



AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DE MEDICAMENTOS ANTI-HELMÍNTICOS CONTRA A ESQUISTOSSOMOSE E AS GEO-HELMINTÍASES



Organização
Pan-Americana
da Saúde



Organização
Mundial da Saúde
ESCRITÓRIO REGIONAL PARA AS Américas



AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DE MEDICAMENTOS ANTI-HELMÍNTICOS CONTRA A ESQUISTOSSOMOSE E AS GEO-HELMINTÍASES



Organização
Pan-Americana
da Saúde



Organização
Mundial da Saúde
ESCRITÓRIO REGIONAL PARA AS Américas

Versão oficial em português da obra original em Inglês

Assessing the efficacy of anthelmintic drugs against schistosomiasis and soil-transmitted helminthiases

© World Health Organization 2013

ISBN 978-92-4-156455-7

Avaliação da eficácia de medicamentos anti-helmínticos contra a esquistossomose e as geohelmintíases

ISBN: 978-92-75-72046-2

© Organização Pan-Americana da Saúde 2018

Alguns direitos reservados. Este trabalho é disponibilizado sob licença de Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 IGO (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/>).

Nos termos desta licença, é possível copiar, redistribuir e adaptar o trabalho para fins não comerciais, desde que dele se faça a devida menção, como abaixo se indica. Em nenhuma circunstância, deve este trabalho sugerir que a OPAS aprova uma determinada organização, produtos ou serviços. O uso do logotipo da OPAS não é autorizado. Para adaptação do trabalho, é preciso obter a mesma licença de Creative Commons ou equivalente. Numa tradução deste trabalho, é necessário acrescentar a seguinte isenção de responsabilidade, juntamente com a citação sugerida: "Esta tradução não foi criada pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). A OPAS não é responsável nem pelo conteúdo nem pelo rigor desta tradução. A edição original em inglês será a única autêntica e vinculativa".

Qualquer mediação relacionada com litígios resultantes da licença deverá ser conduzida em conformidade com o Regulamento de Mediação da Organização Mundial da Propriedade Intelectual.

Citação sugerida: Avaliação da eficácia de medicamentos anti-helmínticos contra a esquistossomose e as geohelmintíases. Washington, D.C.: Organização Pan-Americana da Saúde; 2018. Licença: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Dados da catalogação na fonte (CIP). Os dados da CIP estão disponíveis em <http://iris.paho.org>.

Vendas, direitos e licenças. Para comprar as publicações da OPAS, ver www.publications.paho.org. Para apresentar pedidos para uso comercial e esclarecer dúvidas sobre direitos e licenças, consultar www.paho.org/permissions.

Materiais de partes terceiras. Para utilizar materiais desta publicação, tais como quadros, figuras ou imagens, que sejam atribuídos a uma parte terceira, compete ao usuário determinar se é necessária autorização para esse uso e obter a devida autorização do titular dos direitos de autor. O risco de pedidos de indenização resultantes de irregularidades pelo uso de componentes da autoria de uma parte terceira é da responsabilidade exclusiva do utilizador.

Isenção geral de responsabilidade. As denominações utilizadas nesta publicação e a apresentação do material nela contido não significam, por parte da Organização Pan-Americana da Saúde, nenhum julgamento sobre o estatuto jurídico ou as autoridades de qualquer país, território, cidade ou zona, nem tampouco sobre a demarcação das suas fronteiras ou limites. As linhas ponteadas e tracejadas nos mapas representam de modo aproximativo fronteiras sobre as quais pode não existir ainda acordo total.

A menção de determinadas companhias ou do nome comercial de certos produtos não implica que a Organização Pan-Americana da Saúde os aprove ou recomende, dando-lhes preferência a outros análogos não mencionados. Salvo erros ou omissões, uma letra maiúscula inicial indica que se trata dum produto de marca registrada.

A OPAS tomou todas as precauções razoáveis para verificar as informações contidas nesta publicação. No entanto, o material publicado é distribuído sem nenhum tipo de garantia, nem expressa nem implícita. A responsabilidade pela interpretação e utilização deste material recai sobre o leitor. Em nenhum caso se poderá responsabilizar a OPAS por qualquer prejuízo resultante da sua utilização.

