

André da Silva Arena

SECRETARIA
DE
PÓS-GRADUAÇÃO
I. B.

Schistosoma mansoni: atividade de oxamniquine e praziquantel em diferentes
estágios de desenvolvimento das linhagens MAP e OuH *in vivo*

Este exemplar corresponde à redação final
da tese defendida pelo (a) candidato a:
André da Silva Arena
e aprovada pela Comissão Julgadora.

28/08/97

L. Candido de S.

Tese apresentada ao Departamento de
Parasitologia do Instituto de Ciências
Biológicas da Universidade Estadual de
Campinas com um dos requisitos para a
obtenção do título de Mestre em Ciências
Biológicas com Área de concentração em
Parasitologia

Orientador: Prof. Dr. Luiz Candido de Souza Dias

Campinas
1997

Ar33s

32062/BC

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

UNIDADE	BC
N.º CHAMADA:	T/UNICAMP
	AM 38,12
V.	Ex.
TOMBO BC/	32062
PROC.	284/97
C	☐
D	☒
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	15/11/97
N.º CPD	

CM-00102281-2

André da Silva Arena

Schistosoma mansoni: atividade de oxamniquine e praziquantel em diferentes estágios de desenvolvimento das linhagens MAP e OuH *in vivo*

Tese apresentada ao Departamento de Parasitologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Estadual de Campinas com um dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciências Biológicas com Área de concentração em Parasitologia

Orientador: Prof. Dr. Luiz Candido de Souza Dias *LC*

Campinas
1997.

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA CENTRAL DA UNICAMP

Ar33s

Arena, André da Silva

Schistosoma mansoni : atividade de oxamniquine e praziquantel em diferentes estágios de desenvolvimento das linhagens MAP e Ouh *in vivo* / André da Silva Arena. Campinas, SP :[s.n.], 1997.

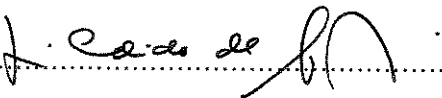
Orientador: Luiz Candido de Souza Dias.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Biologia.

1. *Schistosoma mansoni*. 2. Esquistossomicidas.
3. Esquistossomose mansônica - Tratamento. I. Dias, Luiz Candido de Souza. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Biologia. III. Título.

BANCA EXAMINADORA

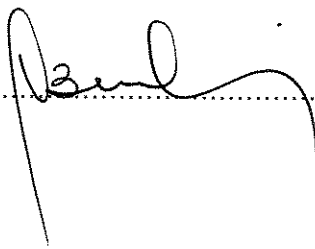
TITULARES:

Prof. Dr. Luiz Candido de Souza Dias (Orientador) 

Prof. Dr. Luiz Augusto Magalhães 

Prof. Dr. Francisco Miguel Belda Neto

Suplente

Prof. Dr. Odair Benedito Ribeiro 

Aos meus pais

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Luiz Candido de Souza Dias, pela amizade, dedicação e conhecimento oferecidos durante a sua orientação.

Aos Professores: Dra. Eliana Magalhães, Dr. Luiz Augusto Magalhães e Dr. Odair Benedito Ribeiro pelas valiosas sugestões na análise prévia deste trabalho.

À Profa. Dra. Gabriela Stangenhäus, pela colaboração na análise estatística dos resultados.

À Patrícia Ivana Bonesso-Sabadini, pela amizade e inestimável colaboração no início de meus trabalhos em laboratório.

Ao Sr. Geraldo, ao Ivo e ao João, pela amizade e colaboração na manutenção dos caramujos e camundongos.

Ao Rubens, Chico, Odair, Angélica, Claudia, Andréia e Nilson pelo carinho e amizade que me receberam.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo importante auxílio concedido.

E a todos que direta ou indiretamente, colaboraram para a realização deste trabalho,

os meus sinceros agradecimentos.

ÍNDICE

INTRODUÇÃO	01
OBJETIVOS	16
MATERIAL E MÉTODOS	18
RESULTADOS	28
DISCUSSÃO	62
CONCLUSÕES	82
RESUMO	85
SUMMARY	87
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	88
ANEXO - ANÁLISE ESTATÍSTICA	I

1. Introdução

Situação atual da esquistossomose

Entre as parasitoses que afetam o homem, a esquistossomose constitui uma das mais difundidas no mundo (Gibbons,1992). Ocupa o segundo lugar, depois da malária, em importância e repercussão sócio-econômica (WHO,1993).

Atualmente, a OMS estima que as esquistossomose atinja 200 milhões de pessoas e que representem ameaça para mais de 600 milhões de indivíduos que vivem em áreas de risco em 74 países (WHO, 1993).

A esquistossomose japônica está disseminada em grande parte do continente asiático, sendo muito importante em países como a China e Filipinas. A forma hematóbica ocorre na África e no Oriente Médio. A esquistossomose mansônica, presente na África, Oriente Médio e algumas ilhas do Caribe, é a única que existe em nosso continente, tendo sido assinaladas áreas endêmicas no Brasil, Colômbia, Venezuela e Suriname. Destes, o Brasil é o que tem a maior e a mais importante área endêmica, estendendo-se atualmente, numa faixa ao longo de quase toda sua costa leste, com penetração para o interior seguindo o trajeto de importantes bacias hidrográficas (Ministério da Saúde, 1994).

No Brasil, a esquistossomose mansônica é autóctone em 17 Unidades Federativas, em níveis variáveis de extensão e intensidade guardando proporção com o grau de transmissão, o qual é influenciado, em cada área, pelas diferentes espécies de hospedeiros intermediários. Os Estados mais afetados são Alagoas, Pernambuco, Minas Gerais, Bahia, Sergipe e Paraíba.

A área esquistossomótica ocupa cerca de 6% da área do país, onde vivem aproximadamente, 30 milhões de pessoas sujeitas ao risco da doença, com cerca de 6 milhões de infectados (WHO, 1993, Amaral, 1995).

A ampla distribuição geográfica da esquistossomose mansônica no Brasil por si só, dimensiona a magnitude da doença. A ocorrência de formas clínicas graves em uma população exposta a repetidas reinfecções e então, sujeitas ao desenvolvimento de altas cargas parasitárias, fazem da esquistossomose, uma das parasitoses de maior importância (Ministério da Saúde, 1994).

As áreas endêmicas de esquistossomose no Brasil têm, geralmente, como hospedeiro intermediário *Biomphalaria glabrata* ou *B. straminea*, aparecendo também *B. tenagophila* (Doumenge *et al.*, 1987). Existem ainda outras sete espécies planorbídicas já identificadas no país, que no entanto, não foram ainda encontradas infectadas naturalmente: *B. peregrina*, *B. schramni*, *B. intermedia*, *B. amazonica*, *B. oligosa*, *B. occidentalis* e *B. kuhniana* (Ministério da Saúde, 1994).

No Estado de São Paulo, a transmissão ocorre em focos isolados nas regiões do Vale do Rio Ribeira do Iguape, Grande São Paulo, Baixada Santista, Litoral Sul, Vale do Rio Paraíba do Sul, região de Campinas e Vale do Rio Paranapanema (SUCEN, 1982). O principal hospedeiro intermediário é *B. tenagophila*. *B. glabrata* é hospedeira apenas no Vale do Rio Paranapanema (Vaz *et al.*, 1983, 1986, Teles e Vaz, 1987). *B. straminea* não é considerada, no Estado de São Paulo, vetor biológico de importância (Santos *et al.*, 1980).

Desenvolvimento e migração no hospedeiro definitivo

Após liberadas de um molusco hospedeiro, as cercárias de *Schistosoma mansoni* possuem apenas um breve período de tempo para localizar e penetrar em seu hospedeiro definitivo. A transição da fase de cercária para esquistossômulo envolve profundas modificações estruturais, fisiológicas e bioquímicas, adaptadas, agora, ao meio isotônico dentro do hospedeiro definitivo (Wilson, 1987). Diferenças básicas entre cercária e esquistossômulo foram estabelecidas por vários pesquisadores (Clegg e Smithers, 1968, Hockley e McLaren, 1973, Stirewalt, 1974). Um dos passos críticos dessa transformação larval é a perda do glicocálix e uma mudança do metabolismo energético. Enquanto as cercárias obtêm energia através do ciclo de Krebs, os esquistossômulos utilizam a glicólise, mesmo em condições aeróbias (Van Kruger *et al.*, 1978). Recentemente, Melo *et al.* (1993) sugeriram importante papel de neutrófilos no processo de transformação, através da remoção do glicocálix por fagocitose.

Os esquistossômulos recém-transformados podem permanecer, aparentemente, inalterados na pele por aproximadamente 112 (cento e doze) horas. Virtualmente, nenhum esquistossômulo deixa este local antes de 48 horas (Miller e Wilson, 1978, Wilson, 1987). Entretanto, o mais comum é a penetração na parede das veias que lhe estão próximas em cerca de 90 horas (Sturrock, 1993). É importante citar que a rota de saída da pele não é

exclusivamente via vasos sanguíneos. Exames histológicos de linfonodos, que drenam a região próxima a infecção na pele do abdômen de camundongos, detectaram pelo menos 10% dos parasitas presentes no quarto dia de infecção (Wheater e Wilson, 1979).

Dentro das veias, os esquistossômulos são carregados passivamente pela corrente sanguínea até o coração direito e, seguindo para os capilares pulmonares (Sturrock, 1993).

Embora ocorra um assincronismo na migração e no desenvolvimento dos esquistossômulos (Faust *et al.*, 1934, Barbosa, 1978), aproximadamente 78% das larvas que penetraram são detectadas nos pulmões de camundongos 7 dias após a infecção (Mangold e Dean, 1983). Wilson *et al.* (1986) demonstraram que no 14º dia de infecção, mais de 90% dos parasitas já atingiram outros locais em camundongos.

Apesar de evidentes mudanças morfológicas, principalmente no aumento de tamanho e área superficial, relativamente, pouco se conhece sobre a fisiologia e bioquímica dos esquistossômulos pulmonares.

O modo de migração a partir dos pulmões para o sistema porta-hepático tem sido objeto de controvérsia. Entretanto, as evidências indicam uma rota intravascular na direção do fluxo sanguíneo. Assim, os parasitas deixam os pulmões, via veia pulmonar, atingindo o lado esquerdo do coração e, a partir dele, distribuídos pelo corpo, podendo realizar vários caminhos antes de se instalarem no fígado (Wheater e Wilson, 1979, Miller e Wilson, 1980).

Durante a migração, o esquistossômulo passa por mudanças

adaptativas relacionadas à evasão do sistema imune do hospedeiro (MacLaren, 1980). A membrana da larva passa a ser multilaminada e progressivamente, torna-se menos antigênica, provavelmente devido à incorporação de moléculas do hospedeiro, principalmente, imunoglobulinas (Kemp *et al.* 1977, Torpier e Capron, 1979) e componente C3b do sistema complemento (Ramalho-Pinto *et al.* 1978).

Em camundongos, o número de vermes recuperados, por perfusão, no fígado começa a aumentar a partir do 14º dia, atingindo um platô no 20º, 21º. A chegada dos esquistossômulos no fígado é acompanhada por detectáveis mudanças em vários parâmetros do metabolismo. Peso seco, consumo de oxigênio e atividade da desidrogenase láctica aumentam exponencialmente até a transformação final em adulto (Lawson e Wilson, 1980). Entre o 28º e 35º dia pós-infecção, atingem a fase adulta, começando o acasalamento, com consequente maturação sexual da fêmea e início da oviposição. Assim, inicia-se uma nova fase de “migração” através da veia porta até as mesentéricas onde ocorrerá a oviposição (Wilson, 1987).

Quimioterapia Esquistossomícida

A quimioterapia da esquistossomose começou na época da Primeira Guerra Mundial, quando o tártaro emético foi administrado a pacientes com esquistossomose hematóbica (Cristopherson, 1918). Seus efeitos colaterais e a necessidade de repetidas doses por via parenteral, deixaram clara, a

necessidade de pesquisa de drogas administradas oralmente e livre de compostos metálicos.

Kikuth e Gönner (1948) testaram miracil A, uma aminoxantona alquilada, dentro de uma série de xantonas que ficaram conhecidas por compostos da série miracil. Entre eles, miracil D, com o nome genérico de lucanthone, foi o primeiro não antimonial usado, clinicamente, no tratamento contra *S. mansoni* e *S. haematobium*. Lambert (1964) descreveu niridazol que, ao contrário do hycanthone e do lucanthone, era efetivo também contra *S. japonicum*. Algum tempo depois, Rosi *et al.* (1965) obtiveram hycanthone a partir da hidroxilação do grupo metil do lucanthone, por ação microbiana (*Aspergillus sclerotium*). Estudos mostraram que hycanthone é três vezes mais efetivo do que o lucanthone contra *S. mansoni* em roedores e, clinicamente, foi usado no homem em dose única por via intramuscular (Berberian *et al.*, 1967).

Os efeitos tóxicos e a preocupação com a segurança do tratamento resultou no abandono do lucanthone, hycanthone e niridazol.

Cerf *et al.* (1962) demonstraram propriedades esquistossomicidas de um composto organofosforado utilizado como inseticida, o metrifonato, efetivo na cura parasitológica de *S. haematobium*.

Novos avanços seguiram-se com o aparecimento de oxamniquine, uma tetrahydroquinolina derivada do grupo dos mirasans (Richards e Foster, 1969).

No início da década de 70, Striebel (1976) relatou a atividade de um isotiocianato, o amoscanato, contra esquistossomos. Logo a seguir, Leroy *et*

al. (1978) descreveram o uso de otilpraz.

Um dos mais importantes passos foi o desenvolvimento dado por Thomas *et al.* (1975) ao descreverem praziquantel, um composto pirazino-isoquinolino que inicialmente foi usado como cestocida de uso veterinário. O grande espectro de atividade dessa droga contra esquistossomos foi demonstrado por Gönner e Andrews (1977), James *et al.* (1977), Pellegrino *et al.* (1977) e Webbe James (1977).

Atualmente, a Organização Mundial de Saúde coloca metrifonato, oxamniquine e praziquantel como as principais drogas para o tratamento das esquistossomoses humanas (WHO, 1993). O metrifonato é usado para o tratamento e controle de infecções por *S. hematobium*, oxamniquine para *S. mansoni*, e praziquantel para todas as espécies de parasitas humanos, incluindo *S. japonicum* (Goldsmith, 1988).

Uma das maiores preocupações com o uso difundido dos esquistossomicidas é o desenvolvimento de parasitas droga-resistentes (Katz *et al.*, 1973, Dias *et al.* 1978, Cioli, 1995).

Vários estudos clínicos e experimentais, entretanto, revelaram uma grande variação na resposta terapêutica de linhagens distintas de *S. mansoni*, tanto de áreas geográficas diferentes como dentro de uma mesma área (Katz *et al.*, 1973, Campos *et al.*, 1976, Dias *et al.*, 1978, Araujo *et al.*, 1980, Coles *et al.*, 1986, Figueiredo *et al.*, 1991, Araujo *et al.* 1996).

Fatores importantes que podem influenciar na susceptibilidade do trematódeo aos esquistossomicidas são: espécie, sexo e estágio de desenvolvimento do verme (Rollinson e Simpson, 1987).

Essas características no entanto, não devem ser confundidas com resistência que implica na redução da sensibilidade à droga (Marshall, 1987). Ainda segundo esse mesmo autor, a falha na resposta terapêutica não deveria levar uma linhagem em questão, a ser considerada resistente. Para tanto, seriam necessárias pesquisas cuidadosamente controladas, em que camundongos ou outros animais susceptíveis infectados fossem tratados com diferentes doses de determinada droga, com a finalidade de avaliar a ED₉₉ (dose efetiva necessária para matar 99% dos parasitas machos). A taxa de mortalidade do parasito é um importante critério, e deve ser comparada simultaneamente com aquela de uma linhagem de referência.

O primeiro caso de linhagem de *S. mansoni* com resistência a esquistossomicidas foi induzida experimentalmente, por Rogers e Bueding (1971). Esses autores demonstraram que seis a doze meses após o tratamento de ratos infectados por linhagem de Porto Rico com hycanthone na dosagem de 60 mg/Kg , por via intra-muscular, pares de vermes recuperavam-se dos efeitos causados pela terapêutica. As fêmeas readquiriram a capacidade de produzir ovos viáveis. Além disso, gerações seguintes mantiveram uma taxa estável de resistência.

A enorme variação de susceptibilidade encontrada na resposta às drogas, indica que *S. mansoni* possui uma larga capacidade para desenvolvimento de resistência às dosagens terapêuticas de oxamniquine habitualmente administradas ao homem (Kinotti, 1987). Este autor sugere que esta resistência pode ser esperada quando o parasito é continuamente submetido à altas pressões da droga.

Araújo *et al.* (1980) observaram respostas significativamente diferentes ao niridazol, hycanthone e oxamniquine em sete linhagens de *S. mansoni* isoladas de pacientes infectados no Estado de Minas Gerais.

Coles *et al.* (1987a) consideram que o desenvolvimento da resistência em uma população de vermes depende de fatores como: porcentagem e frequência com que as pessoas são tratadas, dosagem da droga usada e sua eficácia e o movimento da população humana.

No Brasil, os primeiros casos de resistência a esquistossomicidas de linhagens de *S. mansoni* foram relatados por Katz *et al.* (1973) que isolaram vermes de dois pacientes tratados com hycanthone (25 mg/Kg) e niridazol (25 mg/Kg). O intervalo entre os dois tratamentos foi de um ano. Após a infecção de camundongos com essa linhagem, observou-se resistência ao hycanthone, niridazol e oxamniquine.

Campos *et al.* (1976) demonstraram resistência do trematódeo ao hycanthone em uma paciente baiana tratada com essa droga sem sucesso de cura depois de repetidas doses. Essa resistência persistiu também em camundongos infectados com essa linhagem.

Dias *et al.* (1978) isolaram uma linhagem de *S. mansoni*, em que houve falha na cura parasitológica após tratamento de um paciente mineiro (MAP) com hycanthone (25 mg/Kg, I.M.) e meses depois com oxamniquine (14 mg/Kg, V.O.). Com a infecção desta linhagem em camundongo, demonstrou-se resistência a ambas as drogas (na dose de 80 mg/Kg, via I.M., em dose única com hycanthone e 100 mg/Kg, via oral, em dose única com oxamniquine).

Também com linhagens isoladas de pacientes em que ocorreu falha na resposta terapêutica, Guimarães *et al.* (1979) demonstraram resistência de *S. mansoni* em camundongos albinos após tratamento com oxamniquine (100 mg/Kg, V.O.) e com hycanthone (80 mg/Kg, I.M.).

Coles *et al.* (1987b) demonstraram a existência de linhagem de *S. mansoni* resistente ao oxamniquine em áreas do Quênia onde esta droga não foi usada em ampla escala.

Mais recentemente, têm sido descritos casos de tolerância ao praziquantel, induzida experimentalmente (Fallon e Doenhoff, 1995) e também em isolados do campo (Gomes *et al.* 1992, Bonesso-Sabadini *et al.*, 1994, Stelma *et al.* 1995).

Controle

De acordo com o ciclo de *S. mansoni*, depreende-se que há três pontos básicos de intervenção: no hospedeiro intermediário, no hospedeiro definitivo e no meio ambiente. Assim, o controle da esquistossomose tem sido baseado nestes três pontos que em termos práticos significam:

- tratamento das pessoas infectadas para interromper a eliminação de ovos.
- uso de moluscocidas e manejo ambiental para erradicar ou controlar o planorbídeo
- saneamento básico associado à educação sanitária para impedir a infecção do hospedeiro intermediário e contato do homem com coleções hídricas com cercárias.

As atividades de controle direcionadas ao hospedeiro intermediário exigem a manutenção de uma estrutura de pessoal e de laboratórios, além de um elevado dispêndio em moluscocidas que não é possível manter por parte da maioria dos países acometidos. Além disso, considerando o fato de ser o hospedeiro intermediário o elo mais resistente na cadeia de transmissão, e tendo em conta a agressão provocada contra a flora e a fauna aquáticas pelos moluscocidas químicos, o uso desses produtos vem sendo limitados aos focos de transmissão e localidades com altos índices de positividade (Ministério da Saúde, 1994). Mesmo nesses casos, considera-se imprescindível o conhecimento da dinâmica populacional dos caramujos, de modo a que a aplicação de moluscocida tenha o máximo de eficácia.

Até o presente, a quimioterapia é considerada o mais efetivo método de controle da esquistossomose humana (Liese, 1986, WHO, 1993).

A esquistossomose mansônica vem sendo combatida em determinadas regiões brasileiras. Planos limitados de combate à endemia, dirigidos às áreas mais afetadas, foram desenvolvidos a partir de 1950, logo após o primeiro inquérito nacional de esquistossomose. No nordeste, as ações de controle foram desenvolvidas de forma sistemática, a partir de 1976, dentro do PECE (Programa de Controle da Esquistossomose), principalmente, com o uso do oxamniquine para tratamento em massa (Silveira, 1989). Apesar disso, com sua interrupção, a prevalência tem se mantido por volta de 10%, mantendo-se altos os índices de mortalidade e gravidade das internações hospitalares (Barreto e Carmo, 1994).

No Estado de São Paulo, a endemia vem sendo controlado de forma

integral desde 1969 com a criação da CACESQ (Campanha de Combate à Esquistossomose) pela Secretaria da Saúde do Estado que posteriormente foi incorporada a SUCEN (Superintendência de Controle de Endemias) (SUCEN, 1982, Silva, 1992).

Susceptibilidade das formas imaturas de *Schistosoma mansoní* aos esquistossomicidas

Na prática de tratamento em massa pode ocorrer administração de drogas em indivíduos em que os vermes estejam na forma de esquistossômulo e ainda não chegaram ao fígado.

Vários trabalhos têm demonstrado a atividade de drogas contra as formas imaturas de *S. mansoní*.

Lammler (1958) mostrou que o mirasan S616 trimetilado inibia completamente o desenvolvimento de *S. mansoní* em camundongo, se administrado por via oral em uma única dose, dentro dos 5 primeiros dias da infecção. Foster *et al.* (1971) trataram camundongos com UK 3883, na dose de 17,5 mg/Kg, durante 5 dias consecutivos, na primeira semana de infecção, obtendo redução de 95% da carga parasitária. Neste experimento, não se conseguiu o mesmo resultado quando o tratamento se deu entre o 29º e 47º dia da infecção e embora os dois sexos estivessem presentes,

relativamente poucos vermes estavam pareados. Neste caso, ainda houve redução na oviposição.

Testando praziquantel com uma única dose de 342 mg/Kg por via oral em diferentes estágios de infecção por *S. mansoni* (linhagem Porto Rico), Xiao *et al.* (1985) obtiveram redução na recuperação dos vermes entre 41 a 85%. Demonstraram que o praziquantel foi mais eficaz quando administrado nos períodos de três horas e 42 dias após a infecção.

