais, Brasil. Rev Soc Bras Med Trop [Internet]. 1996 Apr [cited 2022 Sep 7];29(2):117–26. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86821996000200004&lng=pt&tlng=pt

21. Katz N. Inquérito Nacional de Prevalência da Esquistossomose mansoni e Geo-helminthoses. CP-qRR; 2018. p. 76.
22. Cardim LL, Ferraudo AS, Pacheco STA, Reis RB, Silva MMN, Carneiro DDMT, et al. Análises espaciais na identificação das áreas de risco para a esquistossomose mansônica no município de Lauro de Freitas, Bahia, Brasil. Cad Saude Publica. 2011;27:899–908.
23. Fonseca F, Freitas C, Dutra L, Guimarães R, Carvalho O. Spatial modeling of the schistosomiasis mansoni in Minas Gerais State, Brazil using spatial regression. Acta Trop. 2014;
24. dos Santos AD, Lima ACR, Santos MB, Alves JAB, Góes MA de O, Nunes MAP, et al. Spatial analysis for the identification of risk areas for schistosomiasis mansoni in the state of Sergipe, Brazil, 2005-2014. Rev Soc Bras Med Trop. 2016;
25. Colley DG. Morbidity control of schistosomiasis by mass drug administration: How can we do it best and what will it take to move on to elimination? Trop Med Health. 2014;
26. Brasil, IBGE. Panorama e pesquisas [Internet]. 2022. Available from: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/panorama>
27. IBGE. Recenseamento geral do Brasil de 1950. 1950.
28. IBGE. Recenseamento geral do Brasil de 1951. 1951.
29. WHO. The Human Right to Water and Sanitation Media brief. UN-Water Decad Program Advocacy Commun Water Supply Sanit Collab Counc. 2011;
30. Carmo EH, Barreto ML. Esquistossomose mansônica no estado da Bahia, Brasil: tendências históricas e medidas de controle. Cad Saude Publica. 1994;
31. Kloetzel K, Schuster NH. Repeated mass treatment of schistosomiasis mansoni: experience in hyperendemic areas of Brazil. I. Parasitological effects and morbidity. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1987;
32. Knopp S, Mohammed KA, Ali SM, Khamis IS, Ame SM, Albonico M, et al. Study and implementation of urogenital schistosomiasis elimination in Zanzibar (Unguja and Pemba islands) using an integrated multidisciplinary approach. BMC Public Health. 2012;
33. Landouré A, Dembélé R, Goita S, Kané M, Tuinsma M, Sacko M, et al. Significantly reduced intensity of infection but persistent prevalence of schistosomiasis in a highly endemic region in Mali after repeated treatment. PLoS Negl Trop Dis. 2012;
34. Rollinson D, Knopp S, Levitz S, Stothard JR, Tchuem Tchuente LA, Garba A, et al. Time to set the agenda for schistosomiasis elimination. Acta Trop. 2013;
35. Barbosa FS, Pinto R, Souza OA. Control of schistosomiasis mansoni in a small north east brazilian community. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1971;
36. Barbosa FS, Cruz OJ da, Hollanda E, Siqueira SA V., Carvalho MAP de, Gomes ML, et al. Modelo alternativo para o controle da esquistossomose: estado atual do projeto no Estado do Espírito Santo, Brasil. Cad Saude Publica. 1993;
37. Enk MJ, Lima ACL, Barros H da S, Massara CL, Coelho PMZ, Schall VT. Factors related to transmission of and infection with Schistosoma mansoni in a village in the South-eastern Region of Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2010;
38. Coura-Filho P, Farah MWC, Rezende DF de, Lamartine S da S, Carvalho OS, Katz N. Determinantes ambientais e sociais da esquistossomose mansoni em Ravena, Minas Gerais, Brasil. Cad Saude Publica. 1995;
39. Vasconcelos CH, Cardoso PCM, Quirino WC, Massara CL, Amaral GL, Cordeiro R, et al. Avaliação de medidas de controle da esquistossomose mansoni no Município de Sabará, Minas Gerais, Brasil, 1980-2007. Cad Saude Publica. 2009;
40. Costa MFL e, Rocha RS, Magalhães MH de A, Katz N. Um modelo hierárquico de análise das variáveis sócio-econômicas e dos padrões de contatos com águas associados à forma hepatoesplênica da esquistossomose. Cad Saude Publica. 1994;

41. De Lima e Costa MFF, Rocha RS, De Almeida Magalhães MH, Katz N. A clinico-epidemiological survey of schistosomiasis mansoni in a hyperendemic area in minas gerais state (comercinho, brazil). i. differences in the manifestations of schistosomiasis in the town centre and in the environs. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1985;
42. Sarvel AK, Oliveira ÁA, Silva AR, Lima ACL, Katz N. Evaluation of a 25-year-program for the control of schistosomiasis mansoni in an endemic area in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5(3).