WHO/HTM/NTD/PCT/2013.4

CONTEÚDO

AGRADECIMENTOS	v
1. ANTECEDENTES E OBJETIVOS	1
2. QUANDO AVALIAR A EFICÁCIA DE MEDICAMENTOS ANTI-HELMÍNTICOS	3
3. AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DE MEDICAMENTOS ANTI-HELMÍNTICOS	4
3.1 Seleção de escolas e comunicação com os funcionários da escola e com as famílias das crianças	4
3.2 Tamanho da amostra e seleção das crianças	4
3.3 Levantamento de base	6
3.4 Administração de medicamentos	7
3.5 Exame parasitológico	7
3.6 Pesquisa de acompanhamento	8
4. ANÁLISE ESTATÍSTICA	10
4.1 Cálculo de taxa de redução de ovos	10
4.2 Avaliação dos resultados	10
5. INSTITUIÇÕES A SEREM CONTATADAS NO CASO DE OS MEDICAMENTOS APRESENTAREM BAIXA EFICÁCIE	11
6. REFERÊNCIAS	12
ANEXOS	14
Anexo 1. Possíveis fatores de confusão na avaliação da eficácia de medicamentos anti-helmínticos	14
Anexo 2. Dose recomendada e eficácia de referência (taxa de redução de ovos) para determinados anti-helmínticos	17
Anexo 3. Exemplo de carta de informação a ser enviada às escolas	21
Anexo 4. Exemplo de formulário de consentimento esclarecido	22
Anexo 5. Endereços úteis	23
Anexo 6. Formulário para a coleta de dados pessoais e de informações sobre os parasitas	24
Anexo 7. Procedimento operacional padrão para preparar esfregaços espessos, usar a técnica de Kato-Katz, aplicar o método McMaster de contagem de ovos, filtrar urina e compor as amostras para elaborar um repositório de espécimes	25



AGRADECIMENTOS

A Organização Mundial da Saúde (OMS) manifesta seu especial agradecimento a todos que contribuíram para a preparação deste manual. O comitê de redação foi composto por: Antonio Montresor, da OMS em Genebra, Suíça; Bruno Levecke, da Universidade Ghent, Bélgica; Marco Albonico, da Fundação Ivo de Carneri, em Milão, Itália; Piero Olliaro, da OMS em Genebra, Suíça e Jozef Vercruysse, da Universidade Ghent, Bélgica.

O agradecimento se estende também às seguintes pessoas por suas contribuições, sugestões e apoio: David Addis, Crianças Sem Vermes, Atlanta, Geórgia, EUA; Nilanthi De Silva, Universidade de Kelaniya, Sri Lanka; Jean Tenena Coulibaly, Instituto Tropical e de Saúde Pública da Suíça, na Basileia, Suíça; Dirk Engels, da OMS em Genebra, Suíça; Albis Gabrielli, da OMS em Genebra, Suíça; Dr. Jiagang Guo, da OMS em Genebra, Suíça; Theresa Gyorkos, da Universidade McGill, em Montreal, Canadá; Stefanie Knopp, Instituto Tropical e de Saúde Pública da Suíça, na Basileia, Suíça; Simone Magnino da OMS em Genebra, Suíça; Pamela Mbabazi, da OMS em Genebra, Suíça; Lester Chitsulo, da OMS em Genebra, Suíça; Maria Rebollo, da Escola de Medicina Tropical de Liverpool, em Liverpool, Reino Unido; Valerio Reggi, da OMS em Genebra, Suíça; Mussa Sacko, do Instituto Nacional de Pesquisa em Saúde Pública, em Bamaco, Mali; Russell Stothard, da Universidade de Liverpool, em Liverpool, Reino Unido; Juerg Utzinger, Instituto Tropical e de Saúde Pública da Suíça, na Basileia, Suíça, e Aya Yajima, da OMS em Genebra, Suíça.

1. ANTECEDENTES E OBJETIVOS

Antecedentes

A esquistossomose causada pelos parasitas *Schistosoma haematobium*, *S. mansoni*, *S. japonicum* e *S. mekongi*, e as geo-helmintíases causadas por organismos como *Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus*/*Ancylostoma duodenale* (as uncinarias) e *Trichuris trichiura* são algumas das doenças tropicais negligenciadas mais prevalentes (Berthony et al., 2006; Hall et al., 2008; Brooker, 2010). A principal estratégia usada para controlar a morbidade causada por essas doenças é a quimioterapia preventiva por meio da administração periódica dos seguintes anti-helmínticos de dose única: praziquantel, 40 mg/kg para esquistossomos e albendazol 400 mg ou mebendazol 500 mg para geo-helmintíases (Gabielli et al., 2011; OMS, 2006).

Nas últimas décadas, foram feitos avanços significativos no controle tanto das esquistossomoses como das geo-helmintíases, e a OMS formulou um roteiro para orientar a implementação das políticas e estratégias já planejadas na publicação *Aceleração do trabalho para pôr fim ao impacto global das doenças tropicais negligenciadas* (OMS, 2012a). No dia 31 de janeiro de 2012, mais de 70 governos, Organizações Não Governamentais (ONG) e indústrias farmacêuticas se comprometeram em apoiar a implementação desse roteiro por meio da *Declaração de Londres sobre as doenças tropicais negligenciadas*.¹

A expectativa é de que nos próximos anos haja um aumento considerável no número de indivíduos tratados com quimioterapia preventiva (OMS, 2012b, 2012c); isto pode levar os parasitas visados por essa terapia a desenvolverem resistência anti-helmíntica. Os poucos estudos no domínio público que informam ter havido uma redução na eficácia dos medicamentos anti-helmínticos foram confundidos por falhas metodológicas (De Clercq et al., 1997; Reynoldson et al., 1997; Sacko et al., 1999; Flohr et al., 2007; Humpries et al., 2011; Soukhathammavong et al., 2012) e ainda não apresentam evidências definitivas de terem desenvolvido resistência por parte dos helmintos que infectam seres humanos. Os fatores de confusão mais importantes encontrados nos estudos de eficácia de medicamentos anti-helmínticos constam do Anexo 1.