Já Sabah *et al.* (1986) observaram o comportamento desse helminto em diferentes idades de infecção, a diversas drogas em camundongos infectados com 200 cercárias da cepa Porto Rico. Entre elas, utilizaram oxamniquine na dose única de 50 mg/Kg, por via oral e praziquantel, na dose de 250 mg/Kg, por três dias alternados, pela mesma via. Seus resultados mostraram maior atuação de oxamniquine na primeira semana da infecção, enquanto que o praziquantel agia também na segunda semana após a infecção. Ainda foi demonstrado que ambas as drogas agem eficazmente contra a fase adulta do trematódeo.

Coelho *et al.* (1991) trataram camundongos infectados com 350 cercárias da linhagem LE de *S. mansoni*, com oxamniquine em dose única de 400 mg/Kg, nas 24, 48, 72 e 96 horas após a infecção. Quarenta dias depois, submeteram os animais a uma infecção desafio. Os resultados evidenciaram que o grupo de animais tratados 24 e 96 horas após a primeira infecção, isto é, nas fases de pele e de pulmão, adquiriram um estado de resistência. Ainda Coelho *et al.* (1993) observaram que oxamniquine administrado, na dose de 400 mg/Kg de peso, 24 horas após a infecção, praticamente impede

a migração dos esquistossômulos para o pulmão. Com esses resultados, propuseram a possibilidade de se fazer tratamento em pessoas imediatamente após contato com águas naturalmente contaminadas com cercárias. Sugeriram também, analogia com o uso de cercárias irradiadas como modelo de imunização na esquistossomose (Dean, 1983, Mangold e Dean, 1984, Bickle *et al.*, 1979 e Cardoso e Coelho, 1989a e 1989b).

No entanto, não há, até o presente, relato sobre o comportamento das formas imaturas de linhagens que apresentam susceptibilidade alterada aos esquistossomicidas em seu estágio adulto. Dessa forma, avaliou-se neste trabalho, em camundongos "Swiss", o comportamento de diferentes fases de desenvolvimento, frente ao oxamniquine e ao praziquantel, de duas linhagens (linhagens MAP e OuH) que apresentam tal alteração de susceptibilidade. Nesse sentido, a avaliação *in vivo* é etapa imprescindível que fornecerá subsídios para estudos *in vitro* e para pesquisas com técnicas em Imunologia e Biologia Molecular

2. Objetivo

O presente trabalho teve como propósito, avaliar a susceptibilidade das linhagens MAP e OuH de *Schistosoma mansoni* frente ao oxamniquine e praziquantel, em diferentes estágios de evolução do verme no hospedeiro definitivo (estágios de esquistossômulos na pele, no pulmão e de verme adulto no sistema porta-hepático) através da avaliação dos seguintes parâmetros:

- Distribuição dos vermes de acordo com a localização no sistema porta-hepático de camundongos.
- Relação entre o número de vermes machos, fêmeos e acasalados
- Alteração de oograma
- Porcentagem de eficácia

3. *Material E Métodos*

1 - Linhagens de *Schistosoma mansoni*

Foram usadas as seguintes linhagens:

MAP - esta linhagem foi obtida a partir de um paciente proveniente do Estado de Minas Gerais em 1978, após seguidos tratamentos, sem sucesso, com oxamniquine e hycanthone (Dias *et al* 1978). Tem sido mantida em nosso laboratório, continuamente, através de passagens no modelo experimental *Biomphalaria glabrata* simpátrica - camundongo Swiss.

OuH - originária do município de Ourinhos (Vale do Paranapanema, Estado de São Paulo), foi isolada a partir de três portadores autóctones, os quais não foram submetidos a tratamento (Gomes *et al*, 1993). Esta linhagem vem sendo, também, mantida no modelo *B. glabrata* simpátricas - camundongo Swiss.

Foram utilizadas a 45ª geração da linhagem MAP e a 8ª da OuH.

2 - Formação e manutenção de colônias de *Biomphalaria glabrata*

Devido à necessidade de grande número de exemplares, foram coletadas desovas de moluscos de colônias matrizes, mantidas no Departamento de Parasitologia, do Instituto de Biologia, da UNICAMP, para criação e ampliação de novas colônias.

Usou-se então, placas de isopor que serviram de substrato para os moluscos desovarem. Estas placas, já com as desovas, foram transferidos para Tanques - tipo Eternit com capacidade para 50 e 200 litros. Deste modo, foram preparados 6 tanques para criação e manutenção dos moluscos, tanto de ***B. glabrata*** albina proveniente de Belo Horizonte (MG) como de ***B. glabrata*** melânica, da cidade de Ourinhos (SP). Esses animais foram alimentados com alface fresca e ração para rato, triturada, suplementada com 10% de CaCO₃ (Souza e Lima, 1990). Esses moluscos foram, posteriormente infectados com linhagens de ***S. mansoni*** simpátricas, isto é, a albina com a linhagem MAP e a melânica com a linhagem OuH.

3 - Infecção de ***Biomphalaria glabrata***

Exemplares dos moluscos medindo entre 5 e 8 mm de diâmetro foram colocados individualmente em pequenos frascos de vidro contendo miracídios recém-eclodidos (5 miracídios por caramujo). Os conjuntos foram expostos ao calor ($\pm 28^{\circ}\text{C}$) e à iluminação emanadas por lâmpadas elétricas durante 2 a 4

horas consecutivas (Standen, 1952). Terminado o período de exposição, os moluscos foram colocados em cristalizadores e mantidos da mesma forma daqueles dos tanques de Eternit.

4 - Obtenção de cercárias para infecção de camundongos

Para cada linhagem (MAP e OuH), foram expostos à infecção 300 moluscos, tanto a linhagem MAP como a OuH, para fornecer aproximadamente, 30 a 40 moluscos positivos (Gomes *et al.*, 1993, Magalhães *et al.*, 1993), a fim de se obter um equilíbrio entre os sexos do verme após infecção nos camundongos (Pellegrino e Katz, 1968).

5 - Infecção dos camundongos

Aproximadamente quarenta e cinco dias após a infecção, os moluscos foram expostos, individualmente, em pequenos recipientes de vidro contendo pequena quantidade de água desclorada e expostos à luz e à temperatura de 28° C, por 3 à 4 horas com a finalidade de liberar cercárias (Pellegrino e Macedo, 1955).

Com as cercárias obtidas, os camundongos dos grupos experimentais foram infectados pela cauda (Oliver e Stirewalt, 1952), utilizando-se de dispositivo de contenção de camundongos (Bromme e Radke, 1971 modificado por Figueiredo, 1991a e 1991b).

Foram utilizados camundongos heterogênicos Swiss-SPF, fêmeas, com aproximadamente trinta dias de idade, pesando entre 20 e 25 gramas, provenientes do Centro de Bioterismo da UNICAMP.

Os camundongos foram mantidos em gaiolas plásticas com tampa metálica e alimentados com ração de animal de laboratório e água "*ad libitum*".

6 - Formação dos grupos experimentais

Foram utilizados três lotes de 98 (noventa e oito) camundongos perfazendo-se assim, três experimentos (replicatas) num total de 294 (duzentos e noventa e quatro) camundongos.

Após a infecção, os camundongos foram marcados com solução de ácido pícrico em diferentes partes do corpo e sorteados aleatoriamente sendo então, separados em gaiolas (7 animais/gaiola).

Cada experimento foi formado por 4 grupos, sendo 2 grupos de 42 (MAP e OuH) e 2 grupos de 7 camundongos (C_{MAP} e C_{OuH}).

Os grupos MAP e C_{MAP} foram infectados com 120 cercárias da linhagem MAP, os grupos OuH e C_{OuH}, com 120 cercárias da linhagem OuH. Os grupos MAP e OuH foram então, subdivididos em 6 sub-grupos, cada um com 7 camundongos. Assim tivemos: **MAP_{oxa24}**, **MAP_{oxa7}**, **MAP_{oxa45}**, **MAP_{pzq24}**, **MAP_{pzq7}**, **MAP_{pzq45}** e **OuH_{oxa24}**, **OuH_{oxa7}**, **OuH_{oxa45}**, **OuH_{pzq24}**, **OuH_{pzq7}** e **OuH_{pzq45}**. Os sub-grupos oxa24, oxa7 e oxa45 foram tratados com oxamniquine 24 horas (esquistossômulo de pele), 7 dias (fase de pulmão) e 40 dias, (quando já estão adultos no sistema porta-hepático), respectivamente após a infecção (Barbosa *et al.*, 1978, Jordan e Webbe, 1982). Os sub-grupos pzq24, pzq7 e pzq45 foram tratados com praziquantel, respectivamente, na mesma sequência do oxamniquine.

Os grupos C_{MAP} e C_{OuH} foram utilizados como controle (não tratados).

Ressalta-se que este esquema foi realizado em três experimentos. Houve necessidade de triplicar os experimentos devido as variações inerentes ao comportamento individual nas linhagens dos vermes (Sabah *et al.*, 1986, Xiao *et al.*, 1985, Coles 1986).

Foram formados também, 2 grupos com 20 animais cada, expostos a 70 cercárias/animal, por imersão da cauda, com a finalidade de manter o estoque da linhagem (grupos de manutenção). Esses grupos forneceram ovos para infectar moluscos, as cercárias eliminadas foram usadas para infecção dos animais do segundo e terceiro experimentos. Com isto, manteve-se a mesma geração de cada linhagem nos três experimentos.

O tamanho dos grupos foi determinado estatisticamente de acordo com a estrutura do delineamento do experimento de tal forma a obter-se estimativas mais precisas da variância do erro experimental, associadas também, com base em experiências anteriores em nosso laboratório.

7 - Tratamento dos camundongos

7.1 - Com oxamniquine

Foi administrado por via oral em dose única de 500 mg/kg. Essa droga foi utilizada na forma de xarope (Mansil[®], Pfizer) com concentração de 50mg/ml.

7.2 - Com praziquantel

Foi administrada em dose única de 350 mg/kg, também por via oral. Utilizou-se comprimidos com 500 mg da droga (Cisticid[®], Merck). Esses comprimidos foram pulverizados em gral de porcelana e dissolvidos em solução a 1% de Cremophor e 25 % de glicerina (Coles *et al.*, 1986)

Ambas as drogas foram administradas com seringa tuberculina de vidro (graduada em ml) com agulha especial para tubagem gástrica.

8 - Perfusão

Os camundongos foram sacrificados por deslocamento da coluna cervical sessenta dias após a infecção.

Realizou-se a perfusão do fígado e das veias mesentéricas com auxílio de Bomba de Vácuo (Marconi® - Modelo - MA 508).

Após a perfusão (Yolles *et al.*, 1947) os vermes foram coletados por aspiração (Radke *et al.*, 1961 modificada por Dias *et al.*, não publicado), os vermes foram separados, de acordo com o local de origem, em placas de Petri, com solução salina 0,85%. O fígado desses camundongos foi comprimido entre duas placas de vidro para verificação de eventuais vermes não recolhidos pela perfusão (Hill, 1956).

Os vermes obtidos foram separados e observados, em lupa estereoscópica, de acordo com sua localização, vitalidade, presença de machos, fêmeos e casais.

9 - Oograma

Foi realizado a partir de fragmentos de intestino delgado dos camundongos, usando lâminas de vidro e lamínulas de plástico transparentes, com auxílio do microscópio óptico comum (Pellegrino e Katz, 1968).

A classificação dos estágios de desenvolvimento dos ovos (1º a 4º , maduros e mortos) seguiu o critério de Pellegrino *et al.*, (1962).

O oograma foi considerado alterado quando esteve ausente um ou mais estágios correspondentes a ovos imaturos.

10 - Avaliação da susceptibilidade das linhagens frente às drogas.

Foram usados os seguintes critérios para a avaliação das drogas:

- percentagem de distribuição dos vermes no sistema porta-hepático

- porcentagem de eficácia (Sabah *et al.*, 1986)

$$\% r = 100 - (t \times 100/c)$$

onde:

t = número médio de vermes vivos perfundidos do grupo tratado

c = número médio de vermes vivos do grupo controle

- percentagem de animais com alteração de oograma:

11 - Análise dos resultados

Os resultados foram submetidos à análise estatística orientadas pela Professora Dra. Gabriela Stangenhau, do Instituto de Matemática, Estatística e Computação, da UNICAMP.

Foi utilizado para tal, **General Linear Models Procedure** e **Ryan-Einot-Gabriel-Welsch Multiple Range Test** do Sistema SAS® (SAS, 1985)

4. Resultados

1 - Mortalidade dos camundongos em todos os grupos e recuperação de vermes de *S. mansoni* nos grupos controles

Dos 147 camundongos infectados com a linhagem MAP de *S. mansoni* (3 experimentos utilizando 49 animais cada) apenas 4 deles morreram antes do tempo determinado para a realização das perfusões. Um do grupo MAP_{oxa45} pertencente ao segundo experimento, um do grupo C_{MAP} (controle) e um do grupo MAP_{pzq7}, do primeiro experimento e um do grupo MAP_{pzq45}, do terceiro experimento (Tabela 1). Essas mortes ocorreram devido aos procedimentos de administração da droga, exceto a do camundongo do grupo controle, onde provavelmente, a morte foi decorrente da esquistossomose. Houve alta recuperação de vermes vivos nos camundongos infectados com a linhagem MAP, sendo a maior média de 63,3 vermes no grupo controle do segundo experimento (Tabela 15).

Ao contrário dos animais infectados com a linhagem MAP, onde ocorreram poucas mortes, podemos notar a ocorrência de alta mortalidade de camundongos nos três experimentos desenvolvidos com a linhagem **OuH**, totalizando um total de 19 mortes, sendo: quatro nos grupos controles (duas no primeiro, uma no segundo e uma no terceiro experimento, respectivamente), uma no grupo OuH_{oxa24} do primeiro experimento, duas do grupo OuH_{oxa45} (primeiro experimento), quatro nos grupos OuH_{pzq24} (duas no primeiro e duas no

segundo) e oito nos grupos OuH_{pzq45} (duas no primeiro, três no segundo e três no terceiro experimento)(Tabela 2). Essas mortes parecem estar relacionadas a alta infectividade da linhagem. No grupo C_{OuH} (controle OuH) notamos a maior média de recuperação de 84,4 vermes (Tabela 17).

2 - Atividade de oxamniquine e praziquantel sobre a distribuição dos vermes no fígado e veias mesentéricas

As Tabelas 3 a 5 e 6 a 8 mostram o número médio de vermes machos, fêmeos e acasalados recuperados no fígado e nas veias mesentéricas dos camundongos infectados, respectivamente, com a linhagem MAP e OuH nos diferentes tratamentos realizados. A porcentagem de vermes encontrados no fígado e nas veias mesentéricas estão descritos na Tabela 9 e Figura 1 para a linhagem MAP e na Tabela 10 e Figura 2 para a linhagem OuH.

Na linhagem MAP os grupos tratados 24 horas ou 7 dias após a infecção apresentaram, praticamente, o mesmo padrão de distribuição do grupo controle, isto é, com a maioria dos vermes localizada nas veias mesentéricas (mais de 90%) (Tabela 9). Isso não ocorre no entanto, nos grupos tratados 45 dias após a infecção, onde o grupo MAP_{oxa45} (segundo experimento)apresentou um máximo de 29,3% de vermes no fígado e grupo MAP_{pzq45} , (primeiro experimento) 45,2%. De fato, a análise estatística realizada através do estudo pelo Modelo

Geral Linear e do teste de comparações múltiplas de Ryan-Einot-Gabriel-Welsch, não detectou diferenças estatisticamente significantes entre as proporções do número de vermes encontrados no fígado e nas veias mesentéricas nos tratamentos dos grupos MAP_{oxa24} , MAP_{oxa7} , MAP_{pzo24} , MAP_{pzo7} e C_{MAP} (controle) (Tabelas 5.1 e 5.3 do Anexo). Ambas as drogas, quando administradas 45 dias após a infecção, proporcionaram número significativamente maior de vermes recuperados no fígado em comparação ao demais grupos, sendo que com praziquantel, o efeito foi maior ainda, que com oxamniquine (Tabela 9, Tabelas 5.1 e 5.3 do Anexo).

Os camundongos dos grupos infectados com a linhagem OuH e tratados com oxamniquine foram totalmente curados, não sendo encontrados vermes vivos (Tabela 10) quando realizadas as perfusões. Os grupos OuH_{pzo24} e OuH_{pzo7} , não apresentaram diferença quando comparados ao grupo controle com relação a distribuição dos vermes no fígado e nas veias mesentéricas (Tabelas 5.5 e 5.7 do Anexo). O grupo OuH_{pzo45} no entanto, apresentou maior número de vermes vivos recuperados no fígado, com a maior média chegando a 81% (Tabela 10 e Figura 2), a exemplo do ocorrido com a linhagem MAP. Estatisticamente, apenas este grupo apresentou diferença significativa no número de vermes deslocados (Tabelas 5.5 e 5.7 Anexo). Convém salientar que, no grupo OuH_{oxa45} , todos os vermes estavam mortos e foram deslocados para o fígado.

3 - Atividade de oxamniquine e praziquantel sobre os sexos, acasalamento e alteração de oograma

As porcentagens de vermes machos ou fêmeos, obtidos com a perfusão, após cada tratamento estão descritas na Tabela 11 e Figura 3 para a linhagem MAP e Tabela 12 e Figura 4 para a linhagem OuH .

Notamos que em todos os grupos ocorreu um equilíbrio muito grande entre no número de vermes dos dois sexos. Estatisticamente, foram comparados machos e fêmeos presentes no fígado e nas mesentéricas. Nos grupos de camundongos infectados com a linhagem MAP, detectou-se, **em todos os grupos** um número maior de vermes fêmeos localizadas nas mesentéricas e maior de machos no fígado (Tabelas 5.9 e 5.10 do Anexo). Nos grupos infectados com a linhagem OuH, nenhum apresentou número significativamente superior de um dos sexos (Tabelas 5.11 e 5.12 do Anexo).

Em relação ao número de vermes acasalados, notamos que na linhagem MAP, ambas as drogas provocaram diminuição somente nos grupos tratados 45 dias após a infecção (Tabelas 13 e Tabelas 5.2 e 5.4 do Anexo, Figura 5) . Na linhagem OuH, no grupo OuH_{pzq45} observou-se comportamento semelhante (Tabelas 14 e Tabelas 5.6 e 5.8 do Anexo e Figura 6). Ressalta-se que o tratamento dos grupos OuH_{oxa24}, OuH_{oxa7} e OuH_{oxa45} resultou em total eliminação dos vermes. .

Na Tabela 18 notamos alteração de oograma somente nos camundongos do Grupo MAP_{pzq45}. Todos os demais apresentaram-se normais, isto é, com ovos de todos os estágios.

A Tabela 19 mostra alteração de todos os oogramas nos grupos tratados com oxamniquine. Nos grupos OuH_{oxa24} e OuH_{oxa71}, não foram encontrados ovos de *S. mansoni*. No grupo OuH_{oxa45} ocorreu ausência de um dos estágios de ovos que podemos encontrar em um oograma normal. Nos grupos tratados com praziquantel, apenas o grupo OuH_{pzq45} apresentou 100% de oogramas alterados.

4 - Porcentagem de eficácia

Nota-se que oxamniquine, na linhagem MAP, teve ação menor sobre a forma pulmonar e maior sobre as fases de pele e adulta, sendo muito próximas uma da outra (Tabela 15). Apesar de ter sido administrada oxamniquine em dose bastante elevada, a eficácia não passou de 48,3% quando administrada na fase de pele e 39,5% quando administrada na fase adulta (Tabela 15, Figura 7). O praziquantel proporcionou eficácias também menores na fase pulmonar, porém com valores mais próximos dos encontrados na fase de pele (Tabela 16, Figura 7). Na fase adulta, a eficácia foi relativamente elevada, chegando a 76,9%. Estatisticamente, nos grupos MAP_{oxa24} e MAP_{oxa45} observou-se diferença

significativa entre o número total de vermes perfundidos vivos desses grupos com os do grupo controle, não tendo o grupo MAP_{oxa7} esta diferença (Tabela 5.13, Anexo). Nos tratamentos com praziquantel as diferenças não foram significativas entre os grupos MAP_{pzq24} e MAP_{pzq7}, tendo ocorrido em ambos recuperação de vermes significativamente menores que o grupo controle e maiores que o grupo MAP_{pzq45}. (Tabela 5.13, Anexo)

A Tabela 17 e a Figura 8 mostram a alta eficácia (até 88,4%) proporcionada por uma dose única de 350 mg/kg de praziquantel contra a fase adulta da linhagem OuH. Nas fases cutânea e pulmonar as eficácias máximas foram respectivamente, 22,5 e 41,2%. Estatisticamente, não detectou-se diferença somente entre o grupo controle e o grupo OuH_{pzq24}. (Tabela 5.14 do Anexo) O número de vermes vivos do grupo OuH_{pzq7} foi menor que o controle e maior, estatisticamente, que o grupo OuH_{pzq45} (Tabela 5.14 do Anexo).

Tabela 1 - Número de camundongos mortos após infecção com 120 cercárias da linhagem MAP de *S. mansoni*.

Experimento	Grupos	camundongos tratados	camundongos examinandos	nº de mortes
1	MAP _{oxa24}	7	7	0
	MAP _{oxa7}	7	7	0
	MAP _{oxa45}	7	7	0
	MAP _{pzq24}	7	7	0
	MAP _{pzq7}	7	7	0
	MAP _{pzq45}	7	6	1
	C _{MAP}	7	6	1
2	MAP _{oxa24}	7	7	0
	MAP _{oxa7}	7	7	0
	MAP _{oxa45}	7	6	1
	MAP _{pzq24}	7	7	0
	MAP _{pzq7}	7	7	0
	MAP _{pzq45}	7	7	0
	C _{MAP}	7	7	0
3	MAP _{oxa24}	7	7	0
	MAP _{oxa7}	7	7	0
	MAP _{oxa45}	7	7	0
	MAP _{pzq24}	7	7	0
	MAP _{pzq7}	7	7	0
	MAP _{pzq45}	7	6	1
	C _{MAP}	7	7	0
	TOTAL	147	143	4

Tabela 2 - Número de camundongos mortos após infecção com 120 cercárias da linhagem OuH de *S. mansoni*.