43. Barbosa LM, Silva LK, Reis EA, Azevedo TM, Costa JM, Blank WA, et al. Characteristics of the Human Host Have Little Influence on Which Local Schistosoma mansoni Populations Are Acquired. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;
44. Lima e Costa MF, Rocha RS, Leite ML, Carneiro RG, Colley D, Gazzinelli G, et al. A multivariate analysis of socio-demographic factors, water contact patterns and Schistosoma mansoni infection in an endemic area in Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1991;
45. Massara CL, Peixoto SV, Da Silva Barros H, Enk MJ, Dos Santos Carvalho O, Schall V. Factors associated with schistosomiasis mansoni in a population from the municipality of jaboticatubas, State of Minas Gerais, Brazil. In: *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz.* 2004.
46. Ximenes R, Southgate B, Smith PG, Guimarães Neto L. Socioeconomic determinants of schistosomiasis in an urban area in the Northeast of Brazil. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Heal.* 2003;
47. Silva J de P, Ramos SB, Andrade M De. Análise multivariada da esquistossomose no estado de Minas Gerais: análise de componentes principais. *ABCS Heal Sci.* 2018;
48. Gomes EC de S, Leal-Neto OB, Albuquerque J, Silva HPD, Barbosa CS. Schistosomiasis transmission and environmental change: a spatio-temporal analysis in Porto de Galinhas, Pernambuco - Brazil. *Int J Health Geogr.* 2012;
49. Palasio RGS, Bortoleto AN, Rosa-Xavier IG, Andrighetti MTM, Tuan R, Chiaravalloti-Neto F. Schistosomiasis in the Middle Paranapanema river region, state of São Paulo, Brazil: Does it matter today for public health? *Rev Soc Bras Med Trop.* 2019;
50. Favre TC, Pereira APB, Beck LCNH, Galvão AF, Pieri OS. School-based and community-based actions for scaling-up diagnosis and treatment of schistosomiasis toward its elimination in an endemic area of Brazil. *Acta Trop.* 2015;
51. Poague KIH, Mingoti SA, Heller L. Water, sanitation and schistosomiasis mansoni: a study based on the Brazilian National Prevalence Survey (2011 – 2015). *Cien Saude Colet.* 2022;
52. Pellon AB, Teixeira I. Distribuição da esquistossomose mansônica no Brasil. 1950.
53. Pellon AB, Teixeira I. O Inquérito helmintológico escolar em cinco Estados das regiões: Leste, sul e centro-oeste. 1953;
54. Brasil, Ministério da Saúde. Levantamento Nacional de Prevalência da esquistossomose mansoni, 1975 -1979. 1981;
55. Esrey SA, Potash JB, Roberts L, Shiff C. Effects of improved water supply and sanitation on ascariasis, diarrhoea, dracunculiasis, hookworm infection, schistosomiasis, and trachoma. *Bulletin of the World Health Organization.* 1991.
56. Grimes JET, Croll D, Harrison WE, Utzinger J, Freeman MC, Templeton MR. The Relationship between Water, Sanitation and Schistosomiasis: A Systematic Review and Meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;
57. Tanaka H, Tsuji M. From discovery to eradication of Schistosomiasis in Japan: 1847-1996. *Int J Parasitol.* 1997;
58. Hillyer G V., Tsang VCW, Vivas-Gonzalez BE, Noh J, Ahn LH, Vorndam V. Age-specific decrease in seroprevalence of schistosomiasis in Puerto Rico. *Am J Trop Med Hyg.* 1999;
59. Coura-Filho P. Participação popular no controle da esquistossomose através do Sistema Único de Saúde (SUS), em Taquaraçu de Minas, (Minas Gerais, Brasil), entre 1985-1995: construção de um modelo alternativo. *Cad Saude Publica.* 1998;
60. Evan Secor W. Water-based interventions for schistosomiasis control. *Pathog Glob Health.* 2014;
61. Laamrani H, Khallaayoune K, Boelee E, Laghroubi MM, Madsen H, Gryseels B. Evaluation of envi-

- ronmental methods to control snails in an irrigation system in Central Morocco. *Trop Med Int Heal*. 2000;
62. Al-Madani AA. Schistosomiasis control in Saudi Arabia with special reference to the period 1983-1988. *Public Health*. 1990;
 63. Incani RN. The Venezuelan experience in the control of schistosomiasis mansoni. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1987;
 64. Sokolow SH, Jones IJ, Jocque M, La D, Cords O, Knight A, et al. Nearly 400 million people are at higher risk of schistosomiasis because dams block the migration of snail-eating river prawns. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 2017;
 65. Steinmann P, Keiser J, Bos R, Tanner M, Utzinger J. Schistosomiasis and water resources development: systematic review, meta-analysis, and estimates of people at risk. *Lancet Infectious Diseases*. 2006.