Experimento	Grupos	camundongos tratados	camundongos examinados	nº de mortes
1	OUH _{oxa24}	7	6	1
	OUH _{oxa7}	7	7	0
	OUH _{oxa45}	7	5	2
	OUH _{pzq24}	7	5	2
	OUH _{pzq7}	7	7	0
	OUH _{pzq45}	7	5	2
	C _{OuH}	7	5	2
2	OUH _{oxa24}	7	7	0
	OUH _{oxa7}	7	7	0
	OUH _{oxa45}	7	7	0
	OUH _{pzq24}	7	5	2
	OUH _{pzq7}	7	7	0
	OUH _{pzq45}	7	4	3
	C _{OuH}	7	6	1
3	OUH _{oxa24}	7	7	0
	OUH _{oxa7}	7	7	0
	OUH _{oxa45}	7	7	0
	OUH _{pzq24}	7	7	0
	OUH _{pzq7}	7	7	0
	OUH _{pzq45}	7	4	3
	C _{OuH}	7	6	1
TOTAL		147	128	19

Tabela 3 - Distribuição dos vermes vivos perfundidos 60 dias após a infecção de camundongos com 120 cercárias da linhagem MAP de *Schistosoma mansoni*. Primeiro Experimento.

Grupos	camundongos examinandos	FÍGADO			MESENTÉRICAS		
		CASAL média ± dp	MACHO média ± dp	FÊMEA média ± dp	CASAL média ± dp	MACHO média ± dp	FÊMEA média ± dp
MAP _{oxa24}	7	0.43 ± 0.20	0.86 ± 0.26	0.57 ± 0.20	12.83 ± 1.55	13.71 ± 1.62	13.00 ± 1.60
MAP _{oxa7}	7	0.57 ± 0.20	2.0 ± 0.68	0.57 ± 0.20	16.86 ± 3.16	17.57 ± 3.22	17.43 ± 3.29
MAP _{oxa45}	7	1.28 ± 0.14	5.14 ± 1.35	3.57 ± 1.55	9.57 ± 1.77	12.14 ± 2.15	11.86 ± 2.29
MAP _{pzq24}	7	0.14 ± 0.20	4.57 ± 1.85	0.14 ± 0.14	14.71 ± 2.50	16.42 ± 2.27	15.86 ± 2.37
MAP _{pzq7}	7	0.33 ± 0.19	1.50 ± 0.57	0.33 ± 0.20	19.17 ± 0.77	20.17 ± 0.87	19.33 ± 0.74
MAP _{pzq45}	6	1.57 ± 0.64	4.14 ± 0.73	5.86 ± 1.34	4.57 ± 1.38	6.28 ± 1.97	6.14 ± 1.78
C _{MAP}	6	0.33 ± 0.21	3.0 ± 1.18	1.33 ± 0.49	22.83 ± 2.90	25.17 ± 2.89	29.43 ± 2.89

Tabela 4 - Distribuição dos vermes vivos perfundidos 60 dias após a infecção de camundongos com 120 cercárias da linhagem MAP de *Schistosoma mansoni*. Segundo Experimento.

Grupos	camundongos examinandos	FÍGADO				MESENTÉRICAS			
		CASAL média ± dp	MACHO média ± dp	FÊMEA média ± dp		CASAL média ± dp	MACHO média ± dp	FÊMEA média ± dp	
MAP _{oxa24}	7	0.71 ± 0.29	1.71 ± 0.36	2.71 ± 0.60		15.57 ± 2.05	16.00 ± 2.16	17.14 ± 2.04	
MAP _{oxa7}	7	0.86 ± 0.26	2.14 ± 0.70	2.00 ± 0.53		21.29 ± 1.87	24.00 ± 2.41	24.00 ± 1.96	
MAP _{oxa45}	6	0.67 ± 0.42	8.17 ± 1.62	3.50 ± 1.31		11.50 ± 1.32	13.50 ± 1.48	14.67 ± 2.18	
MAP _{pzq24}	7	0.43 ± 0.29	2.29 ± 1.47	1.57 ± 0.95		16.00 ± 2.01	17.29 ± 1.89	16.71 ± 1.75	
MAP _{pzq7}	7	0.86 ± 0.34	2.57 ± 0.84	1.14 ± 0.26		16.00 ± 1.45	18.00 ± 1.64	17.71 ± 1.99	
MAP _{pzq45}	7	0.29 ± 0.29	1.86 ± 0.59	3.57 ± 0.65		3.71 ± 1.03	4.57 ± 1.54	4.43 ± 0.99	
C _{MAP}	7	0.14 ± 0.14	2.86 ± 1.14	0.57 ± 0.30		27.57 ± 2.54	30.42 ± 2.91	29.43 ± 2.67	

Tabela 5 - Distribuição dos vermes vivos perfundidos 60 dias após a infecção de camundongos com 120 cercárias da linhagem MAP de *Schistosoma mansoni*. Terceiro Experimento.

Grupos	camundongos examinandos	FÍGADO				MESENTÉRICAS			
		CASAL		MACHO		CASAL		MACHO	
		média ± dp	média ± dp	média ± dp	média ± dp	média ± dp	média ± dp	média ± dp	média ± dp
MAP _{oxa24}	7	0.14 ± 0.14	2.86 ± 1.28	0.57 ± 0.30	0.57 ± 0.30	15.43 ± 2.03	17.29 ± 2.31	16.14 ± 2.34	
MAP _{oxa7}	7	0.43 ± 0.29	1.14 ± 0.40	0.57 ± 0.37	0.57 ± 0.37	21.42 ± 3.10	24.14 ± 2.65	24.43 ± 2.26	
MAP _{oxa45}	7	0.29 ± 0.18	7.29 ± 1.35	1.14 ± 0.83	1.14 ± 0.83	11.28 ± 1.52	13.71 ± 1.98	14.00 ± 1.31	
MAP _{pzq24}	7	0.29 ± 0.18	5.42 ± 1.88	0.42 ± 0.20	0.42 ± 0.20	11.28 ± 1.17	13.00 ± 1.19	12.57 ± 1.00	
MAP _{pzq7}	7	0.57 ± 0.20	1.29 ± 0.42	0.71 ± 0.18	0.71 ± 0.18	22.00 ± 2.72	22.85 ± 3.01	22.57 ± 2.82	
MAP _{pzq45}	7	0.50 ± 0.21	2.50 ± 0.62	3.00 ± 0.53	3.00 ± 0.53	5.00 ± 1.35	6.16 ± 1.59	6.33 ± 1.50	
C _{MAP}	7	1.43 ± 0.78	2.71 ± 0.99	1.57 ± 0.92	1.57 ± 0.92	21.14 ± 1.69	22.29 ± 1.49	22.14 ± 1.79	

Tabela 6 - Distribuição dos vermes vivos perfundidos 60 dias após a infecção de camundongos com 120 cercárias da linhagem OuH de *Schistosoma mansoni*. Primeiro Experimento.

Grupos	camundongos examinandos	FÍGADO				MESENTÉRICAS			
		CASAL		MACHO		CASAL		MACHO	
		média ± dp	média ± dp	média ± dp	média ± dp	média ± dp	média ± dp	média ± dp	média ± dp
OuH _{p2q24}	5	1.20 ± 0.37	6.60 ± 3.19	2.20 ± 0.49	11.80 ± 1.83	28.4 ± 4.57	32.00 ± 4.98		
OuH _{p2q7}	7	1.00 ± 0.43	6.00 ± 1.48	2.86 ± 0.46	13.57 ± 4.08	21.00 ± 2.85	19.86 ± 2.98		
OuH _{p245}	5	0.40 ± 0.24±	3.40 ± 1.21	4.60 ± 1.17	0.40 ± 0.34	1.20 ± 0.62	0.60 ± 0.34		
C _{OuH}	5	2.00 ± 0.55	8.00 ± 2.33	2.4 ± 1.79	18.60 ± 2.02	38.20 ± 3.92	33.80 ± 4.93		

Tabela 7 - Distribuição dos vermes vivos perfundidos 60 dias após a infecção de camundongos com 120 cercárias da linhagem OuH de *Schistosoma mansoni*. Segundo Experimento.

Grupos	camundongos examinandos	FÍGADO			MESENTÉRICAS		
		CASAL média ± dp	MACHO média ± dp	FÊMEA média ± dp	CASAL média ± dp	MACHO média ± dp	FÊMEA média ± dp
OuH _{pzq24}	5	1.40 ± 0.40	8.40 ± 2.46	3.40 ± 1.21	15.00 ± 3.43	31.60 ± 2.79	30.60 ± 2.91
OuH _{pzq7}	7	0.85 ± 0.26	6.86 ± 1.49	1.57 ± 0.43	14.85 ± 2.74	24.71 ± 3.83	26.14 ± 3.67
OuH _{pz45}	4	0.50 ± 0.50	7.50 ± 2.40	3.00 ± 1.23	0.75 ± 0.48	2.25 ± 1.03	0.750 ± 0.48
C _{OuH}	6	2.50 ± 0.76	9.17 ± 3.61	5.17 ± 1.14	17.66 ± 2.20	36.16 ± 2.44	32.83 ± 2.70

Tabela 8 - Distribuição dos vermes vivos perfundidos 60 dias após a infecção de camundongos com 120 cercárias da linhagem OuH de *Schistosoma mansoni*. Terceiro Experimento.

Grupos	camundongos examinandos	FÍGADO			MESENTÉRICAS		
		CASAL média ± dp	MACHO média ± dp	FÊMEA média ± dp	CASAL média ± dp	MACHO média ± dp	FÊMEA média ± dp
OuH _{p2q24}	7	2.14 ± 0.74	3.43 ± 0.84	5.29 ± 1.47-	15.86 ± 2.52	32.57 ± 4.06	32.00 ± 3.67
OuH _{p2q7}	7	1.42 ± 0.43	3.43 ± 0.97	4.14 ± 1.22	11.14 ± 1.95	20.57 ± 2.60	22.00 ± 3.12
OuH _{p245}	4	0.25 ± 0.25	5.25 ± 0.95	4.75 ± 1.32	2.00 ± 1.42	3.75 ± 1.89	3.25 ± 2.29
C _{OuH}	6	1.33 ± 0.33	2.67 ± 0.42	5.00 ± 1.13	20.83 ± 3.25	35.17 ± 3.08	39.50 ± 3.68

Tabela 9 - Distribuição dos vermes vivos de acordo com a localização (fígado ou mesentério) e tratamentos (oxamniquine - dose única, 500 mg/kg, via oral, praziquantel - dose única, 350 mg/kg, via oral) de camundongos infectados pela **linhagem MAP** de *Schistosoma mansoni*.

Exp.	GRUPO	Distribuição de vermes					
		FÍGADO		VEIAS MESENTÉRICAS		TOTAL	
		média (%)		média (%)		média	
1	MAP _{oxa24}	1,4	(5,1)	26,7	(94,9)	28,1	(100)
	MAP _{oxa7}	2,6	(6,9)	35,0	(93,1)	37,6	(100)
	MAP _{oxa45}	8,7	(26,5)	24,0	(73,5)	32,9	(100)
	MAP _{pzq24}	4,7	(12,7)	32,3	(82,3)	37,0	(100)
	MAP _{pzq7}	18,0	(4,4)	39,5	(95,6)	41,3	(100)
	MAP _{pzq45}	10,0	(45,2)	12,4	(54,8)	22,4	(100)
	C _{MAP}	4,3	(7,9)	50,0	(92,1)	54,3	(100)
2	MAP _{oxa24}	4,4	(11,7)	33,1	(88,3)	37,7	(100)
	MAP _{oxa7}	4,1	(7,9)	48,0	(92,1)	52,1	(100)
	MAP _{oxa45}	11,7	(29,3)	28,2	(70,7)	39,9	(100)
	MAP _{pzq24}	3,9	(10,3)	34,0	(89,7)	37,7	(100)
	MAP _{pzq7}	3,6	(9,2)	35,7	(90,8)	39,3	(100)
	MAP _{pzq45}	5,4	(37,2)	9,1	(62,8)	14,5	(100)
	C _{MAP}	3,4	(5,4)	59,9	(94,6)	63,3	(100)
3	MAP _{oxa24}	3,4	(9,2)	33,4	(90,8)	36,8	(100)
	MAP _{oxa7}	1,7	(3,4)	48,6	(96,6)	50,3	(100)
	MAP _{oxa45}	8,4	(23,3)	27,7	(76,7)	36,1	(100)
	MAP _{pzq24}	5,9	(8,7)	25,6	(81,3)	31,5	(100)
	MAP _{pzq7}	2,0	(4,2)	45,4	(95,8)	47,4	(100)
	MAP _{pzq45}	5,5	(30,6)	12,5	(69,4)	18,0	(100)
	C _{MAP}	4,2	(8,6)	44,4	(91,4)	48,6	(100)

Tabela 10 - Distribuição dos vermes vivos de acordo com a localização (fígado ou mesentério) e tratamento (oxamniquine - dose única, 500 mg/kg, via oral praziquantel - dose única, 350 mg/kg, via oral) de camundongos infectados pela linhagem **OuH** de *Schistosoma mansoni*.

		Distribuição de vermes					
Exp.	GRUPO	FÍGADO		VEIAS MESENTÉRICAS		TOTAL	
		média (%)		média (%)		média (%)	
1	OuH _{oxa24}	0		0		0	
	OuH _{oxa7}	0		0		0	
	OuH _{oxa45}	0		0		0	
	OuH _{pzq24}	8,8	(13,5)	56,6	(86,5)	65,4	(100)
	OuH _{pzq7}	8,9	(17,9)	40,9	(82,1)	49,8	(100)
	OuH _{pzq45}	8,0	(81,6)	1,8	(18,4)	9,8	(100)
	C _{OuH}	12,4	(14,7)	72,0	(85,3)	84,4	(100)
2	OuH _{oxa24}	0		0		0	
	OuH _{oxa7}	0		0		0	
	OuH _{oxa45}	0		0		0	
	OuH _{pzq24}	12,0	(16,2)	62,6	(83,8)	74,0	(100)
	OuH _{pzq7}	8,4	(13,8)	52,3	(86,2)	60,7	(100)
	OuH _{pzq45}	10,5	(77,8)	3,0	(22,2)	13,5	(100)
	C _{OuH}	14,2	(17,4)	67,2	(82,6)	81,4	(100)
3	OuH _{oxa24}	0		0		0	
	OuH _{oxa7}	0		0		0	
	OuH _{oxa45}	0		0		0	
	OuH _{pzq24}	8,7	(11,9)	64,6	(88,1)	73,3	(100)
	OuH _{pzq7}	7,6	(15,2)	42,5	(84,8)	50,1	(100)
	OuH _{pzq45}	8,8	(55,7)	7,0	(44,3)	15,8	(100)
	C _{OuH}	7,7	(9,5)	73,0	(90,5)	80,7	(100)

Tabela 11 - Distribuição dos vermes vivos de *Schistosoma mansoni*, (linhagem MAP) segundo sexo em camundongos tratados com oxamniquine (500 mg/kg) e praziquantel (350) mg/kg, ambas em dose única, via oral.

Exp	Grupo	Distribuição do sexo	
		machos média (%)	fêmeos médias (%)
1	MAP _{oxa24}	14,5 (51,8)	13,5 (48,2)
	MAP _{oxa7}	19,6 (52,1)	18,0 (47,9)
	MAP _{oxa45}	17,3 (52,6)	15,4 (47,4)
	MAP _{pzq24}	21,0 (56,8)	16 (43,2)
	MAP _{pzq7}	21,6 (52,4)	19,6 (47,6)
	MAP _{pzq45}	10,4 (45,1)	12,7 (54,9)
	C _{MAP}	28 (51,5)	24,8 (48,5)
2	MAP _{oxa24}	17,7 (47,1)	19,9 (52,9)
	MAP _{oxa7}	26,1 (50,1)	26,0 (49,9)
	MAP _{oxa45}	21,6 (54,4)	18,2 (45,6)
	MAP _{pzq24}	19,6 (51,7)	18,3 (48,3)
	MAP _{pzq7}	20,6 (52,4)	18,7 (47,6)
	MAP _{pzq45}	6,4 (44,1)	8,1 (55,9)
	C _{MAP}	33,3 (52,6)	30 (47,4)
3	MAP _{oxa24}	20,1 (54,7)	16,7 (45,3)
	MAP _{oxa7}	25,3 (50,3)	25,0 (49,7)
	MAP _{oxa45}	21,0 (58,6)	14,8 (41,4)
	MAP _{pzq24}	18,4 (58,6)	13,0 (41,4)
	MAP _{pzq7}	24,1 (50,9)	23,3 (49,1)
	MAP _{pzq45}	8,7 (48,1)	9,3 (51,9)
	C _{MAP}	21,0 (51,3)	23,7 (48,7)

Tabela 12 Distribuição do número médio dos vermes vivos *Schistosoma mansoni*, (linhagem OuH) segundo sexo em camundongos tratados com oxamniquine (500 mg/kg) e praziquantel (350) mg/kg, ambas em dose única, via oral.

Exp	Grupo	Distribuição dos sexo	
		machos média (%)	fêmeos médias (%)
1	OuH _{oxa24}	0	0
	OuH _{oxa7}	0	0
	OuH _{oxa45}	0	0
	OuH _{pzq24}	35,0 (50,6)	34,2 (49,4)
	OuH _{pzq7}	27,0 (54,2)	22,8 (46,8)
	OuH _{pzq45}	4,6 (47,0)	5,2 (53,0)
	C _{OuH}	46,2 (52,4)	41,8 (47,6)
2	OuH _{oxa24}	0	0
	OuH _{oxa7}	0	0
	OuH _{oxa45}	0	0
	OuH _{pzq24}	40,0 (54,1)	34,0 (45,9)
	OuH _{pzq7}	33,4 (54,6)	27,8 (45,4)
	OuH _{pzq45}	9,8 (72,1)	3,8 (28,9)
	C _{OuH}	45,7 (54,1)	38,1 (45,9)
3	OuH _{oxa24}	0	0
	OuH _{oxa7}	0	0
	OuH _{oxa45}	0	0
	OuH _{pzq24}	35,9 (49,1)	37,2 (50,9)
	OuH _{pzq7}	23,9 (47,8)	26,1 (52,2)
	OuH _{pzq45}	9,1 (56,9)	6,9 (43,1)
	C _{OuH}	37,7 (45,9)	44,5 (54,1)

Tabela 13 Porcentagem de vermes vivos acasalados de acordo com os tratamentos (oxamniquine - dose única, 500 mg/kg, via oral praziquantel - dose única, 350 mg/kg, via oral) em camundongos infectados pela linhagem MAP de *Schistosoma mansoni*.

Exp	Grupo	No. médio de vermes	% de vermes acasalados
1	MAP _{oxa24}	28,1	90,4
	MAP _{oxa7}	37,6	92,8
	MAP _{oxa45}	32,9	61,7
	MAP _{pzq24}	37,0	80,3
	MAP _{pzq7}	41,3	94,4
	MAP _{pzq45}	22,4	54,8
	C _{MAP}	54,3	85,3
2	MAP _{oxa24}	37,6	86,7
	MAP _{oxa7}	52,1	84,9
	MAP _{oxa45}	39,8	61,1
	MAP _{pzq24}	37,9	86,8
	MAP _{pzq7}	39,3	85,8
	MAP _{pzq45}	14,4	54,8
	C _{MAP}	63,3	87,6
3	MAP _{oxa24}	36,9	84,5
	MAP _{oxa7}	50,3	86,9
	MAP _{oxa45}	36,1	64,5
	MAP _{pzq24}	25,6	73,6
	MAP _{pzq7}	47,4	95,2
	MAP _{pzq45}	18,0	61,1
	C _{MAP}	48,7	92,7

Tabela 14- Porcentagem de vermes vivos acasalados de acordo com os tratamentos (oxamniquine - dose única, 500 mg/kg, via oral praziquantel - dose única, 350 mg/kg, via oral) em camundongos infectados com 120 cercárias da linhagem OuH de *Schistosoma mansoni*.

Exp.	Grupo	Nº. médio de vermes	% de vermes acasalados
1	OuH _{oxa24}	0	0
	OuH _{oxa7}	0	0
	OuH _{oxa45}	0	0
	OuH _{pzq24}	65,4	39,8
	OuH _{pzq7}	49,6	58,8
	OuH _{pzq45}	9,8	16,3
	C _{OuH}	84,4	48,8
2	OuH _{oxa24}	0	0
	OuH _{oxa7}	0	0
	OuH _{oxa45}	0	0
	OuH _{pzq24}	74,6	43,9
	OuH _{pzq7}	52,3	51,8
	OuH _{pzq45}	13,5	18,5
	C _{OuH}	81,3	49,6
3	OuH _{oxa24}	0	0
	OuH _{oxa7}	0	0
	OuH _{oxa45}	0	0
	OuH _{pzq24}	73,3	49,1
	OuH _{pzq7}	50,1	50,1
	OuH _{pzq45}	15,8	28,6
	C _{OuH}	80,7	55,0

Tabela 15 - Efeito de dose oral única de oxamniquine (500 mg/kg,) em diferentes estágios de infecção da linhagem MAP (120 cercárias) de *Schistosoma mansoni* em camundongo Swiss albino .

Exp.	Duração da infecção (dias)	Nº de camundongos examinados/Nº de camundongos tratados	Nº de vermes (média $\pm$ dp)	% de eficácia
1	01	07/07	28,1 $\pm$ 3,09	48,3
	07	07/07	37,6 $\pm$ 6,65	30,8
	45	07/07	32,9 $\pm$ 5,82	39,5
	controle	06/--	54,3 $\pm$ 5,55	--
2	01	07/07	37,6 $\pm$ 4,20	40,6
	07	07/07	52,1 $\pm$ 4,54	17,7
	45	06/07	39,8 $\pm$ 4,29	37,1
	controle	07/--	63,3 $\pm$ 4,76	--
3	01	07/07	36,9 $\pm$ 4,88	24,2
	07	07/07	50,3 $\pm$ 5,22	0,0
	45	07/07	36,1 $\pm$ 3,97	25,9
	controle	07/--	48,7 $\pm$ 3,97	--

Tabela 16 - Efeito de dose oral única de praziquantel (350 mg/kg,) em diferentes estágios de infecção da linhagem MAP (120 cercárias) de *Schistosoma mansoni* em camundongo Swiss albino .

Exp.	Duração da infecção (dias)	Nº de camundongos examinados/Nº de camundongos tratados	Nº de vermes (média $\pm$ dp)	% de eficácia
1	01	07/07	37,0 $\pm$ 5,48	31,9
	07	06/07	41,3 $\pm$ 1,83	23,9
	45	07/07	22,1 $\pm$ 3,93	59,2
	controle	06/--	54,3 $\pm$ 5,55	--
2	01	07/07	37,9 $\pm$ 3,48	40,1
	07	07/07	39,3 $\pm$ 3,52	37,9
	45	07/07	14,6 $\pm$ 3,02	76,9
	controle	07/--	63,3 $\pm$ 4,76	--
3	01	07/07	31,4 $\pm$ 2,46	35,5
	07	07/07	47,4 $\pm$ 6,05	2,7
	45	06/07	18,0 $\pm$ 3,67	63,0
	controle	07/--	48,7 $\pm$ 3,99	--

Tabela 17 - Efeito de dose oral única de praziquantel (350 mg/kg,) em diferentes estágios de infecção da linhagem OuH (infecção com 120 cercárias) de *Schistosoma mansoni* em camundongo Swiss albino .

Exp.	Duração da infecção (dias)	Nº de camundongos examinados/Nº de camundongos tratados	Nº de vermes (média $\pm$ dp)	% de eficácia
1	01	05/07	65,4 $\pm$ 19,2	22,5
	07	07/07	49,6 $\pm$ 12,8	41,2
	45	05/07	9,8 $\pm$ 4,5	88,4
	controle	05/--	84,4 $\pm$ 20,3	--
2	01	05/07	74,6 $\pm$ 13,6	8,2
	07	07/07	60,7 $\pm$ 16,4	25,3
	45	04/07	13,5 $\pm$ 4,5	83,4
	controle	06/--	81,3 $\pm$ 15,9	--
3	01	07/07	73,3 $\pm$ 19,0	7,8
	07	07/07	50,1 $\pm$ 14,7	37,0
	45	04/07	15,8 $\pm$ 9,8	80,0
	controle	06/--	80,7 $\pm$ 18,5	--

Tabela 18 - Número de camundongos com alteração do oograma após tratamento em diferentes estágios de infecção (linhagem MAP) de *Schistosoma mansoni*.

Exp.	Grupos						
	MAP _{oxa24}	MAP _{oxa7}	MAP _{oxa45}	MAP _{pzq24}	MAP _{pzq7}	MAP _{pzq45}	C _{MAP}
1	0 (7)*	0 (7)	0 (7)	0 (7)	0 (6)	4 (7)	0 (6)
2	0 (7)	0 (7)	0 (6)	0 (7)	0 (7)	5 (7)	0 (7)
3	0 (7)	0 (7)	0 (7)	0 (7)	0 (7)	3 (6)	0 (7)

* - nº de oogramas alterados (Nº de camundongos examinados)

Tabela 19 - Número de camundongos com alteração do oograma após tratamento em diferentes estágios de infecção (linhagem OuH) de *Schistosoma mansoni*.

Exp.	Grupos						
	OuH _{oxa24}	OuH _{oxa7}	OuH _{oxa45}	OuH _{pzq24}	OuH _{pzq7}	OuH _{pzq45}	C _{OuH}
1	6 (6) [#]	7 (7)*	5 (5)	0 (5)	0 (7)	5 (5)	0 (5)
2	7 (7)*	7 (7)*	7 (7)	0 (5)	0 (7)	4 (4)	0 (6)
3	7 (7)*	7 (7)*	7 (7)	0 (7)	0 (7)	4 (4)	0 (6)

* não foram encontrados ovos

[#] N° de oogramas alterados (N° de camundongos examinados)

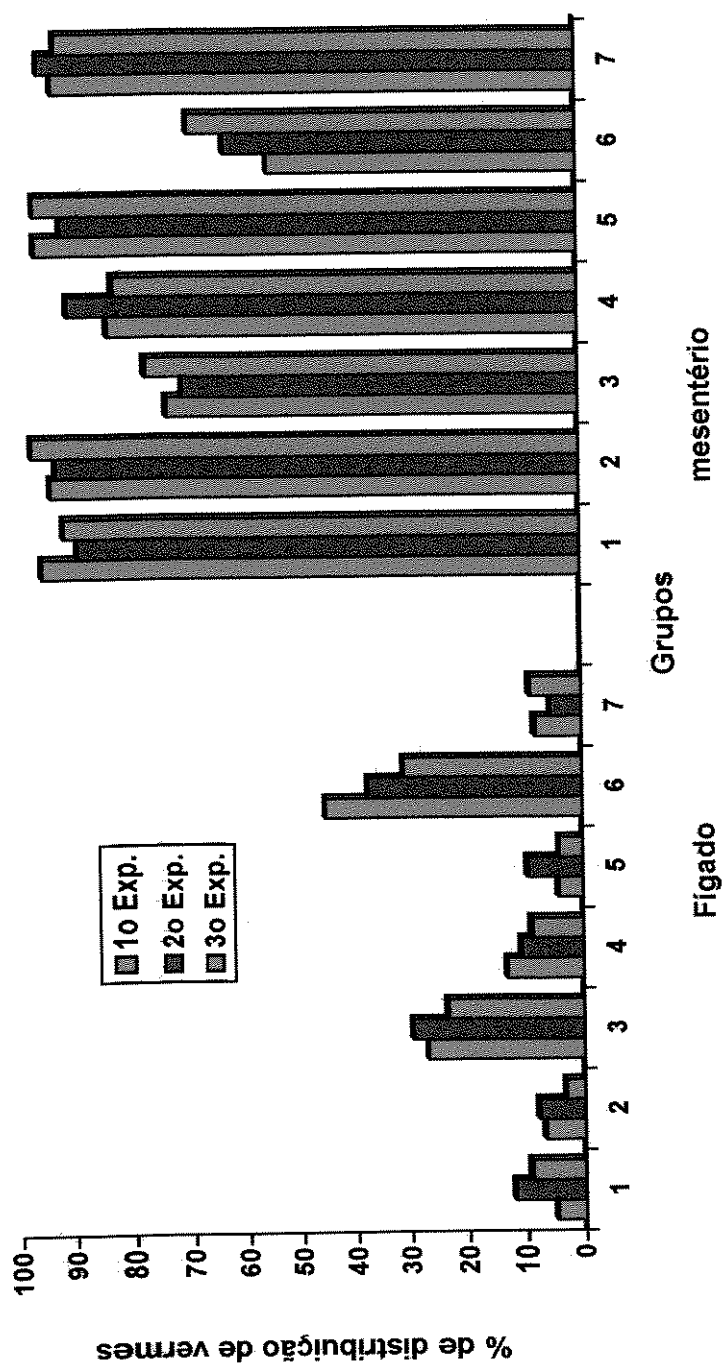


Figura 1 - Porcentagem de distribuição dos vermes de *S. mansoni*, da linhagem MAP, de acordo com a localização (fígado ou mesentério) em camundongos, 60 dias após a infecções. 1, 2 e 3 - tratamento com oxamniquine 500mg/kg, dose única, via oral, 24 horas, 7 dias e 45 dias respectivamente, após a infecção; 4, 5 e 6 - tratamento com praziquantel 350 mg/kg, 24 horas, 7 dias e 45 dias respectivamente, após a infecção, 7 - controle. Experimento realizado em triplicata

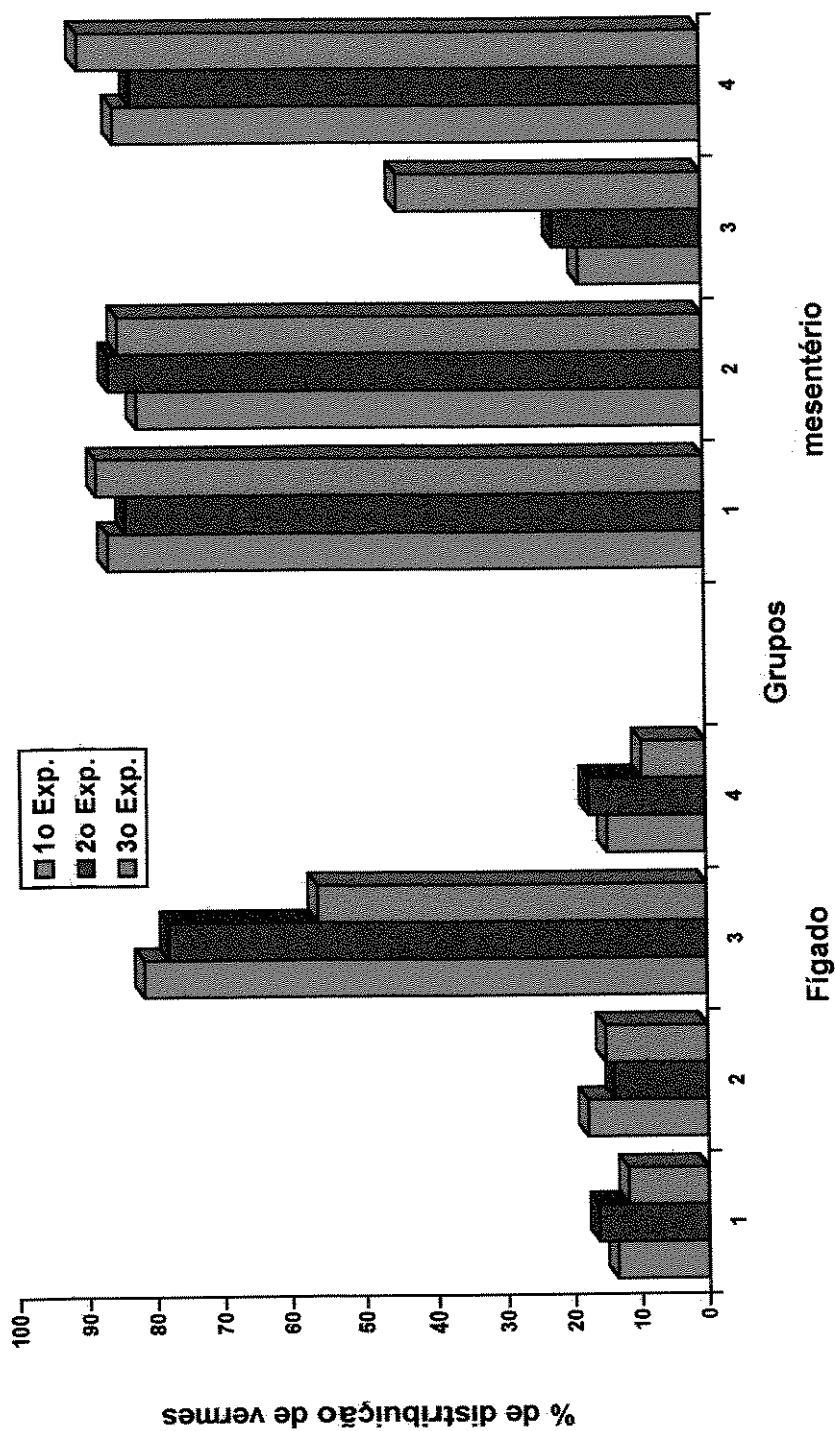


Figura 2 - Porcentagem de distribuição dos vermes de *S. mansoni*, da Linhagem OuH, de acordo com a localização (fígado ou mesentério) em camundongos. 1, 2 e 3 tratamento com praziquantel 350 mg/kg, 24 horas, 7 dias e 45 dias respectivamente, após a infecção. 4 - controle.

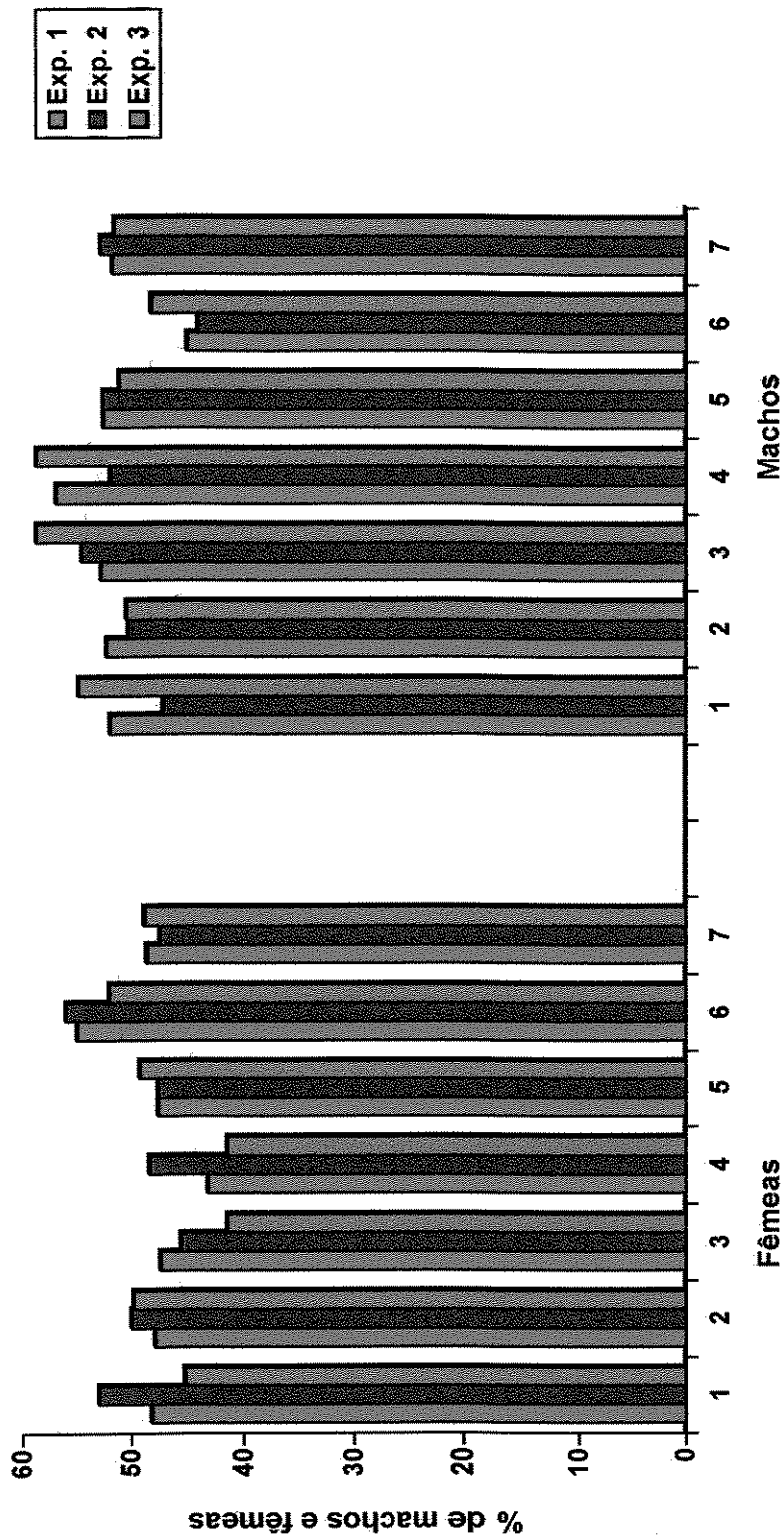


Figura 3 Porcentagem de distribuição do vermes de *Schistosoma mansoni*, linhagem MAP, segundo o sexo, após tratamento em diferentes estágios de desenvolvimento em camundongos, 60 dias após a infecção. 1, 2 e 3 - tratamento com oxamniquine 500mg/kg, dose única, via oral, 24 horas, 7 dias e 45 dias respectivamente, após a infecção; 4, 5 e 6 - tratamento com praziquantel 350 mg/kg, 24 horas, 7 dias e 45 dias respectivamente, após a infecção, 7 - controle. Experimento realizado em triplicata

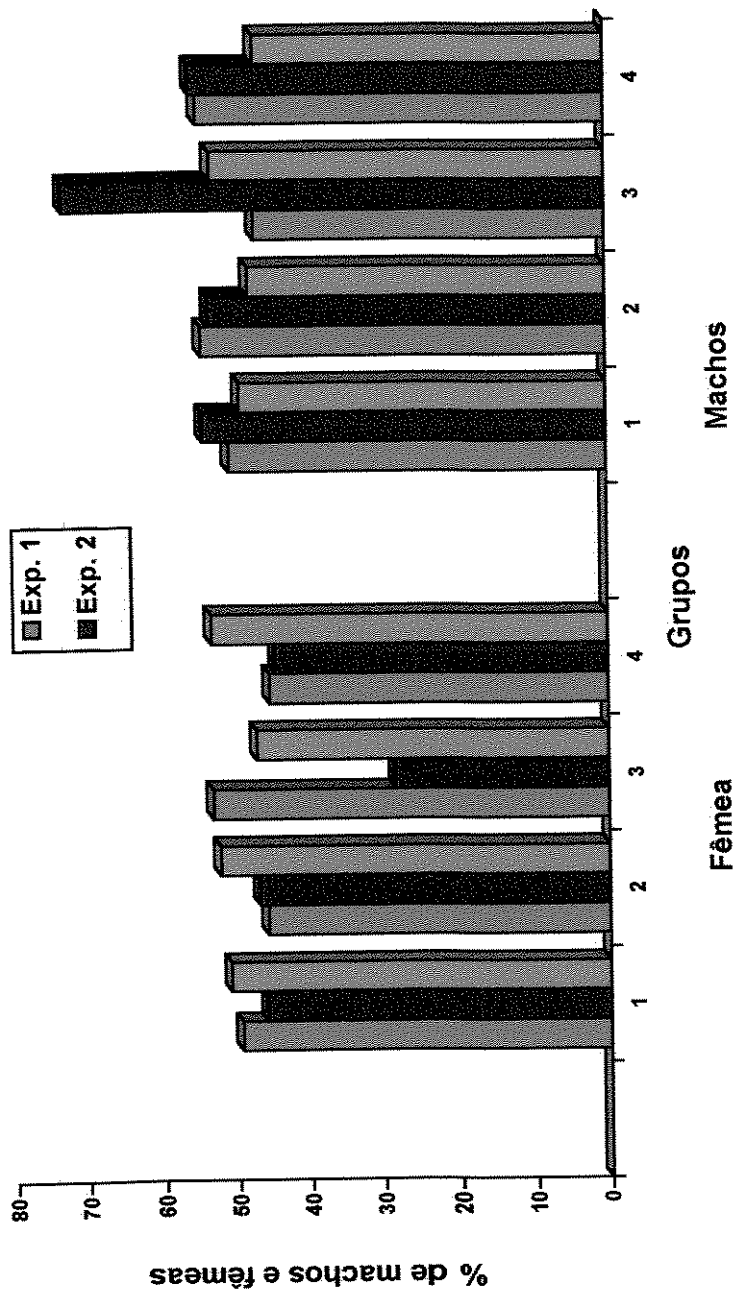


Figura 4 Porcentagem de distribuição de vermes segundo o sexo, após tratamento com praziquantel 350 mg/kg, 24 horas (1), 7 dias (2) e 45 (3) dias após a infecção com a linhagem OuH de *Schistosoma mansoni* em camundongos. controle (4).

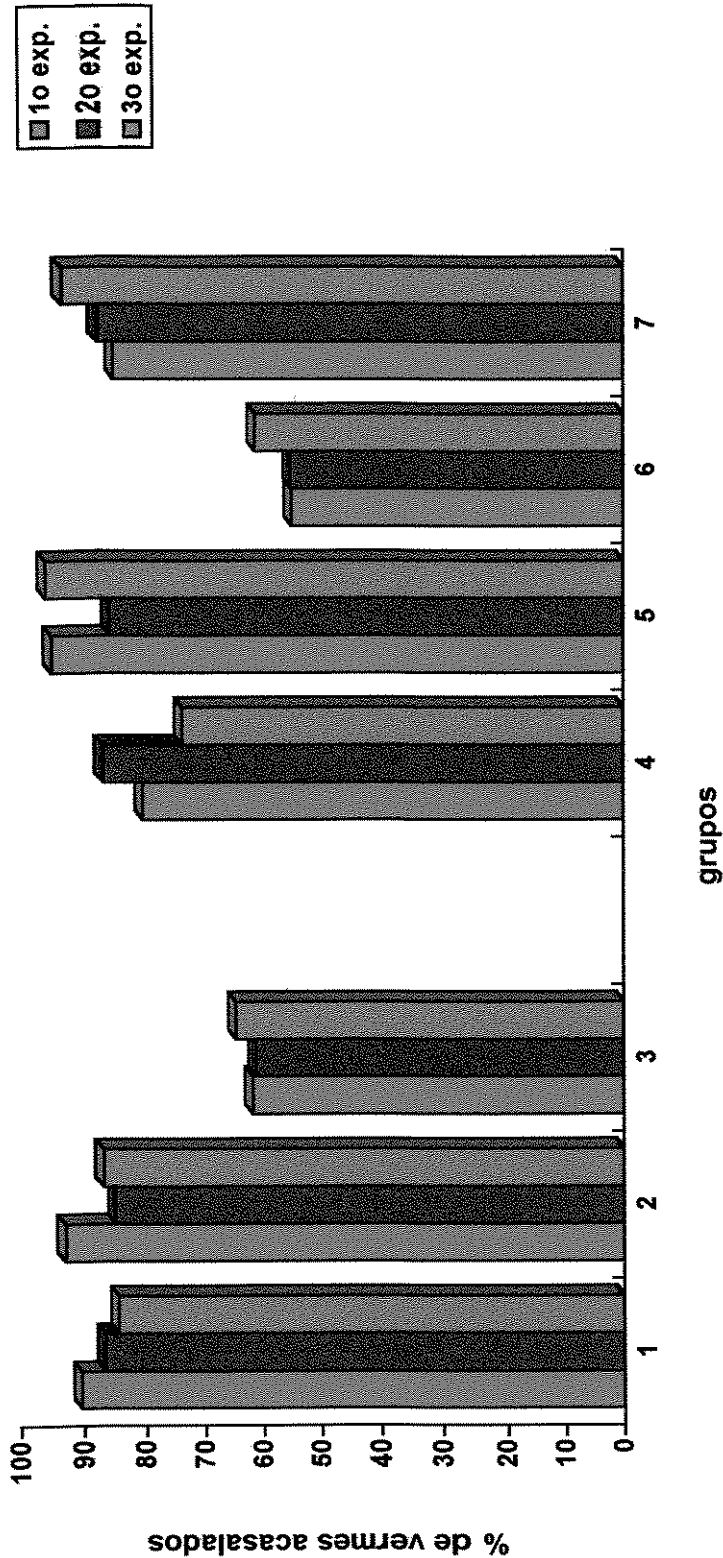


Figura 5 - Porcentagem de vermes acasalados de *Schistosoma mansoni*, linhagem MAP, após tratamento em diferentes estágios de desenvolvimento em camundongos, 60 dias após a infecção. 1, 2 e 3 - tratamento com oxamniquine 500mg/kg, dose única, via oral, 24 hora, 7 dias e 45 dias respectivamente, após a infecção; 4, 5 e 6 - tratamento com praziquantel 350 mg/kg, 24 horas, 7 dias e 45 dias respectivamente, após a infecção, 7 - controle. Experimento realizado em triplicata

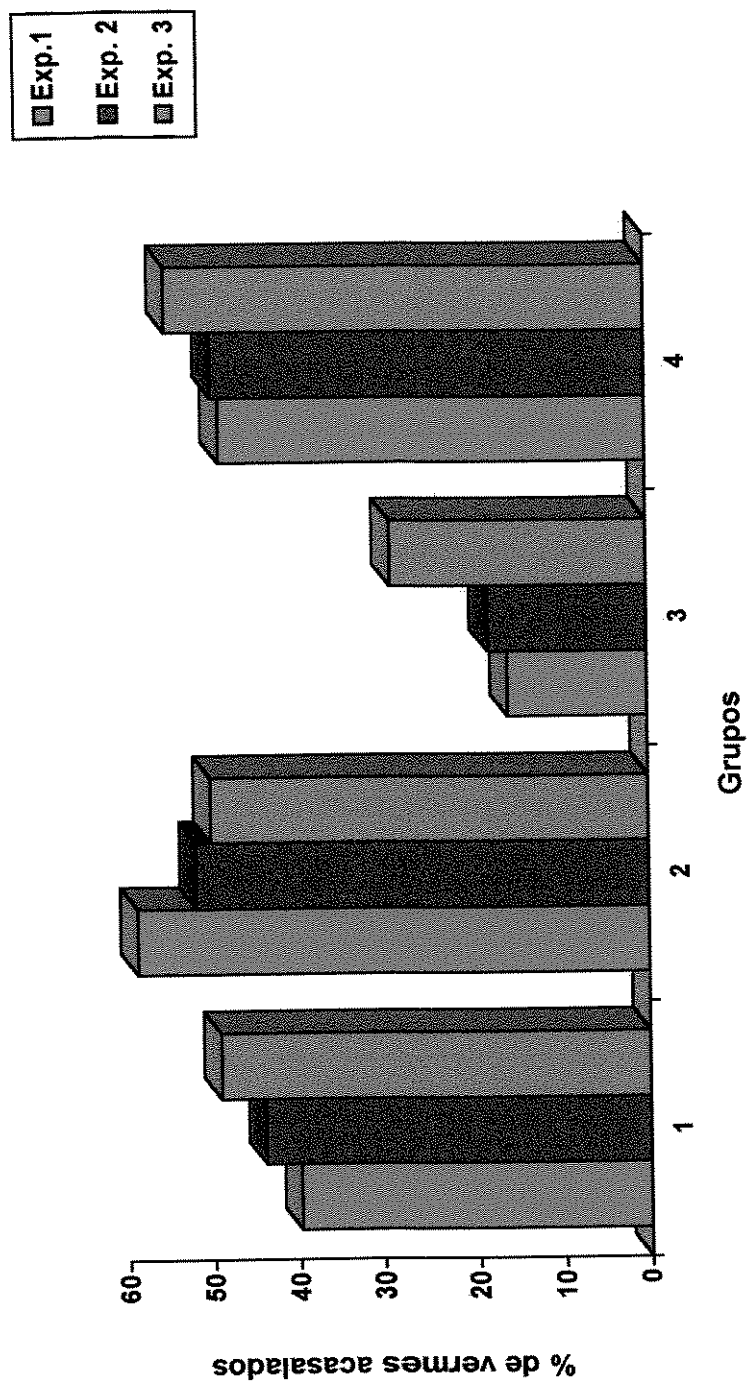


Figura 6 - Porcentagem de vermes vivos acasalados 60 dias após a infecção com a linhagem OuH de *Schistosoma mansoni* em camundongos tratados em diferentes estágios de infecção: 1, 2 e 3 tratamento com praziquantel 350 mg/kg, 24 horas, 7 dias e 45 dias respectivamente, após a infecção. 4 - controle..