 66. Sokolow SH, Wood CL, Jones IJ, Swartz SJ, Lopez M, Hsieh MH, et al. Global Assessment of Schistosomiasis Control Over the Past Century Shows Targeting the Snail Intermediate Host Works Best. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;
 67. King CH, Bertsch D. Historical Perspective: Snail Control to Prevent Schistosomiasis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;
 68. McCullough FS, Gayral P, Duncan J, Christie JD. Molluscicides in schistosomiasis control. *Bull World Health Organ*. 1980;
 69. Dai JR, Wang W, Liang YS, Li HJ, Guan XH, Zhu YC. A novel molluscicidal formulation of niclosamide. *Parasitol Res*. 2008;
 70. Coelho PMZ, Caldeira RL. Critical analysis of molluscicide application in schistosomiasis control programs in Brazil. *Infect Dis Poverty*. 2016;
 71. Li Y, Li PK, Roberts MJ, Arend RC, Samant RS, Buchsbaum DJ. Multi-targeted therapy of cancer by niclosamide: A new application for an old drug. *Cancer Letters*. 2014.
 72. Xu M, Lee EM, Wen Z, Cheng Y, Huang WK, Qian X, et al. Identification of small-molecule inhibitors of Zika virus infection and induced neural cell death via a drug repurposing screen. *Nat Med [Internet]*. 2016;22(10):1101-7. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm>.
 73. Congresso Nacional do Brasil. Constituição Brasileira. www.planalto.gov.br 1988.
 74. Vliet SM, Dasgupta S, Volz DC. Niclosamide Induces Epiboly Delay during Early Zebrafish Embryogenesis. *Toxicol Sci [Internet]*. 2018;166(2):306-17. Available from: <https://academic.oup.com/toxicology/article/166/2/306/5079845>
 75. Zhu B, He W, Yang F, Chen L. High-throughput transcriptome sequencing reveals the developmental toxicity mechanisms of niclosamide in zebrafish embryo. *Chemosphere*. 2020 Apr 1;244:125468.
 76. Oliveira-Filho EC, Paumgarten FJR. Toxicity of Euphorbia milii Latex and Niclosamide to Snails and Nontarget Aquatic Species. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2000 Jul 1;46(3):342-50.
 77. Huang DG, Zhen JH, Quan SQ, Liu M, Liu L. Risk Assessment for Niclosamide Residues in Water and Sediments from Nan Ji Shan Island within Poyang Lake Region, China. *Adv Mater Res [Internet]*. 2013 Jul [cited 2022 Sep 7];721:608-12. Available from: <https://www.scientific.net/AMR.721.608>
 78. Fernandez MA, Thiengo SC, Amaral R. Técnicas Malacológicas [Internet]. *Vigilância e controle de moluscos de importância epidemiológica*. 2008. 43-70 p. Available from: <http://www.saude.gov.br/editora>
 79. Wiegand RE, Fleming FM, de Vlas SJ, Odiere MR, Kinung'hi S, King CH, et al. Defining elimination as a public health problem for schistosomiasis control programmes: beyond prevalence of heavy-intensity infections. *Lancet Glob Heal*. 2022;10(9):e1355-9.
 80. PARAENSE WL. Estado atual da sistemática dos planorbídeos brasileiros.(Mollusca, Gastropoda). *Arq do Mus Nac Do Rio Janeiro*. 1975;55:105-128.
 81. Folmer O, Black M, Hoeh W, Lutz R, Vrijenhoek R. DNA primers for amplification of mitochondrial cytochrome c oxidase subunit I from diverse metazoan invertebrates. *Mol Mar Biol Biotechnol*. 1994;

82. Caldeira RL, Teodoro TM, Jannotti-Passos LK, Lira-Moreira PM, Goveia CDO, Carvalho ODS. Characterization of South American Snails of the Genus *Biomphalaria* (Basommatophora: Planorbidae) and *Schistosoma mansoni* (Platyhelminthes: Trematoda) in Molluscs by PCR-RFLP. *Biomed Res Int* [Internet]. 2016;2016. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/1045391>
83. K. J-PL, L. CR, S. CO. Técnicas utilizadas no estudo dos moluscos do gênero *Biomphalaria* e na manutenção do ciclo de *Schistosoma mansoni*. In: *Schistosoma mansoni* e esquistossomose: uma visão multidisciplinar. 2008.
84. Caldeira RL, Jannotti-Passos LK, Dos Santos Carvalho O. Use of Molecular Methods for the Rapid Mass Detection of *Schistosoma mansoni* (Platyhelminthes: Trematoda) in *Biomphalaria* spp. (Gastropoda: Planorbidae). *J Trop Med*. 2017;
85. Mesquita SG, Neves FG dos S, Scholte RGC, Carvalho O dos S, Fonseca CT, Caldeira RL. A loop-mediated isothermal amplification assay for *Schistosoma mansoni* detection in *Biomphalaria* spp. from schistosomiasis-endemic areas in Minas Gerais, Brazil. *Parasites and Vectors*. 2021;
86. Fernandes JN, Dos Santos LMB, Chouin-Carneiro T, Pavan MG, Garcia GA, David MR, et al. Rapid, noninvasive detection of Zika virus in *Aedes aegypti* mosquitoes by near-infrared spectroscopy. *Sci Adv*. 2018;
87. Valladares V, Pasquini C, Thiengo SC, Mello-Silva CC. Feasibility of near-infrared spectroscopy for species identification and parasitological diagnosis of freshwater snails of the genus *Biomphalaria* (Planorbidae). *PLoS One*. 2021;