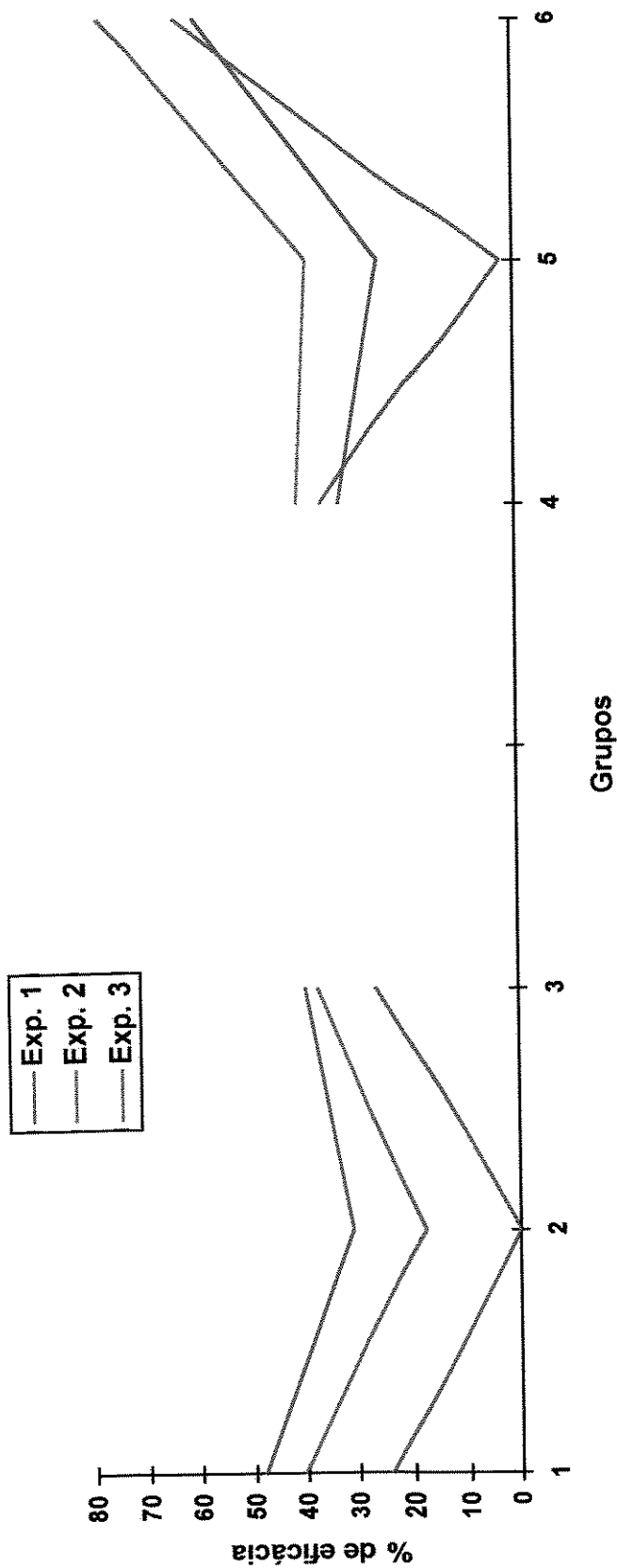


Figura 7 - Porcentagem de eficácia de oxamniquine e praziquantel em camundongos infectados com 120 cercárias da linhagem MAP de *Schistosoma mansoni*, tratados em diferentes estágios de infecção. 1, 2 e 3 - tratamento com oxamniquine 500mg/kg, dose única, via oral, 24 horas, 7 dias e 45 dias respectivamente, após a infecção; 4, 5 e 6 - tratamento com praziquantel 350 mg/kg, 24 horas, 7 dias e 45 dias respectivamente, após a infecção. Experimento realizado em triplicata

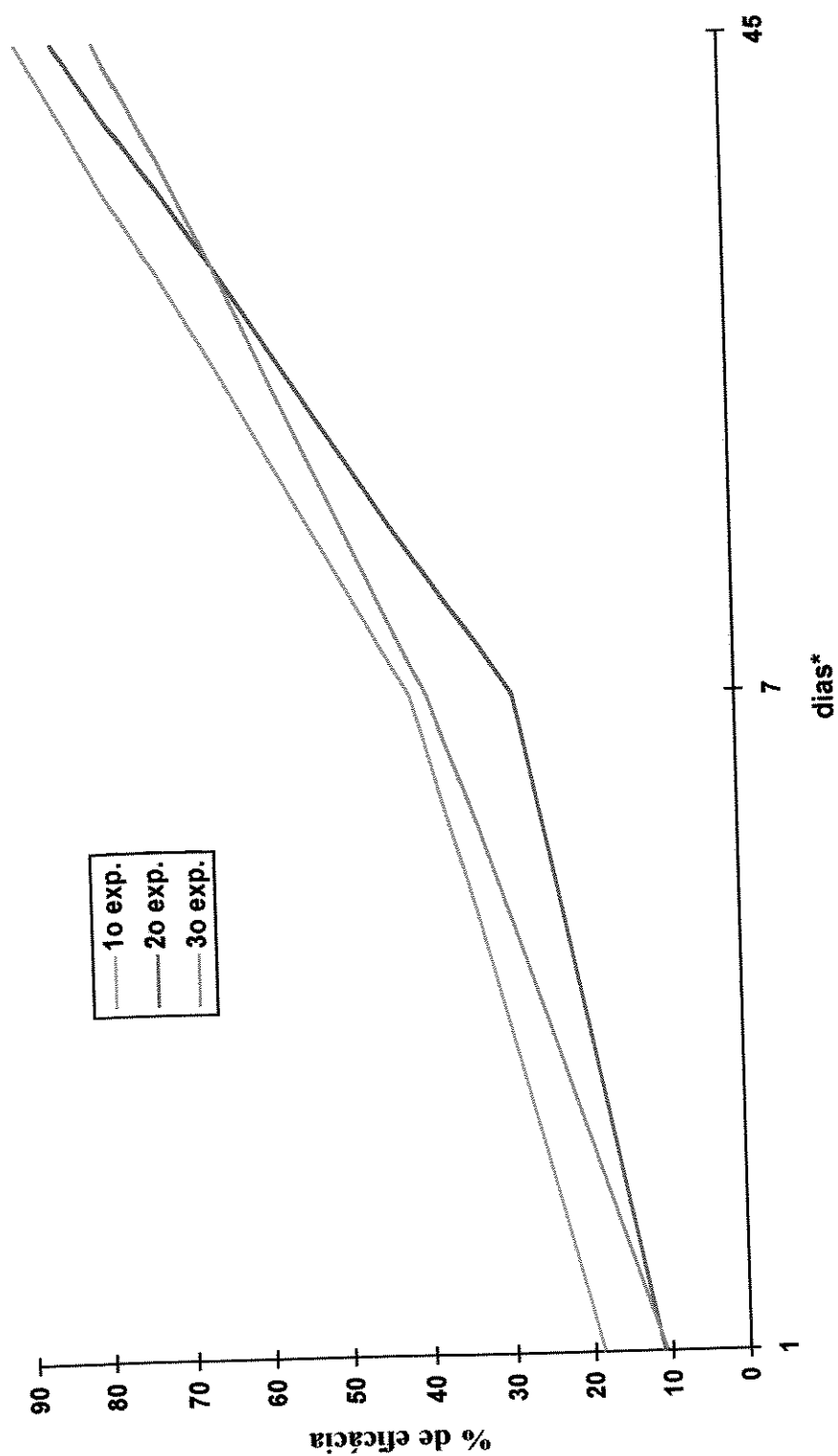


Figura 8 - Porcentagem de eficácia de oxamniquine e praziquantel em camundongos infectados com 120 cercárias da linhagem OuH de *Schistosoma mansoni*, tratados em diferentes estágios de infecção. 1, 2 e 3 - tratamento com praziquantel 350 mg/kg, 24 horas, 7 dias e 45 dias respectivamente, após a infecção. Experimento realizado em triplicata

6. *Discussão*

O objetivo deste trabalho foi avaliar a atividade esquistossomocida de oxamniquine e de praziquantel em três diferentes fases de desenvolvimento (esquistossômulos de pele, pulmão e verme adulto no fígado e nas veias mesentéricas) de duas linhagens de *Schistosoma mansoni*:

- linhagem MAP, que em vários trabalhos, demonstrou-se resistente ao oxamniquine e sensível ao praziquantel (Dias *et al.*, 1978, Drescher *et al.*, 1993),
- linhagem OuH, recentemente isolada do campo, na região de Ourinhos - SP, apresentando alteração de susceptibilidade ao oxamniquine e aparentemente também ao praziquantel (Gomes *et al.* 1993, Bonesso-Sabadini 1993).

Embora exista extensa literatura a respeito da resposta de drogas esquistossomocidas, ela pode ser caracterizada por uma diversidade marcante nos modelos experimentais, mesmo quando os principais objetivos são semelhantes. Assim, há diferenças consideráveis entre os experimentos, quanto à espécie e a linhagem do hospedeiro, a linhagem do parasito, a carga parasitária, o modo de infecção, a via e escolha do momento de administrar a droga. Ao lado disso, os métodos usados para a avaliação da eficácia, que incluem deslocamento hepático ou pulmonar, alteração de oograma, redução na eliminação ou produção de ovos, mudanças morfológicas, bioquímicas ou fisiológicas no parasito e mortalidade do parasito e do hospedeiro, frequentemente, são determinadas em diferentes tempos após o tratamento.

Gonnert e Andrews (1977) demonstraram uma grande variação da atividade do praziquantel, contra a fase adulta de *S. mansoni*, linhagem da Libéria, de acordo com diferentes esquemas posológicos, com doses variando de 25 a 500 mg/kg, divididas em até dez vezes em um mesmo dia, ou ainda em dez dias consecutivos.

Desta forma, torna-se difícil a comparação e interpretação dos resultados entre diferentes autores. Neste trabalho, portanto, para as duas linhagens, utilizamos o mesmo protocolo experimental, isto é, mesmo modo de infecção, via de administração, período e dose das drogas, para avaliação da susceptibilidade ao praziquantel e ao oxamniquine. O objetivo foi utilizar ambas as drogas em dose única na expectativa de se obter eficácia relativamente alta quando do tratamento realizado durante a fase adulta dos vermes e assim, comparar os resultados entre as duas linhagens estudadas nesta fase, bem como entre os estágios de desenvolvimento. Dessa maneira, a dose de 500 mg/kg de oxamniquine foi calculada com base em trabalhos anteriores realizados pela nossa equipe (Dias *et al.* 1988, Drescher *et al.*, 1993, Bonesso-Sabadini, 1994). Em relação ao praziquantel, a dose de 350 mg/kg foi baseada principalmente nos trabalhos de Xiao *et al.* (1985) e Gönner e Andrews (1977), já que não existem estudos com as linhagens aqui pesquisadas, em que se testou essa droga em dose única.

Deslocamento Hepático

A primeira manifestação da ação de uma droga contra esquistossomos adultos é o deslocamento dos vermes das veias mesentéricas para o fígado ou pulmões, ocorrendo frequentemente, também, o desacasalamento. Tem sido observado que após tratamento com algumas drogas, como antimoniais e praziquantel, o resultado é uma rápida fuga para o fígado (aproximadamente uma hora após administração), enquanto que, após o tratamento com oxamniquine ou hycanthone esse deslocamento demanda um tempo maior (até 6 dias)(Cioli *et al.* 1995). A partir dos conhecimentos atuais sobre o mecanismo de ação do praziquantel e de acordo com Katz *et al.* (1989) observa-se que o tempo necessário para se obter a máxima efetividade dessa droga é de uma a duas semanas após sua administração. O oxamniquine, que age de maneira diferente do praziquantel, tem sua ação relativamente mais lenta, podendo ser demonstrada sua total efetividade duas semanas após o tratamento (Popiel e Erasmus, 1982).

Demostrou-se através de microscopia eletrônica, que oxamniquine induz *in vivo* o aparecimento de corpos membranosos, formação de vesículas e perda irreversível do tegumento em vermes deslocados para o fígado de camundongos duas semanas após o tratamento (Popiel e Erasmus, 1984).

Um mecanismo proposto para a eliminação do esquistossoma pelo praziquantel envolve a perda da capacidade de aderência à parede dos vasos

sanguíneos, decorrente da paralisia induzida pela droga, e seu deslocamento passivo para o fígado, onde seriam retidos e destruídos por granulócitos no período de 4 a 18 dias após o tratamento (Melhorn *et al*, 1981). Assim, Andrews (1981) demonstrou que o tratamento de infecções maduras com doses sub-curativas de praziquantel produziu uma rápida fuga dos vermes para o fígado, que poderia ter ocorrido devido a uma paralisia induzida pela droga. Porém, a menos que ocorressem danos suficientes, a recuperação de tal paralisia poderia ocorrer, resultando na migração dos vermes de volta para as veias mesentéricas.

Dessa maneira, independentemente do mecanismo de ação, a maioria das drogas esquistossomicidas induz primariamente, várias formas de danos tegumentares que resultam em um enfraquecimento do verme que é então, arrastado pelo sangue, das veias mesentéricas para o fígado.

Neste trabalho, a análise dessa distribuição de vermes foi realizada sob dois pontos:

- quando o tratamento ocorreu com os vermes na fase adulta.
- quando o tratamento ocorreu com os vermes nas fases jovens (esquistossômulos).

No primeiro caso, os vermes já estavam nas veias mesentéricas e após o tratamento, tanto com oxamniquine como com praziquantel, em ambas as linhagens, ocorreu deslocamento para o fígado em número significativamente maior que o número de vermes perfundidos no fígado dos grupos controles

(Tabelas 5.1, 5.3, 5.5 e 5.7 do Anexo). Após o tratamento com oxamniquine, todos os vermes da linhagem OuH foram deslocados para o fígado e morreram. O praziquantel proporcionou, nesta mesma linhagem, o deslocamento de até 81,6% de vermes (Tabela 10 e Figura 2). Já na linhagem MAP, os vermes foram deslocados para o fígado, em maior número, após o tratamento com praziquantel (Tabela 9 e Figura 1)

Quando o tratamento ocorreu com os esquistossômulos estando em migração nos órgãos do camundongo (pele e pulmões) notamos a morte de alguns vermes (Tabela 15, 16 e 17). Os esquistossômulos sobreviventes ao tratamento desenvolveram-se normalmente até vermes adultos não sendo encontradas diferenças significativas entre estes grupos e a distribuição de vermes no fígado e nas veias mesentéricas apresentada pelos controles.

Influência sobre alteração de oogramas e acasalamento

Os oogramas dos grupos tratados durante as formas imaturas do trematódeo (MAPoxa24, MAPpzq24, MAPoxa7, MAPpzq7, OuHpzq24 e OuHpzq7) não sofreram qualquer alteração, embora tenha ocorrido diminuição da carga parasitária, demonstrando que tais tratamentos não influenciaram as funções reprodutoras desses vermes. O número de casais nesses grupos também não diferem daquele encontrado nos grupos controles (Tabelas 5.2,

5.4, 5,6 e 5,8 do Anexo). Praticamente não há relatos a respeito de alteração de oograma e influência sobre acasalamento quando da administração de drogas durante as formas imaturas de *S. mansoni*. Apenas Foster *et al.* (1971), utilizando o UK 3883 (precursora do oxamniquine), demonstraram redução de acasalamentos e oviposição com tratamento sendo realizado nos cinco dias subsequentes à infecção. A análise desses itens é portanto, muito importante na avaliação de determinada droga.

Segundo Pellegrino e Faria (1965) uma droga pode ser considerada ativa contra esquistossomose quando um ou mais estágios de desenvolvimento de ovos imaturos estão ausentes no oograma, indicando parada na postura de ovos.

A interrupção na postura de ovos e danos tegumentares nas fêmeas tornam-se aparentes dentro de poucos minutos após uma única aplicação de praziquantel (Becker *et al.*, 1980, Mehlhorn *et al.* 1981) e de oxamniquine (Pellegrino *et al.*, 1973). Isso acontece, além da ação da droga, devido à separação dos vermes pareados, que tem como consequência, uma rápida mudança fisiológica e bioquímica na fêmea, levando a mudanças regressivas no ovário, a completa regressão da glândula vitelínica e a uma grande redução no tamanho (Popiel *et al.*, 1984)

Os grupos de camundongos tratados aos 45 dias de infecção e, portanto, contendo vermes adultos (MAPoxa45 e MAPpzq45) apresentaram, no total, menor número de vermes acasalados do que nos grupos controles (Tabela 13).

Entretanto, o número de casais vivos nos fígados dos camundongos constituintes desses grupos foi maior do que nos grupos controles, indicando que o desacasalamento deve ocorrer após o deslocamento dos vermes para este órgão (Tabela 5.2).

Atividade das drogas sobre os sexos

Em nosso trabalho, oxamniquine e praziquantel não apresentaram diferenças significativas sobre o número total de vermes vivos machos e fêmeos em ambas as linhagens e em qualquer tempo em que ocorreu o tratamento. Embora tenha sido detectada diferença estatística entre os vermes machos e fêmeos presentes no fígado e veias mesentéricas nos grupos infectados com a linhagem MAP (Tabelas 5.9 e 5.10 do Anexo I). Para nós, esse fato não ocorreu devido aos tratamentos, já que esse resultado ocorreu em todos os grupo, inclusive no grupo controle (C_{MAP}).

A ausência de maior ação sobre os vermes machos pode ser explicada, no caso do oxamniquine, pela resistência apresentada pela linhagem MAP em todas as fases de infecção e ao contrário, pela total susceptibilidade apresentada pela linhagem OuH. Com praziquantel, nossos resultados concordam com diversos autores, onde a susceptibilidade dos vermes fêmeos não difere da dos machos (Gonnert e Andrews, 1977, Drescher *et al.*, 1993).

Experimentos demonstraram ser o oxamniquine, mais efetivo contra vermes machos (Foster *et al.* 1971, Marshall, 1987, Delgado *et al.* 1992, Cioli *et al.* 1995). Tratamento com droga UK 3883 de camundongos infectados com a linhagem Arusha Chini, proveniente do leste africano, afetou igualmente machos e fêmeos quando realizado durante a primeira semana de infecção e ocasionou maior mortalidade de vermes machos quando a droga foi administrada com os vermes na fase adulta (Foster *et al.* 1971). Ressalta-se que este é um dos poucos trabalhos a relatar efeito de droga na susceptibilidade de vermes machos e fêmeos com tratamento durante as fases imaturas.

Estudos em camundongos demonstraram que praziquantel proporciona igual eficácia em esquistossomos machos em infecções unissexuais e bissexuais. Entretanto, sua eficácia com fêmeos de *S. mansoni* em infecções unissexuais é muito menor. Isto se deve ao fato de que os fêmeos não pareadas com os machos não se desenvolvem, tanto em termos de crescimento como maturação sexual, e mesmo já estando no fígado, permanecem na fase de menor susceptibilidade a várias drogas (Gönnert e Andrews, 1977, Sabah *et al.*, 1985). Tem sido demonstrado não haver diferença de susceptibilidade entre ambos os sexos após administração de doses subcurativas de praziquantel em infecções mistas (Gönnert e Andrews, 1977, Pellegrino *et al.* 1977, Mehlhorn *et al.* 1981). Por outro lado, Delgado *et al.*, (1992) obtiveram tendência de maior redução de fêmeos do que de machos de *S. mansoni* (com diferenças estatisticamente significantes) utilizando praziquantel em doses única de 250 e

500 mg/kg nas linhagens BH e SM. Fato interessante neste trabalho foi que este resultado variou de acordo com a linhagem e dose utilizada.

Drescher *et al.* (1993) utilizando a linhagem BH e mesma dose utilizada pelos autores anteriores, porém, dividida em cinco dias (50 mg/kg x 5 dias) não detectaram diferença na susceptibilidade entre os sexos.

Shaw e Erasmus (1988), usando praziquantel, observaram níveis variáveis de alterações nas musculaturas subtegumentar e gastrodérmica, assim como mudanças em estruturas internas, particularmente, células vitelínicas em diferenciação e ovário dos fêmeos. Similarmente, Xiao *et al.* (1981) encontraram maiores níveis da droga em glândula vitelínica do que em outros tecidos de *S. japonicum* tratado com praziquantel (marcado com trítio) *in vivo*. Entretanto, através de estudos *in vitro*, utilizando microscopia eletrônica, demonstrou-se que os machos são muito mais afetados pela droga do que os fêmeos (Becker *et al.*, 1980).

Baixas doses de oxamniquine contra linhagens sensíveis a esta droga, parecem não exercer maior atividade sobre machos, como ocorre em dose maiores (Drescher *et al.* 1993). Similarmente, como a linhagem MAP é resistente ao oxamniquine, a dose de 500 mg/kg não foi suficiente para agir com maior eficácia sobre os vermes machos (Tabelas 11).

Porcentagem de Eficácia

Em termos de porcentagem de eficácia que nos fornece uma relação no número final de vermes vivos perfundidos dos grupos tratados em confronto com grupo controle, observamos que a linhagem MAP permanece resistente ao oxamniquine (500 mg/kg) em sua fase adulta, reproduzindo resultados de trabalhos anteriores (Dias *et al*, 1978, Magalhães *et al* , 1993, Drescher *et al*, 1993). Dias e Oliver (1985) testaram a linhagem MAP na 14ª geração frente ao tratamento com quatro drogas esquistossomicidas. Entre essas drogas, utilizou-se oxamniquine na dose de 100 mg/Kg de peso, via oral e o hycanthone, na dose de 80 mg/Kg de peso por via intramuscular. Os resultados mostraram que a linhagem MAP continuou resistente ao oxamniquine e ao hycanthone. Ainda mais recentemente, foi demonstrado que a linhagem MAP manteve sua resistência na 24ª geração (Dias *et al.*, 1988, Drescher *et al.*, 1993), na 36ª geração (Gonçalves e Dias, 1991) e 42ª geração (Magalhães *et al.*, 1993).

Essa resistência foi observada também nas fases de pele e pulmonar (Tabela 15 e 16). Nota-se que praticamente não ocorreu diferença na porcentagem de eficácia entre as fases de pele e adulta, sendo a fase pulmonar ainda mais resistente (Figura 7).

Na linhagem MAP, o efeito do praziquantel, que neste trabalho foi administrado em dose única de 350 mg/kg, apresentou baixa eficácia nas fases de pele e pulmonar quando comparadas ao apresentado pela fase adulta

(Figura 7).

Bonesso-Sabadini (1993) demonstrou que a linhagem OuH (em sua 5ª geração) apresenta susceptibilidade diminuída ao oxamniquine administrado em dose única de 150-200 mg/kg. Em nosso trabalho, obtivemos eficácia de 100 % com o tratamento com esta droga na dosagem de 500 mg/kg, nas três fases de desenvolvimento aqui pesquisadas. Este resultado demonstra que as fases de pele e pulmonar podem ser susceptíveis a uma dose de oxamniquine superior àquela em que os vermes adultos podem resistir. O tratamento com praziquantel resultou em baixas porcentagens de eficácia nas fases de esquistossômulo, aumentando muito seu efeito na fase adulta. Entretanto, a fase de pele foi significativamente menos susceptível que a fase pulmonar (Tabela 17, Figura 8).

Em nosso trabalho, ambas as linhagens, na fase adulta, apresentaram respostas ao praziquantel semelhantes a de outros autores que utilizaram doses próximas às nossas. Entretanto, a resposta das fases imaturas foram bastante diferentes (Pellegrino *et al* 1977, Webbe e James, 1977, Gonnert e Andrews, 1977, Xiao *et al*, 1985, Sabah *et al*, 1986 Katz *et al*, 1989). Sabah *et al*. (1986) demonstraram que *S. mansoni* imaturos foram bem menos susceptíveis a seis compostos esquistossomicidas, naquelas doses que produziam cura terapêutica contra infecções adultas. Todos os seis compostos foram inativos contra infecções em que os vermes haviam recém-chegados ao sistema porta-hepático. Mais especificamente, hycanthone, praziquantel, niridazol e

oxamniquine apresentaram uma atividade bi-modal, com potente toxicidade para esquistossômulos com menos de duas semanas de idade e adultos com mais de cinco ou seis semanas, mas com pouco ou nenhum efeito contra vermes entre essas idades.

Flisser e McLaren (1989) demonstraram que os esquistossômulos no estágio pulmonar foram significativamente susceptíveis ao praziquantel (200 mg/kg) *in vivo*. A droga induziu exposição de antígenos do parasito em sua superfície. Efeito similar foi observado também em vermes adultos assim como em esquistossômulos recém-transformados (Flisser, 1989, Yue *et al.*, 1986). Em contraste, Xiao *et al* (1985) verificaram que as fases de pele e pulmonar foram pouco susceptíveis ao tratamento com praziquantel, sendo necessário uma concentração da droga 10 a 100 vezes mais alta para induzir danos tegumentares neste estágio. Nossos resultados e desses autores porém, estão em desacordo com outros estudos em que as fases de pele e pulmão mostraram, significativamente, maior susceptibilidade ao praziquantel, enquanto que vermes de 2 a 3 semanas foram menos susceptíveis (Gonnert e Andrews, 1977, Sabah *et al*, 1986). Gonnert e Andrews (1977) demonstraram que a porcentagem de esquistossômulos mortos com tratamentos com praziquantel de camundongos realizados 1 a 7 dias após a infecção são somente de 20 a 40% menores que na fase adulta do parasito. Similar susceptibilidade "idade-dependente" foi relatado por Webbe e James (1977) em hamsters infectados com *S. japonicum*.

A Figura 9 demonstra os resultados observados por Gonnert e Andrews utilizando doses únicas de 500 e 1000 mg/kg em camundongos infectados com linhagem liberiana de *S. mansoni*.

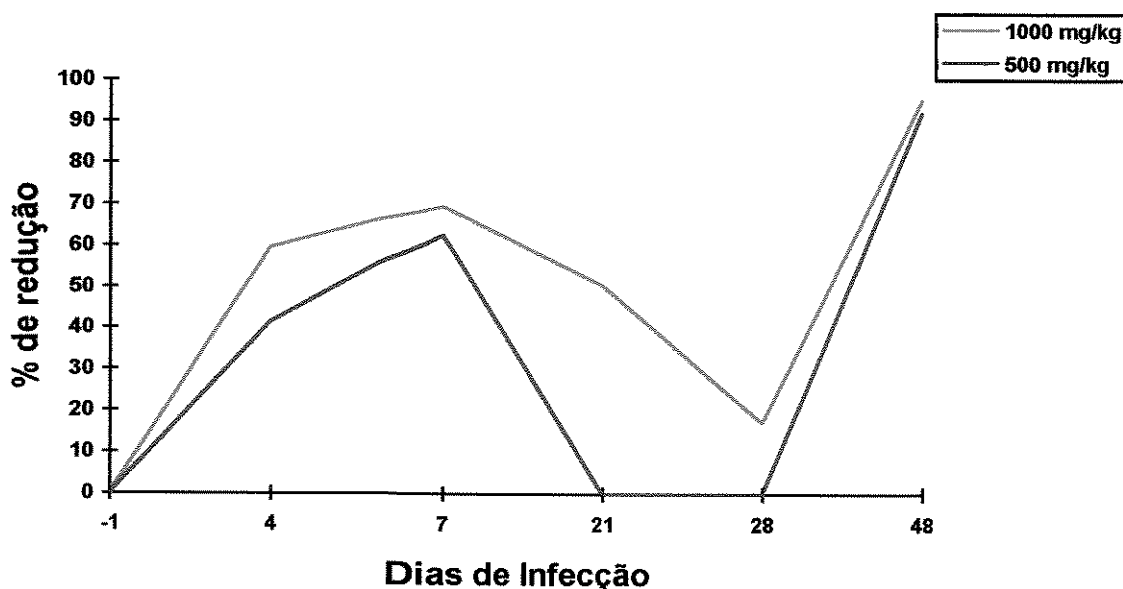


Figura 9 - Efeito de dose oral única de praziquantel, via oral em diferentes estágios de desenvolvimento de *S. mansoni* em camundongos (Gönnert e Andrews, 1977).

O mecanismo de ação dessas duas drogas é bastante diferente. Tem sido demonstrado *in vitro* que o oxamniquine provoca inibição da síntese de ácidos nucleicos irreversível em vermes adultos sensíveis, enquanto que em vermes resistentes, ocorre uma rápida retomada da síntese tão logo a droga seja removida (Pica-Mattoccia *et al*, 1981, Cioli, 1995). Como *in vivo*, a situação consiste em uma rápida exposição da droga, seguida de diluição transformação e eliminação, a inibição reversível da síntese de ácidos nucleicos observada nos vermes resistentes é perfeitamente compatível com sua sobrevivência no

hospedeiro tratado. Essa inibição transitória foi observada também em *S. japonicum* (insensível ao oxamniquine), e vermes imaturos. Há também uma inibição mais pronunciada em vermes machos do que em fêmeos (Cioli *et al*, 1995).

Marcadores genéticos de resistência às drogas em *S. mansoni* foram estudados por Brindley *et al* (1991) que demonstraram alterações no gene 18S de RNA ribossomal relacionadas com a indução experimental de resistência no tratamento com hycanthone. Estes dados parecem indicar que devem surgir alterações a nível de DNA quando a resistência à drogas ocorre em determinadas cepas de *S. mansoni*. Dias Neto *et al*. 1993 mostraram, através da reação em cadeia de polimerase (PCR) uma variabilidade genética limitada em diferentes isolados de *S. mansoni*.

Araújo *et al* (1996) obtiveram respostas terapêuticas diferentes entre dez isolados de *S. mansoni*, porém, sem ter sido possível caracterizar algum como resistente. Esses autores utilizaram isolados do campo que vinham sofrendo pressão de drogas e estes foram comparadas com uma linhagem rotineiramente mantida em laboratório há vários anos e embora as respostas às drogas fossem significativamente diferentes, a análise dos perfis de DNA nas cercárias e nos vermes adultos destes isolados demonstrou baixo grau de variabilidade. A exemplo desse estudo, utilizamos em nosso trabalho uma linhagem recentemente isolada do campo (Linhagem OuH - 8ª geração) e uma linhagem já há várias gerações mantida em laboratório (Linhagem MAP.- 45ª geração)

Vieira *et al.* (1991) estudando variações de populações brasileiras de *S. mansoni* conseguiram traçar um perfil genômico de vários isolados, relatando diferenças entre os isolados testados e diferenças individuais dentro de um mesmo isolado. Foi observado que as variações genômicas individuais entre populações naturais foi marcante, sendo mais significativa do que aquela observada em parasitas que são mantidos em laboratório por várias gerações (como é o caso da linhagem MAP), entretanto, não conseguiram identificar um marcador para resistência.

Nos trabalhos iniciais com o praziquantel, observou-se não haver diferenças de susceptibilidade entre linhagens diferentes (Pellegrino *et al* 1977, Webbe e James, 1977, Gonnert e Andrews, 1977). No entanto, recentemente, conseguiu-se induzir resistência a essa droga em laboratório (Fallon e Doenhoff, 1994) e estão sendo citados os primeiros casos de diminuição de susceptibilidade de linhagens isoladas no campo (Gomes *et al*, 1992, Fallon *et al*, 1995, Stelma *et al*.1995.).

O modo de ação do praziquantel parece ser bem mais complexo. Seus efeitos basicamente são três: contração muscular, dano tegumentar e alterações metabólicas. Estes efeitos estão direta ou indiretamente ligados a redistribuição do Ca^{+2} entre os tecidos do verme. Entretanto, a causa dessa alteração no fluxo de íons Ca^{+2} , ainda está longe de ser compreendida (Day *et al*, 1992). Todavia, acredita-se que a droga exerça sua ação pela interação com fosfolípidos do tegumento do verme (Harder *et al*, 1987). Rogers e MacLaren (1987)

demonstraram que fosfolípidos formam os principais componentes externos da membrana tegumentar de todos os estágios de *S. mansoni* no hospedeiro definitivo, embora exista diferenças na composição lipídica dos vermes de 2 a 3 semanas quando comparadas aos de 7 dias ou 6 semanas. Billecocq (1987) observou que os fosfolípidos tegumentares apresentam importante papel na aquisição de resistência dos esquistossômulos a ação citotóxica de anticorpos e do sistema complemento. Em vista dessa interação do praziquantel com determinadas classes de fosfolípidos, as mudanças ocorridas de acordo com a idade do esquistossômulo tanto na composição lipídica da membrana externa do tegumento como na taxa de biossíntese de fosfolípidos podem ser responsáveis pelas diferenças de susceptibilidade dos diferentes estágios de desenvolvimento de *S. mansoni*. Considerando ainda, a linhagem em questão, existem diferenças de resposta que podem estar associadas às características particulares de cada linhagem.

O exato mecanismo de ação à nível molecular do praziquantel, entretanto, ainda não foi totalmente compreendido.

Fortes evidências indicam que a ação de várias drogas esquistossomicidas, incluindo oxamniquine e praziquantel, é dependente de uma resposta imune adequada (Brindley, 1994). A alteração da membrana a nível ultraestrutural provoca a exposição de antígenos, possibilitando a ação sinérgica entre o sistema imune do hospedeiro e a droga esquistossomicida, descrita para oxamniquine e praziquantel (Doenhoff *et al.*, 1987, Sabah *et al.*,

1985). Além disso, tem sido demonstrado que o oxamniquine e o praziquantel são menos ativos em camundongos imunodeprimidos (Doenhoff e Bain, 1978, Brindley, 1994). Esse fato no entanto, parece ser complexo já que a transferência de soro a partir de camundongos infectados há 6-7 semanas para camundongos com infecções de 25 dias, não aumentou a eficácia do praziquantel.

O esquistossômulo recém transformado é o estágio do parasito mais susceptível aos mecanismos efetores imunes (MacLaren e Smithers, 1987) A pele é um importante sítio no que se refere a mecanismos imunoprotetores na esquistossomose, sendo também a primeira barreira que o parasito deve transpor. O mecanismo envolvido no processo de combate ao esquistossômulo na fase de pele pode estar intimamente ligado com o papel de anticorpos da classe IgE. Esses se ligam a receptores encontrados na superfície de mastócitos através de sua porção Fc, iniciando uma série de fenômenos importantes para o mecanismo de proteção a nível de pele, com a liberação de histamina e serotonina (Gerken *et al*, 1980, Smithers e Gammage, 1980).

Por outro lado, a forma pulmonar de desenvolvimento é, notavelmente, a mais resistente à morte por mecanismos mediados por células (MacLaren e Terry, 1982).

Segundo Xiao *et al*. (1985) a eficácia antiparasitária do praziquantel contra diferentes formas de desenvolvimento de *S. mansoni* está associada mais à capacidade da droga em produzir danos tegumentares do que à

alteração da atividade motora. Andrews (1981) relata que o tratamento de infecções maduras com doses sub-curativas de praziquantel produzem um pronto deslocamento para o fígado devido à paralisia induzida pela droga.

De acordo com o exposto, os mecanismos de ação de oxamniquine e praziquantel devem ter influência de outros fatores, além do sistema imune, principalmente, as características individuais de cada linhagem e sua interação com o hospedeiro definitivo.

A possibilidade de aplicação clínica, como tratamento preventivo, imediatamente após o contato com águas contaminadas com cercárias foi sugerido por alguns autores (Foster, 1973, Girgis *et al.*, 1979, Coelho *et al.*, 1993). Evidentemente, o sucesso do tratamento das fases jovens traria ao paciente grande benefício, principalmente em relação à prevenção do processo patológico da doença, resultando na ausência da postura de ovos e consequentemente, ausência de granulomas em tecidos que poderiam ser envolvidos. Outra aplicação importante dessa terapia, seria uma imunidade parcial protetora contra reinfecções (Bickle e Andrews, 1985, Mastin *et al.*, 1985, Coelho *et al.*, 1991). Entretanto, o tratamento preventivo no caso de linhagem resistente é ineficaz.. Porém, a linhagem OuH que tem se mostrado resistente com doses até 200 mg/kg de oxamniquine em camundongos (Bonesso-Sabadini, 1995), foi totalmente eliminada, em todas as fases de desenvolvimento aqui testadas (500 mg/kg). Outro item de importância a se destacar é a falta de um diagnóstico seguro de infecções recentes, o que

dificulta o conhecimento da necessidade de tratamento.

Acreditamos ser de fundamental importância, o conhecimento profundo das características de linhagens de cada região, principalmente através de contínua avaliação de susceptibilidade às drogas bem como sua relação com o hospedeiro intermediário. Esses dados fornecem base para o desenvolvimento de novas drogas com maior eficácia sobre os esquistossomos em seus diferentes estágios de desenvolvimento.

7. Conclusões

- Embora tenha ocorrido redução no número de vermes, o tratamento dos camundongos infectados com a linhagem MAP, com oxamniquine (500 mg/kg) e praziquantel (350 mg/kg) realizados durante as fases de pele e pulmão não influenciaram no desenvolvimento dos vermes sobreviventes, que mantiveram funções normais de acasalamento e oviposição após sua transformação em verme adulto.

- , O tratamento com praziquantel, dos camundongos infectados com a linhagem OuH, proporcionou resultados semelhantes aos obtidos com a linhagem MAP. Entretanto, após o tratamento com oxamniquine, ocorreu cura parasitológica dos animais, com total eliminação dos vermes, tanto nas fases de pele e pulmonar, como na fase adulta.

- Vermes machos e fêmeos, de ambas a linhagens, não apresentaram diferença de susceptibilidade ao oxamniquine e ao praziquantel, quando o tratamento ocorreu, tanto nas formas jovens de desenvolvimento (pele e pulmão) como na fase adulta.

- A linhagem MAP de *Schistosoma mansoni* mostrou resistência ao oxamniquine também em suas formas cutânea e pulmonar, e embora mantida em laboratório

sem sofrer pressão de drogas após vários anos (45ª geração), permaneceu resistente ao oxamniquine durante sua fase adulta.

O praziquantel administrado em dose única (350 mg/kg) proporcionou baixa eficácia sobre as formas imaturas de ambas as linhagens. Na fase adulta do trematódeo, também em ambas as linhagens, a eficácia foi menor, quando comparada à esquemas de doses múltiplas dessa droga.

Demonstrou-se que a resposta à droga é altamente dependente da linhagem estudada sendo, portanto, indispensável o conhecimento das características próprias das linhagens em cada região a fim de se implantar programas de controle com bons resultados.

RESUMO

Schistosoma mansoni: atividade de oxamniquine e praziquantel em diferentes estágios de desenvolvimento das linhagens MAP e OuH *in vivo*

A linhagem **MAP** de *S. mansoni* apresenta resistência ao oxamniquine em sua fase adulta enquanto que a linhagem OuH, recentemente isolada do campo, parece ter susceptibilidade diminuída ao oxamniquine e também ao praziquantel. Avaliou-se a ação das drogas sobre o comportamento de formas jovens do verme (fases de pele e pulmonar) juntamente com a forma adulta. Camundongos infectados com 120 cercárias com uma das linhagens foram tratados, por via oral, em dose única, de oxamniquine (500 mg/kg) ou praziquantel (350 mg/kg), 24 horas (fase de pele), 7 dias (fase pulmonar) ou 45 dias (fase adulta) após a infecção. A avaliação da atividade das drogas foi realizada sessenta dias após a infecção, perfundindo-se o sistema porta-hepático dos camundongos, sendo os vermes vivos recuperados, classificados de acordo com a localização (fígado ou mesentério), sexo e acasalamento, sendo realizado também oograma e determinação da porcentagem de eficácia. Nas dosagens utilizadas, os resultados demonstraram que o oxamniquine é ineficaz também contra as formas imaturas da linhagem MAP, sendo, entretanto 100% eficaz contra a linhagem OuH. O praziquantel demonstrou baixa atividade contra as formas imaturas e elevada contra as formas adultas em ambas as

linhagens. Fatores relacionados ao hospedeiro, e principalmente às características próprias de cada linhagem, devem ter papel primordial na ação de drogas em diferentes estágios de desenvolvimento de *S. mansoni*

SUMMARY

Schistosoma mansoni: activity of oxamniquine and praziquantel of different development stages of MAP and OuH strain *in vivo*.

The MAP strain of *Schistosoma mansoni* offers resistance to oxamniquine in its adult phase while the OuH strain recently isolated in the field, seems to have less susceptibility to oxamniquine and also to praziquantel. It was analyzed the young shapes of the worm (lung and skin phase) together with the adult phase. Mice infected with 120 cercariae by one of the strain, were treated by oral route in an only dose of oxamniquine (500 mg/Kg) or praziquantel (350 mg/Kg); 24 hours (skin phase), 7 days (lung phase) or 45 days (adult phase) after infection. Treated mice and controls were perfused 60 days after the administration of drug and it was done an evaluation of the drugs activity, so that the alive worms were recovered; classified according to their location (liver or mesenteric veins) sex and mating. It was also done an oogram and setting % efficacy. The results with the doses used in it showed that oxamniquine is not effective even imature forms of MAP strain but, by the other side it is 100% effective against OuH strain. Praziquantel show low activity against immature formes and high activity against adult forms in both strains. Factors related to host and mainly to own characteristics of each strain, must have the prime role in the drugs action in different stages of *Schistosoma mansoni* development.

8 - Referências Bibliográficas

- AMARAL, R. S. A situação atual do controle de esquistossomose no Brasil. - 5º Simpósio Internacional de Esquistossomose. Reunião Nacional de Esquistossomose - Tema selecionado. 1995.
- ANDREWS, P. A summary of praziquantel against schistosomes in animal experiments and notes on its mode of action. *Arzneimittelforschung*. v. 31, p. 538-541, 1981.
- ARAÚJO, *et al.* Susceptibility to chemotherapeutic agents of strains of *Schistosoma mansoni* isolated from treated and untreated patients. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, v. 29, p. 890 - 4, 1980.
- ARAUJO N., *et al.* Susceptibilidade aos agentes quimioterápicos de isolados de *Schistosoma mansoni* oriundos de pacientes tratados com oxamniquine e praziquantel e não curados. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, v. 29, n. 5, p. 467- 76, 1996.
- BARBOSA, M.A., *et al.* Quantitative aspects of the migration and evolutive asynchronism of *Schistosoma mansoni* in mice. *Rev. Inst. Med. Trop. (São Paulo)*, v.20, p. 121 - 32, 1978.
- BARRETO, M.L. e CARMO, E.H. Programa de Controle da Esquistossomose no Nordeste do Brasil: Impacto sobre a mortalidade e a morbidade severa. XXX Conf. da Soc. Bras. Med. Trop. Salvador, Bahia. Mesa Redonda, 1994.
- BECKER, B., *et al.* Light and electron microscopic studies on the effect of praziquantel on *Schistosoma mansoni*, *Dicrocoelium dendriticum* and *Fasciola hepatica* (trematoda) *in vitro*.. *Z. Parasitenkd.*, v.63, p. 113 - 28, 1980.
- BERBERIAM, D.A., *et al.* A comparison of oral and parental activity of hycanthone and lucanthone in experimental infections with *Schistosoma mansoni*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, v. 16, p. 487 - 91, 1967.
- BICKLE, Q. D and ANDREWS, B.J. Resistance following drug attenuation (Ro -113128 or oxamniquine) of early *Schistosoma mansoni* schistosomula in mice. *Parasitol.*, v.79, p. 223 - 30, 1985.
- BICKLE, Q. D., DOBISON, T. and JAMES, E.R. The effects of gamma irradiation on migration and survival of *Schistosoma mansoni* in mice. *Parasitology*, v.79, p. 223 - 30, 1979.
- BILLECOCQ, A. Protection by phospholipids of *Schistosoma mansoni* schistosomula against the action of cytotoxic antibodies and complement. *Mol. and Bioch. Parasitol.* v. 25, p. 133-42, 1987.

- BONESSO-SABADINI, P.I., DIAS, L.C.S. e CARVALHO, J.F. - *Schistosoma mansoni*: susceptibilidade da linhagem OuH (Ourinhos, Vale do Paranapanema-SP) ao oxamniquine e praziquantel. **Rev. Ciênc. Farm.**, (São Paulo), v. 15, Supl. 33, 1993/94.
- BOTROS, S. *et al.* Effects of combined low dose of praziquantel and oxamniquine on different stages of schistosome maturity. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v.83, p. 86 - 9, 1989.
- BRINDLEY, P.J. Relationships between chemotherapy and immunity in Schistosomiasis. **Adv. Parasitol.** v.34, p. 133 - 60, 1994.
- BRINDLEY P.J. *et al.* Characterization of a programmed alteration in an 18S ribosomal gene that accompanies the experimental induction of drug resistance in *Schistosoma mansoni*. **Proc. Nat. Acad. Sci. (USA)** v.88, p.7754 - 58, 1991.
- BRINDLEY, P. J. *et al.* A genomic change associated with the development of resistance to hycanthone in *Schistosoma mansoni*. **Mol. Biochem. Parasitol.**, v.36, p. 243 - 52, 1989.
- BROOME, P.B. and RADKE, M.G. - An improved mouse retrain chamber. **Jap. J. Parsitol.**, 20: 81 - 2, 1971.
- BUEDING, E., FISCHER, J. and BRUCE, J. The antischistosomal activity of a chloroindazole analog of hycanthone in mice infected with *Schistosoma mansoni*. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v.186, p. 402 - 7, 1973.
- BUTHERWORTH, A.E. Studies on human schistosomiasis: chemotherapy, immunity and morbidity. **Ann. Parasitol. Hum. Comp.**, v. 65, (suppl I), p. 53 - 7, 1990.
- CAMPOS, R. *et al.* Hycanthone resistance in a human strain of *Schistosoma mansoni*. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.** v. 70, p. 261 - 2, 1976.
- CARDOSO, G. S. e COELHO, P.M.Z. *Schistosoma mansoni*: evolução de vermes oriundos de cercárias irradiadas à nível de sistema porta no camundongo. **Rev. Soc. bras. Med. Trop.**, v.22, p. 199 - 210, 1989 a.
- CARDOSO, G. S. e COELHO, P.M.Z. *Schistosoma mansoni*: aspectos qualitativos de evolução de cercárias irradiadas a nível de pele, pulmões e sistema porta, em camundongos. **Rev. Inst. Med. Trop.**, (São Paulo), v. 31, p. 313 - 21, 1989b.
- CERF, J., LEBRUM, A. and DIERICHX, J. A new approach to helminthiasis control. The use of an organophosphorus compound. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v.11, p. 514 - 17, 1962.
- CHRISTOPHERSON, J.B. The successful use of antimony in bilharziosis. Administred as intravenous injections of antimonium tartaratum (tartar emetic). **Lancet**, v. 2, p. 325 - 27, 1918.

- CIOLI, D., PICA-MATTOCCIA, L. AND ARCHER, S. Antischistosomal drugs: past, present ... and future? **Pharmac. Ther.**, v.68, n. 1, p. 35-85, 1995.
- CIOLI, D., PICA-MATTOCCIA, L. e ARCHER, S. Resistance of schistosomes to hycantone and oxamniquine. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 84, (suppl.I), p. 38 - 45, 1989.
- CIOLI, D., *et al.* Evidence for the mode of antischistosomal action of hycantone. **Life Sci.**, v.37, p. 161 - 7, 1985.
- CLEGG, J.A. and SMITHERS, R. Death of schistosome cercariae during penetration of the skin. II. Penetration of mammalian skin by *Schistosoma mansoni*. **Parasitol.** v. 58, p. 111 - 128, 1968.
- COELHO, M.V. Distribuição geográfica da esquistossomose mansônica. **Rev. bras. Malariol. D. Trop.**, v. 9, p. 219 - 46, 1959.
- COELHO, P.M.Z. *et al.* *Schistosoma mansoni*: infected snails as a tool to screen antischistosomal drugs. **Intern. J. Parasitol.**, v.18, n. 2, p. 167 -70, 1988.
- COELHO, P.M.Z., MELLO, R.T. and GERKEN, S.E. *Schistosoma mansoni*, acquired immunity in mice after the use of oxamniquine at the evulsive skin and pulmonary phases. **Rev. Inst. Med. Trop.**, (São Paulo), v. 33, p. 28 - 31, 1991.
- COELHO, P.M.Z., MELLO, R.T. and GERKEN, S.E. - *Schistosoma mansoni*: evaluation of the activity of oxamniquine on schistosomes at 24 hours after infection. **Rev. Inst. Med. Trop.**, (São Paulo), v. 35, n. 6, p. 557 - 61, 1993.
- COLES, G.C. *et al.* Drug resistance in Schistosomiasis. **Trans. Royal Soc. Trop. Med. Hyg.** v. 80, p. 347, 1986
- COLES, G.C. *et al.* The potential for drug resistance in schistosomiasis. **Parasitol. Today**, v.3, p. 349, 1987(a).
- COLES, G.C., *et al.* Tolerance of Kenyan *Schistosoma mansoni* to oxamniquine. **Trans. Royal Soc. Trop. Med Hyg.**, v.81, p. 782 - 5, 1987(b).
- DAY, T. A., BENNETT, J.L. and PAX, R.A. - Praziquantel: the enigmatic antiparasitic. **Parasitol. Today**, v. 8, p. 342-344, 1992.
- DEAN, D.A. - A review: *Schistosoma mansoni* and related genera: acquired resistance in mice. **Exp. Parasitol.**, v.95, p. 1 - 104, 1983.
- DELGADO, V.S. *et al.* Experimental chemotherapy of *Schistosoma mansoni* with praziquantel and oxamniquine: differential effect of single or combined formulations of drugs on various strains and on both sexes of the parasite. **Parasitol. Res.** v. 78, p. 648-54, 1992.

- DIAS, L.C.S., BRUCE, J.I. and COLES, G.C. - Variation in response of *Schistosoma mansoni* strains to schistosomicides. **Rev. Inst. Med. Trop.**, (São Paulo), v. 30, n.2, p. 81 - 5, 1988.
- DIAS, L.C.S. and OLIVER, C.E - Stability of *S. mansoni* progeny to schistosomal drugs. **Rev. Inst. Med. Trop.**, (São Paulo), v.27, n. 4, p. 186 -9, 1985.
- DIAS, L.C.S. *et al.* Linhagem humana de *Schistosoma mansoni* resistente a esquistossomicidas. **Rev. de Saúde Pública**, (São Paulo), v. 12, p. 110, 1978.
- DOENHOFF, M.J. and BAIN, J. The immune-dependence of schistosomicidal chemotherapy: relative lack of efficacy of an antimonial in *Schistosoma mansoni* - infected mice deprived of their T-cells and the demonstration of drug-antiserum synergy. **Clin. Exp. Immunol.**, v. 33, p. 232 -238, 1978.
- DOENHOFF, M.J. *et al.* Evidence for an immune dependent action of praziquantel on *Schistosoma mansoni* in mice. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 81, p. 947 - 51, 1987.
- DOUMENGE, J.P. *et al.* Atlas de la repartition mondiale des schistosomiasis/Atlas of the global distribution of schistosomiasis Talence, CEGET-CNRS, Genève, OMS/WHO, Talence, Pub, 400 p., fig, 47 tabl., 49 cartes en coul., bibliog., 1987.
- DRESCHER, M. K. M. *et al.* Response of drug resistant isolates of *Schistosoma mansoni* to antischistosomal agents - **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, (Rio de Janeiro), v. 88, n. 1, p. 89-95, 1993.
- FALLON, P.G. and DOENHOFF, M.J. Drug-resistant schistosomiasis: resistance to praziquantel and oxfamiquine induced in *Schistosoma mansoni* in mice is drug specific. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v.51, n. 1, p. 83-88, 1995.
- FALLON, P.G. *et al.* Short Report: diminished susceptibility to praziquantel in a Senegal isolate of *Schistosoma mansoni*. **Am. J. Trop. Med. Hyg.** v. 53, n. 1, p. 61-2, 1995.
- FAUST, E.C., JONES, C.A. and HOFFMAN, W.A. Studies on schistosomiasis mansoni in Puerto Rico. III - Biological studies. 2 The mammalian phase of the life cycle. **Puerto Rico Journal of Public Health and Tropical Medicine**, v. 10, p. 133-96, 1934.
- FLISSER, A. and MCLAREN, D.J. Effect of praziquantel treatment on lung-stage larvae of *Schistosoma mansoni* *in vivo*. **Parasitology**, v. 98, p. 203-11, 1989.
- FIGUEIREDO, A.C. Estudo de características biológicas e morfológicas de cepa paulista de *Schistosoma mansoni* do Vale do Ribeira. Campinas, S.P., 1991, Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas - Área de Parasitologia), Instituto de Biologia da UNICAMP.

- FIGUEIREDO, A.C. Resumo de Tese. Estudo das características biológicas e morfológicas de cepa paulista de *Schistosoma mansoni* do Vale do Ribeira. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 24, p. 125 - 6, 1991b.
- FOSTER, R. and CHEETHAM, B.L. Studies with the schistosomicide oxamniquine (UK - 4271) I. Activity in rodents and *in vitro*. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 67, n. 5, p. 674 - 84, 1973.
- FOSTER, R. *et al.* The control of immature *Schistosoma mansoni* in mice by UK 3883, a novel 2 - aminomethylterahydroquinoline derivate. **Ann. Trop. Med. Parasitol.** v. 65, n. 2, p. 221 -32, 1971.
- GIBBONS, A. Researches fret over neglect of 600 million patients. **Science**, v. 256, p. 1135, 1992.
- GILLES, H.M. Morbideté et mortalité dues aux máladies parasitaires en l'an 2000. **Ann. Parasitol. Hum. Comp.**, v. 65, (suppl I), p. 43 - 4, 1990.
- GERKEN, S.E., CORREA OLIVEIRA, R. e MOTTA SANTOS, T.A - Local de morte do *Schistosoma mansoni* no camundongo. **Ciênc. E Cult.**, v. 32, p. 617, 1980.
- GIRGIS, N.I., MANSOUR, N.S. and KHALIL, S.B. Prophylatic protetive activity of oral oxamniquine against *schistosoma mansoni* infections in hamsters. **The East African Med. J.**, v. 56, n. 9, p. 428-439, 1978.
- GOLDSMITH, R.S. Recent advances in the treatament of helminthic infections: ivermectin, albendazole, and praziquantel. In "Parasitic Infections" J.H. Leech, M.A. Sande and R.K. Root, eds, 1988, Churchill Livingstone, New York, p. 327-347.
- GONÇALVES, E.R. e DIAS, L.C.S - Resposta da linhagem MAP de *Schistosoma mansoni* a diferentes doses de oxamniquine. **Rev. Inst. Med. Trop.** (São Paulo), v. 33, (supl 8), b 45, 1991.
- GONNERT, R. and ANDREWS, P. Praziquantel, a new broad spectrum antischistosomal agent. **Z. Parasitenkd.** v. 52, p. 129 - 50, 1977.
- GUIMARÃES, *et al.* Resistência ao hycanthone e oxamniquine em doentes com esquistossomose forma clínica hepatointestinal. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 25, p. 48 - 50, 1979.
- GOMES, E. *et al.* Biological and morfological characteristics of *Schistosoma mansoni* from the Paranapanema Valley (Ourinhos), São Paulo Brazil. In: 4º International Symposium on Schistosomiasis. Reunião Nacional de Esquistossomose, Rio de Janeiro (**abstract 51**), 1993.
- GÖNNERT, R., AND VOGEL, H. Über die Abhängigkeit des Therapieerfolges von Wirts-und Parasitenstamm bei der experimentellen Schistosomiasis. **Z. Tropenmed. Parasitol.** v. 6, p. 193 - 98, 1955.

- HARDER, A., ANDREWS, P. and THOMAS, H. Praziquantel: mode of action. **Bioch. Soc. Trans.** 619th Meeting, Cambridge, p. 69 - 71, 1987.
- HILL, J. Chemotherapeutic studies with laboratory infections of *Schistosoma mansoni*. **Ann. Trop. Med. Parasitol.**, v. 56, p. 39 - 48, 1956.
- HOCKLEY, D.J. and MCLAREN, D.J. *Schistosoma mansoni*: changes in the outer membrane of the tegument during development from cercariae to adult worm. **Int. J. Parasit.** 3: 13 - 25, 1973.
- JAMES, C., WEBBE, G. and NELSON, G.S. The susceptibility to praziquantel of *Schistosoma haematobium* in the baboon (*Papio anwbis*) and of *S. japonicum* in the vervet monkey (*Cercopithecus aethiops*). **Z. Parasitenkd.** v. 52, p.179 - 94, 1977.
- JASMA, W.B. *et al.* Experimentally produced resistance of *Schistosoma mansoni* to hycantone. **The Am. J. Trop. Med. Hyg.** v. 26, p. 926 - 36, 1977.
- JORDAN, P. and WEBBE, G. Schistosomiasis. Epidemiology Treatment and Control. **Heinemann eds**, 1982. London, 361p.
- KATES, K.C., GOLGLAZIER, M.L. and ENZIE, F.D. Experimental development of a cambazole - resistant strain of *Haemochis contortus* in sheep. **J. Parasitol.**, v. 59, p. 169 - 74, 1973.
- KATZ, N. Experiências com quimioterapia em grande escala no controle da esquistossomose no Brasil. **Rev. Inst. Med. Trop.** (São Paulo), v. 22, p. 40 - 51, 1980.
- KATZ, N., *et al.* Estudo de uma cepa humana de *Schistosoma mansoni* resistente a agentes esquistossomicidas. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 7, p. 381 - 7, 1973.
- KATZ, N. *et al.* Rate of action schistosomides in mice infected with *Schistosoma mansoni*. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 22, n. 4, 1989.
- KEMP, H.A. *et al.* Some ointments examined for protection aganst *Schistosoma mansoni* cercarie in preliminary tests. **Military Medicine**, v. 119, p. 1 - 10, 1956.
- KINOTTI, G.K. The significance of varation in the susceptibility of *Schistosoma mansoni* to the schistosomal drug oxamniquine. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, (Rio de Janeiro), B. 82, p. 151 - 6, 1987.
- KIKUTH, W. and GONNERT, R. Experimental studies on the therapy of schistosomiasis. **Ann. Trop. Med. Parasitol.**, v. 42, p. 256 - 267, 1948.
- KEMP, W.M., MERRIT, S.C. and ROSIER, J.G. - *Schistosoma mansoni*: Identification of immuoglobulins associated with the tegument of adult parasites from mice. **Experim. Parasitol.**, v. 45, p. 81-87, 1977.

- LACAZ, C.S. Mesa redonda sobre oxamniquine. *Rev. Inst. Med. Trop. (São Paulo)*, v. 15, (suppl. 1), p. 1 - 175, 1973.
- LAMBERT, C.R. Chemootherapy of experimental *Schistosoma mansoni* infection with nitro - thiazole derivate, CIBA 32, 644, *Ba. Ann. Trop. Med. Parasitol.* v. 58: p. 292-303, 1964.
- LÄMMLER, G. Beiträge zur experimentellen schistosomiasis. I Mitteilug untec suchunger zur chemoprophylaxe der Bilharziose. *Z. Tropnmed. parasit.*, v. 9, p. 294, 1958.
- LAWSON, J.R. AND WILSON, R.A. Metabolic changes associated with the migration of the schistosomulum of *Schistosoma mansoni* in the mammal host. *Parasitol.*, v. 81, p. 481-92, 1980.
- LEROY, J.P. *et al.* Laboratory studies of 35,972 R.P. a new schistosomicidal compound. In " Current Chemoethherapy. Proceeding of 10th International Congress of Chemootherapy v.9, p. 450 - 62. 1978.
- LIESE, B. The organization of schistosomiasis control programmes. *Parasitol. Today*, v. 2, p. 339 - 45, 1986.
- LIMA, J.N. - Estudo clínico e terapêutico da esquistossomose mansônica em menores de 15 anos do Vale do Ribeira - S.P. Comparação do oxamniquine, praziquantel e associação dessas duas drogas em baixas doses. Dissertação (Mestrado em Medicina), Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, 1991.
- MAGALHÃES, V.C., DIAS, L.C.S. and STANGENHAUS, G. Oxamniquine resistant strain of *Schistosoma mansoni* from Minas Gerais State - Brazil: biological and morfological characteristics. In: 4^o International Symposium on Schistosomiasis. Reunião nacional de Esquistossomose, Rio de Janeiro, (abstract 73), 1993.
- MANGOLD, B.L. and DEAN, D.A. Autoradiographic analysis of *Schistosoma mansoni* migration from skin to lungs in naive mice. Evidence that most attrition occurs after the skin fase. *Am. J.I of Trop.I Med. and Hyg.*, v. 32, p. 785-89, 1983.
- MANGOLD, B.L. and DEAN, D.A. The migration and survival of gamma - irradiated *Schistosoma mansoni* larvae and duration of host parasite contact in relation to induction of resistance in mice. *Parasitology*, v. 88, p. 249 - 66, 1984.
- MARSHALL, I. - Experimental Chemootherapy. In: ROLLINSON D. AND SIMPSON A.J.G. **The Biology of Schistosomes. From genes to latrines.**, Academic Press, London, 1987, p. 399 - 430.
- MASTIN, A.J., WILSON, R.A. and BICKLE, Q.D. - Induction of resistance to *Schistosoma mansoni* im mice by chemootherapy: migration of schistossomula im primary and challenge infection. *Parasitology*. v. 90, p. 519-28, 1985.

- MCLAREN, D.J. *Schistosoma mansoni*: The parasite surface in relation to host immunity. In **Tropical Medicine Research Studies Series** (Brown, K.N. ed.) Research Studies Press. John Wiley and Sons, Ltd., Chichester, 229p., 1980
- MCLAREN, D.J. and SMITHERS, S.R. The immune response to schistosomes in experimental hosts. In: ROLLINSON D. AND SIMPSON A.J.G.. **The Biology of Schistosomes. From genes to latrines.**, Academic Press., London, 1987 p. 233 - 63,
- MCLAREN, D.J. and TERRY, R.J. The protective role of acquired host antigens during schistosome maturation. **Parasitol. Immunol.**, v. 4, p. 129-148, 1982.
- MCMAHON, J.E. Treatment of schistosomiasis. Factors affecting chemotherapy and reflection on ideal drug treatment (Review). **Trop. Geogr. Med.**, v. 70, p. 161 - 74, 1978.
- MEHLHORN, H., *et al.* *In vivo* and *in vitro* experiments on the effects of praziquantel on *Schistosoma mansoni*. A light and electron microscopic study. **Arzneimittelforschung**, v. 31, p. 544 - 54, 1981.
- MELO, A.L. DE, MACHADO, C.R. DA S. and PEREIRA, L.H. - Interaction between neutrophils and *Schistosoma mansoni* larvae *in vivo*. A transmission electron microscopic study. **Rev. Inst. Med. Trop.** (São Paulo), v. 35, n. 1, p. 29-33, 1993.
- MILLER, P. AND WILSON, R.A. - Migration of schistosomula of *Schistosoma mansoni* from skin to lungs. *Parasitology*, v. 77, In: ROLLINSON D. AND SIMPSON A.J.G. **The Biology of Schistosomes. From genes to latrines.**, Academic Press, London, p. 281-302, 1978.
- MILLER, P. AND WILSON, R.A. - Migration of schistosomula of *Schistosoma mansoni* from the lungs to hepatic portal system. *Parasitology*, v. 80, p. 267-288, 1980.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE - Controle da Esquistossomose - Diretrizes Técnicas. 1a. ed.- Brasília: Fundação Nacional da Saúde, 1994.
- MOTT, K.E. Contrasts in the control of schistosomiasis. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 84, (supp 1), p. 3 - 19, 1989.
- OLIVER, L. and STIREWALT, M.A. An efficient method for exposure of mice to cercariae of *Schistosoma mansoni*. *J. Parasitol.*, v. 38, p. 19 - 23, 1952.
- PARAENSE, W.L. Histórico. **Rev. bras. Mal. D. Trop.** v. 9, p. 105 - 17, 1959.
- PELLEGRINO, J. and KATZ, N. Experimental Chemotherapy of schistosomiasis mansoni. In "Advance in Parasitology" (ed. Ben Daves) 6: 233 - 90. Academic Press, London and New York, 1968.

- PELLEGRINO, J., KATZ, N. and DIAS, E.P. Experimental chemotherapy of schistosomiasis. VII - Laboratory trials with oxamniquine, a new antischistosomal agent. **Rev Inst. Med. Trop.**, (São Paulo), v. 15, (suppl 1) n. 6, p. 10 -14, 1973.
- PELLEGRINO, J. and MACEDO, D.G. A simplified method for the concentration of cercariae. **J. Parasitol.**, v. 41, p. 329 -30, 1955.
- PELLEGRINO, J. *et al.* Experimental chemotherapy of schistosomiasis mansoni. XIII - Activity of praziquantel, an isoquinoline-pyrazino derivated on mice, hamster and Cebus monkey. **Z. für Parasitenk.**, v. 52, p. 151 - 68, 1977.
- PELLON, A.B. e TEIXEIRA, I. - Distribuição geográfica de esquistossomose no Brasil. Publicação da "Divisão de Organização Sanitária" do Ministério da Saúde, Rio de Janeiro, 1950.
- PICCA - MATTOCCIA, L. and CIOLI, D. Studies on the mode of action of oxamniquine and related schistosomicidal drugs. **Ann. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 34, p. 112 - 8, 1985.
- PICCA - MATTOCCIA, L., LELLI, A. e CIOLI, D. Effect of hycanthone on *Schistosoma mansoni* macromolecular synthesis *in vitro*. **Mol. Biochem. Parasitol.** v.2, p. 295-307, 1981
- PICCA - MATTOCCIA, L. *et al.* *Schistosoma mansoni*: Genetic complementation analysis shows that two independent hycanthone/oxamniquine - resistant strains are mutated in the same gene. **Exp. Parasitol.**, v. 77, p. 445 - 9, 1993.
- PINEDO, A.M.P., La Bilharziasis y otras Enfermedades em R.D. Santo Domingo. Ediciones de la UCE, 1976.
- RADKE, M.G., BERRIOS, L.A. and MORAN, K. A perfusion procedure perfo-suction for recovery of schistosomes worms. **J. Parasitol.** v.47, p. 366 - 68, 1961.
- RAMALHO-PINTO, F.J., MACLAREN, D.J. AND SMITHERS, S.R. Complement-mediated killing of schistosomula of *Schistosoma mansoni* by rat eosinophils *in vitro*. **Journal of Experimental Medicine**, v. 147, p.147-156, 1978.
- RICHARDS, H.C. and FOSTER, P.A. A new series of 2- amino - methilterahydroquinoline derivates displaying schistosomicidal activity in rodents and primates. **Nature** (London), v. 222, p. 58, 1969.
- ROGERS, S.H. and BUEDING, E. - Hycanthone resistance: Development in *Schistosoma mansoni*. **Science**, v. 172, p. 1057 - 8, 1971.
- ROSI, D., *et al.* A new active metabolite of miracil D. **Nature** (London), v. 208, p. 1005 -6. 1965.

- SABAH, A.A., FLETCHER, C., WEBBE, G. and DOENHOFF, M.J. - *Schistosoma mansoni*: chemotherapy of infections of different ages. **Exp. Parasitol.**, v. 61, p. 294-303, 1986.
- SANTOS, L., COSTA, I.B., FIGUEREDO, C.C.S.B. e ALTOMANI, M.A.G. - Primeiro encontro de *Biomphalaria straminea* (Dunker, 1848) no Município de Cruzeiro, Vale do Paraíba, Estado de São Paulo, naturalmente infectada por cercárias de *Schistosoma mansoni*. **Rev. Inst. Adolfo Lutz** (São Paulo), v. 40, p. 165-6, 1980.
- SAS Institut Inc. **SAS User's Guide: Statistics**, 5th ed. Cary, N.C.: SAS Institut Inc. , 1986.
- SHAW, J.R. and BRREMMER, K.W. The treatment of experimental schistosomiasis with a combination of oxamniquine and praziquantel. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 77, p. 39-40, 1983.
- SHAW, M.K. and ERASMUS, D.A. *Schistosoma mansoni*: praziquantel-induced changes to the female reproductive system. **Exp. Parasitol.**, v. 65, p. 31-42, 1988.
- SILVA, L.J. - A Esquistossomose Mansônica no Estado de São Paulo: Origens, Distribuição, Epidemiologia e Controle. Dissertação (Livre Docência em Doenças Transmissíveis) Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP. 1992.
- SILVEIRA, A.C. Mortalidade por esquistossomose no Brasil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 84, (suppl 1), p. 91-8, 1989.
- SOUZA, C.P., ARÚJO, N., JANNOTTI, L.K. e GAZZINELLI, G. Fatores que podem afetar a criação e manutenção de caramujos infectados e a produção de cercárias de *Schistosoma mansoni*. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 82, p. 73-9, 1987.
- SOUZA, C.P. e LIMA, L.C. Moluscos de interesse parasitológico do Brasil - Belo Horizonte: FIOCRUZ/CPqRR, p: il. - (série de esquistossomose, n.1), 1990.
- SMITHERS, S.R. e GAMMAGE, K. Recovery of *Schistosoma mansoni* from skin, lungs and hepatic portal system of naïve mice and mice previously exposed to *Schistosoma mansoni*: evidence for two phases of parasite attrition in immune mice. **Parasitology**, v. 92, p. 83-100, 1980.
- STANDEN, O.D. Experimental infection of *Australis glabratus* with *Schistosoma mansoni*. I - Individual and mass infection of snails and the relationship of infection to temperature and season. **Ann. Trop. Med. Parasitol.**, 46: 48-53, 1952.
- STELMA, E. F., et al. Efficacy and side effects of praziquantel in an epidemic focus of *Schistosoma mansoni*. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 53, n. 2, p. 167-170, 1996.
- STIREWALT, M.A. *Schistosoma mansoni*: cercariae to schistosomule. **Advanc. Parasit.**, v. 12, p. 115-182, 1974.

- STRIEBEL, H.P. 4- isothiocyanate 4 - nitrodifenilamine (C - 9333 - GO/ CGP 4540) an antischistosomal compound with an unusual spectrum of anthelmintic activity against intestinal nematodes, filariae and schistosomes. **Advances in Pharmacology and Therapeutics**, v. 10, p. 17 - 26, 1976.
- STURROCK, R. F. - The Parasites and Their Life Cycles in 'Human Schistosomiasis' CAB International - University Press, Cambridge, 1993.
- SUCEN (Superintendência de Controle de Endmias) - **Situação da esquistossomose no Estado de (São Paulo)**. II Encontro sobre esquistossomose. São Paulo, Imprensa Oficial do Estado, 1982. [Relatório]
- TELES, H.M.S. and VAZ, J.F. Distribuição de *Biomphalaria glabrata* (Say, 1818) (Pulmonata, Planorbidae), no Estado de São Paulo, Brasil. **Rev. Saúde publ.** (São Paulo), v. 21 p. 173 - 6, 1987.
- THOMAS, H.C. *et al.* A new compound against adult tapewormes. Proceeding of 7th International Conference of the World Associatin for the advancement of Veterinary **Parasitology**, Abstract 51. 1975.
- THOMPSON, P.E. *et al.* Laboratory studies on the joint effects of certain tris (*p* - aminophenil) carbonium salts and antimonials as schistosomal drugs. **Bull. WHO**, v. 33, p. 517-535 , 1965
- TORPIER, G. AND CAPRON - Receptor for IgG Fc and human beta 2-microglobulin on *Schistosoma mansoni* schistosomula. **Nature** (London), v.278, p. 447-49, 1979.
- VAN KRUGER, W.M.A. *et al.* Oxygen uptake and lactate production by *Schistosoma mansoni* cercariae, cercarial body and tail, and schistosomule. **Comparative Biochemical Physiology**, v. 60B, p. 41-46, 1978.
- VAZ, J.F., *et al.* Resultados do levantamento planorbídico da área de Presidente Prudente - Estado de São Paulo. **Rev. Inst. Med. Trop.**, (São Paulo), v. 25, p. 120 - 6, 1983.
- VAZ, J.F. *et al.* Levantamento planorbídico do Estado de São Paulo, Brasil. **Rev. Saúde publ.**, (São Paulo), v. 20, p. 352 - 6, 1986.
- VIEIRA, L.Q. *et al.* Genomic variability in field populations of *Schistosoma mansoni* in Brazil as detected with a ribosoma gene probe. **Am J. Trop. Med. Hyg.** v.44 n, p. 69-78, 1991.
- WARREN, K.S. Studies on treatment of molluscan schistosomiasis mansoni with antibiotics, non-antobiotic metabolic inhibitors, molluscicides and anti-schistosomal agents. **Trans R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 61, p. 368 -72, 1967.
- WEBBE, G. and JAMES, C. A comparison of the susceptibility to praziquantel of *Schistosoma haematobium*, *S. japonicum*, *S. mansoni*, *S. intercalatum* and *S. matthiis* in hamsters. **Z. für Parasitenkunde**, v. 52, p.169 -77.1977.

- WHEATER, P.R. AND WILSON, R.A. *Schistosoma mansoni*: a histological study of migration in the laboratory mouse. *Parasitology*, v. 79, p. 49-62, 1979.
- WILSON, R.A. Cercariae to liver worms: Development and Migration in the mammalian host. In: ROLLINSON D. AND SIMPSON, A.J.G. **The Biology of Schistosomes From Genes to Latrines**, Academic Press, London, 1987, p.114 - 146.
- WILSON, R.A., COULSON, P.S. AND DIXON, B. Migration of the schistosomula of *Schistosoma mansoni* in mice vaccinated with radiation-attenuated cercariae, and normal mice: an attempt to identify the site and timing of parasite death. *Parasitology*, v. 92, p. 101-116, 1986.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION The control of schistosomiasis. **WHO Tech. Rep. Series**. v. 728, 1985.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION The control of schistosomiasis - Second report of the WHO Expert Committee, Geneva, 1993.
- XIAO, S.H., CATTO, B.A. and WEBSTER JR, L.T. Effects of praziquantel on different development stages of *Schistosoma mansoni* in vitro and in vivo. *The J. Infec. Dis.* v. 151, n. 6, p. 1130 - 37, 1985
- XIAO, S.H. *et al.* The uptake and distribution of [3H] - pyquiton in *Schistosoma japonicum*. *Chung Kuo Yao Li Hsueh Pao*, v. 16, p. 488 - 493, 1981
- YEANG, F.S.W., MARSHALL, I. AND HUGGINS, M. Oxamniquine resistance in *Schistosoma mansoni*: Fact or Fiction? *Ann. Trop. Med. Parasitol.* v. 84, p. 337-39. 1987.
- YOLLES, T.K., MOORE, P.V., DEGINSTI, D.L., RIPSON, C.A. and MALLENEY, H.E. A technique for the perfusion of laboratory animals for the recovery of schistosomes. *J. Parasitol.*, v. 33, p. 419 - 26, 1947.
- YUE, W., MEI, J. and XIAO, S. H. Effects of praziquantel and artemether on tegumental surface antigen of different developmental stages of *Schistosoma japonicum*. *J. Parasitol and Parasit. Diseases*, v. 4, p.284-287, 1986.

ANEXO

Análise Estatística

A análise estatística foi realizada utilizando o Modelo Geral Linear do Sistema SAS e Análise de Comparações Múltiplas de Ryan Einiot-Gabriel e Welsh (SAS, 1985) utilizando experimento em triplicata..

Para se detectar diferenças no deslocamento dos vermes das veias mesentéricas para o fígado foram utilizadas as proporções do número de vermes vivos em cada órgão, assim:

Proporção de vermes no Fígado = Vermes no fígado/ vermes totais

Proporção de vermes nas mesentéricas = vermes nas mesentéricas/ vermes totais.

Para análise do efeito das drogas sobre os sexos e casais, foram utilizadas as proporções de machos, fêmeos e casais no fígado e nas mesentéricas:

Proporção de machos = vermes machos/machos + fêmeos

Proporção de fêmeos = vermes fêmeos/machos + fêmeos

Proporção de casais =

casais no fígado/total de vermes no fígado

casais no mesentério/total de vermes no mesentério

Foram comparados também, o total geral de vermes, comparando-se todos os tratamentos entre eles e com os grupos controles.

Tabela 5.1 - Diferenças entre as proporções de vermes vivos encontrados no fígado após perfusão de camundongos infectados com 120 cercárias da **linhagem MAP**.

trata/o	oxa 24h	oxa 7d	oxa 45d	prz 24h	prz 7d	prz 45d
oxa 24h						
oxa 7d	N.S					
oxa 45d	(+)	(+)				
prz 24h	N.S					
prz 7d		N.S		N.S		
prz 45d			(+)	(+)	(+)	
controle	N.S	N.S	(-)	N.S	N.S	(-)

(-) O tratamento da linha proporcionou recuperação de vermes estatisticamente menor que o proporcionado pelo tratamento da coluna.

(+) O tratamento da linha proporcionou recuperação de vermes estatisticamente maior que o proporcionado pelo tratamento da coluna.

N.S. - não significante

* considerado significante quando $p < 0,05$

** Teste Múltiplo de Ryan-Einot-Gabriel-Welsh

Tabela 5.2- Diferenças entre o número de vermes vivos acasalados encontradas após perfusão do fígado de camundongos infectados com 120 cercárias da **linhagem MAP**.

trata/o	oxa 24h	oxa 7d	oxa 45d	prz 24h	prz 7d	prz 45d
oxa 24h						
oxa 7d	N.S					
oxa 45d	(+)	(+)				
prz 24h	N.S					
prz 7d		N.S		N.S		
prz 45d			N.S	(+)	(+)	
controle	N.S	N.S	(-)	N.S	N.S	(-)

(-) O tratamento da linha proporcionou recuperação de vermes estatisticamente menor que o proporcionado pelo tratamento da coluna.

(+) O tratamento da linha proporcionou recuperação de vermes estatisticamente maior que o proporcionado pelo tratamento da coluna.

N.S. - não significante

* considerado significante quando $p < 0,05$

** Teste Múltiplo de Ryan-Einot-Gabriel-Welsh

Tabela 5.3 - Diferenças entre as proporções de vermes vivos encontrados nas veias mesentéricas após perfusão de camundongos infectados com 120 cercárias da **linhagem MAP**.

trata/o	oxa 24h	oxa 7d	oxa 45d	prz 24h	prz 7d	prz 45d
oxa 24h						
oxa 7d	N.S					
oxa 45d	(-)	(-)				
prz 24h	N.S					
prz 7d		N.S		N.S		
prz 45d			(-)	(-)	(-)	
controle	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)

(-) O tratamento da linha proporcionou recuperação de vermes estatisticamente menor que o proporcionado pelo tratamento da coluna.

(+) O tratamento da linha proporcionou recuperação de vermes estatisticamente maior que o proporcionado pelo tratamento da coluna.

N.S. - não significante

* considerado significativo quando $p < 0,05$

** Teste Múltiplo de Ryan-Einot-Gabriel-Welsh

Tabela 5.4 - Diferenças entre o número de vermes vivos acasalados encontradas após perfusão das veias mesentéricas de camundongos infectados com 120 cercárias da **linhagem MAP**.

trata/o	oxa 24h	oxa 7d	oxa 45d	prz 24h	prz 7d	prz 45d
oxa 24h						
oxa 7d	N.S					
oxa 45d	N.S	N.S				
prz 24h	N.S					
prz 7d		N.S		N.S		
prz 45d			(-)	(-)	(-)	
controle	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	(+)

(-) O tratamento da linha proporcionou recuperação de vermes estatisticamente menor que o proporcionado pelo tratamento da coluna.

(+) O tratamento da linha proporcionou recuperação de vermes estatisticamente maior que o proporcionado pelo tratamento da coluna.

N.S. - não significante

* considerado significativo quando $p < 0,05$

** Teste Múltiplo de Ryan-Einot-Gabriel-Welsh

Tabela 5.5 - Diferenças entre as proporções de vermes vivos encontrados no fígado após perfusão de camundongos infectados com 120 cercárias da **linhagem OuH**.

trata/o	oxa 24h	oxa 7d	oxa 45d	prz 24h	prz 7d	prz45d
oxa 24h						
oxa 7d	N.S					
oxa 45d	N.S	N.S				
prz 24h	(-)					
prz 7d		(-)		N.S		
prz 45 d			(-)	(+)	N.S	
controle	(-)	(-)	(-)	N.S	N.S	(-)

(-) O tratamento da linha proporcionou recuperação de vermes estatisticamente menor que o proporcionado pelo tratamento da coluna.

(+) O tratamento da linha proporcionou recuperação de vermes estatisticamente maior que o proporcionado pelo tratamento da coluna.

* considerado significativo quando $p < 0,05$

Tabela 5.6- Diferenças entre o número de vermes vivos acasalados encontradas após perfusão do fígado de camundongos infectados com 120 cercárias da **linhagem OuH**.

trata/o	oxa 24h	oxa 7d	oxa 45d	prz 24h	prz 7d	prz 45d
oxa 24h						
oxa 7d	N.S					
oxa 45d	N.S	N.S				
prz 24h	N.S					
prz 7d		(+)		N.S		
prz 45d			(+)	N.S	N.S	
controle	(+)	(+)	(+)	N.S	N.S	N.S

(-) O tratamento da linha proporcionou recuperação de vermes estatisticamente menor que o proporcionado pelo tratamento da coluna.

(+) O tratamento da linha proporcionou recuperação de vermes estatisticamente maior que o proporcionado pelo tratamento da coluna.

N.S. - não significativa

* considerado significativo quando $p < 0,05$

** Teste Múltiplo de Ryan-Einot-Gabriel-Welsh

Tabela 5.7 - Diferenças entre as proporções de vermes vivos encontrados nas veias mesentéricas após perfusão de camundongos infectados com 120 cercárias da linhagem OuH.

trata/o	oxa 24h	oxa 7d	oxa 45d	prz 24h	prz 7d	prz45d
oxa 24h						
oxa 7d	N.S					
oxa 45d	N.S	N.S				
prz 24h	(+)					
prz 7d		(+)		N.S		
prz 45 d			(+)	(-)	(-)	
controle	(+)	(+)	(+)	N.S	N.S	(+)

(-) O tratamento da linha proporcionou recuperação de vermes estatisticamente menor que o proporcionado pelo tratamento da coluna.

(+) O tratamento da linha proporcionou recuperação de vermes estatisticamente maior que o proporcionado pelo tratamento da coluna.

* considerado significativo quando $p < 0,05$

Tabela 5.8 - Diferenças entre o número de vermes vivos acasalados encontradas após perfusão das veias mesentéricas de camundongos infectados com 120 cercárias da linhagem OuH

trata/o	oxa 24h	oxa 7d	oxa 45d	prz 24h	prz 7d	prz 45d
oxa 24h						
oxa 7d	N.S					
oxa 45d	N.S	N.S				
prz 24h	(+)					
prz 7d		(+)		N.S		
prz 45d			(+)	(-)	(-)	
controle	(+)	(+)	(+)	N.S	N.S	(+)

(-) O tratamento da linha proporcionou recuperação de vermes estatisticamente menor que o proporcionado pelo tratamento da coluna.

(+) O tratamento da linha proporcionou recuperação de vermes estatisticamente maior que o proporcionado pelo tratamento da coluna.

N.S. - não significante

* considerado significativo quando $p < 0,05$

** Teste Múltiplo de Ryan-Einot-Gabriel-Welsh

Tabela 5.9 - Diferenças entre as proporções do número de vermes machos e fêmeos vivos perfundidos no **fígado** de camundongos infectados com 120 cercárias da **Linhagem MAP**

trata/o	oxa 24h	oxa 7d	oxa 45d	prz 24h	prz 7d	prz 45d	controle
	+	+	+	+	+	+	+

(+) número de machos significativamente maior que o de fêmeos
 (-) número de fêmeos significativamente maior que o de machos
 N.S - não significante

Tabela 5.10 - Diferenças entre as proporções do número de vermes machos e fêmeos vivos perfundidos nas mesentéricas de camundongos infectados com 120 cercárias da **Linhagem MAP**

trata/o	oxa 24h	oxa 7d	oxa 45d	prz 24h	prz 7d	prz 45d	controle
	-	-	-	-	-	-	-

(+) número de machos significativamente maior que o de fêmeos
 (-) número de fêmeos significativamente maior que o de machos
 N.S - não significante

Tabela 5.11 - Diferenças entre as proporções do número de vermes machos e fêmeos vivos perfundidos no fígado de camundongos infectados com 120 cercárias da **Linhagem OuH**

trata/o	oxa 24h	oxa 7d	oxa 45d	prz 24h	prz 7d	prz 45d	controle
	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S

(+) número de machos significativamente maior que o de fêmeos
(-) número de fêmeos significativamente maior que o de machos
N.S - não significante

Tabela 5.12 - Diferenças entre as proporções do número de vermes machos e fêmeos vivos perfundidos nas veias mesentéricas de camundongos infectados com 120 cercárias da **Linhagem OuH**

trata/o	oxa 24h	oxa 7d	oxa 45d	prz 24h	prz 7d	prz 45d	controle
	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S

(+) número de machos significativamente maior que o de fêmeos
(-) número de fêmeos significativamente maior que o de machos
N.S - não significante

Tabela 5.13 - Diferenças entre o número total de vermes vivos encontradas após perfusão do fígado e das veias mesentéricas de camundongos infectados com 120 cercárias da **linhagem MAP**

trata/o	oxa 24h	oxa 7d	oxa 45d	prz 24h	prz 7d	prz 45d
oxa 24h						
oxa 7d	(+)					
oxa 45d	N.S	(-)				
prz 24h	N.S					
prz 7d		N.S		N.S		
prz 45d			(-)	(-)	(-)	
controle	(+)	N.S	(+)	(+)	(+)	(+)

(-) O tratamento da linha proporcionou recuperação de vermes estatisticamente menor que o proporcionado pelo tratamento da coluna.

(+) O tratamento da linha proporcionou recuperação de vermes estatisticamente maior que o proporcionado pelo tratamento da coluna.

N.S. - não significante

* considerado significativo quando $p < 0,05$

** Teste Múltiplo de Ryan-Einot-Gabriel-Welsh

Tabela 5.14 - Diferenças entre o número total de vermes vivos encontradas após perfusão do fígado e das veias mesentéricas de camundongos infectados com 120 cercárias da **linhagem OuH**

trata/o	oxa 24h	oxa 7d	oxa 45d	prz 24h	prz 7d	prz 45d
oxa 24h						
oxa 7d	N.S					
oxa 45d	N.S	N.S				
prz 24h	N.S					
prz 7d		(+)		(-)		
prz 45d			(+)	(-)	(-)	
controle	(+)	(+)	(+)	N.S	(+)	(+)

(-) O tratamento da linha proporcionou recuperação de vermes estatisticamente menor que o proporcionado pelo tratamento da coluna.

(+) O tratamento da linha proporcionou recuperação de vermes estatisticamente maior que o proporcionado pelo tratamento da coluna.

N.S. - não significante

• considerado significativo quando $p < 0,05$

** Teste Múltiplo de Ryan-Einot-Gabriel-Welsh