A OMS publicou diretrizes para o monitoramento da eficácia dos anti-helmínticos (OMS, 1999). Desde a publicação dessas diretrizes, os estudos têm oferecido um novo entendimento sobre: os indicadores da eficácia dos medicamentos (Montresor, 2011), os limiares de redução da eficácia (Vercruysse et al., 2011; Levecke et al., 2012a), os tamanhos das amostras (Levecke et al. 2011a, 2012b), a duração da pesquisa de acompanhamento (Scherrer et al., 2009) e a análise estatística dos dados sobre a eficácia dos medicamentos (Dobson et al., 2009; Vercruysse et al., 2011; Levecke et al., 2011b), indicando que as diretrizes atuais merecem ser revisadas.

¹ Site dos parceiros no combate às DTN. *Unidos no combate às doenças tropicais negligenciadas. Pondo fim às doenças negligenciadas e alcançando os objetivos de 2020.* <http://www.unitingtocombatntds.org/>.

Objetivos

O objetivo deste documento é fornecer diretrizes atualizadas sobre o monitoramento da eficácia dos medicamentos anti-helmíntico administrados nos programas de quimioterapia preventiva contra a esquistossomose e as geo-helmintíases. São dadas orientações sobre como e quando avaliar a eficácia dos anti-helmínticos, inclusive recomendações detalhadas sobre os indicadores de eficácia, o tamanho da amostra, o período da pesquisa de acompanhamento, os métodos laboratoriais, a análise estatística e a análise final dos dados coletados; são dadas também orientações sobre que medidas adotar quando a eficácia do medicamento é insatisfatória. Além disso, o documento também fornece um exemplo de uma carta de informações dirigida às escolas, de um formulário de consentimento esclarecido, dos procedimentos operacionais padrão para todos os métodos laboratoriais recomendados e de um formulário para a coleta de dados.

O método aqui descrito é para avaliar a eficácia de um único agente anti-helmíntico contra um grupo de parasitas. Esse método não é recomendado para combinações de medicamentos (p. ex., albendazol + praziquantel ou albendazol + ivermectina).



2. QUANDO AVALIAR A EFICÁCIA DE MEDICAMENTOS ANTI-HELMÍNTICOS

Sugerimos que a eficácia dos medicamentos anti-helmínticos usados na quimioterapia preventiva seja avaliada em uma das duas situações a seguir, sempre que o gerente de programas suspeitar que tenha havido uma redução no desempenho do tratamento apesar de a cobertura e a conformidade da quimioterapia preventiva terem sido satisfatórias. Por exemplo, no caso de:

- haver uma persistência inesperada de morbidade atribuível ao parasita (p. ex., hematúria, desnutrição, anemia) na população-alvo após várias rodadas de tratamento;
- persistência inesperada de esquistossomose e/ou de infecções de alta intensidade por geo-helmintíases na população-alvo; ou
- uma redução insuficiente na prevalência e intensidade das infecções na população-alvo.

Independentemente de haver suspeita de falha do medicamento, a eficácia de um medicamento anti-helmíntico deve ser avaliada após esse ter sido administrado em um programa de quimioterapia preventiva durante 3 ou 4 anos.

3. AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DOS MEDICAMENTOS ANTI-HELMÍNTICOS

A avaliação da eficácia anti-helmíntica consiste de cinco passos consecutivos, apresentados esquematicamente na Figura 1. Os detalhes dos passos são discutidos abaixo.

3.1 Seleção da escola e comunicação com os funcionários da escola e com as famílias das crianças

Dado que não é o objetivo da pesquisa representar a situação epidemiológica da esquistossomose ou das geo-helmintíases em uma determinada área, não é necessário amostrar escolas aleatoriamente. Deve-se selecionar uma ou mais escolas em áreas onde haja notificação ou suspeita de o medicamento apresentar baixa eficácia ou onde a expectativa seja de que as infecções por helmintos sejam as mais prevalentes. Outros critérios para selecionar escolas são a distância até o laboratório e a cooperação dos funcionários da escola.

Uma carta da apresentação (da qual um exemplo consta do Anexo 3) deve ser enviada com bastante antecedência às escolas selecionadas para (i) explicar a finalidade e os detalhes do levantamento, (ii) informar os diretores sobre a data proposta para colher os espécimes de fezes e (iii) instruir os professores a obter o consentimento dos pais das crianças envolvidas no estudo (veja no Anexo 4 um exemplo de formulário de consentimento esclarecido).

3.2 Tamanho da amostra e seleção das crianças

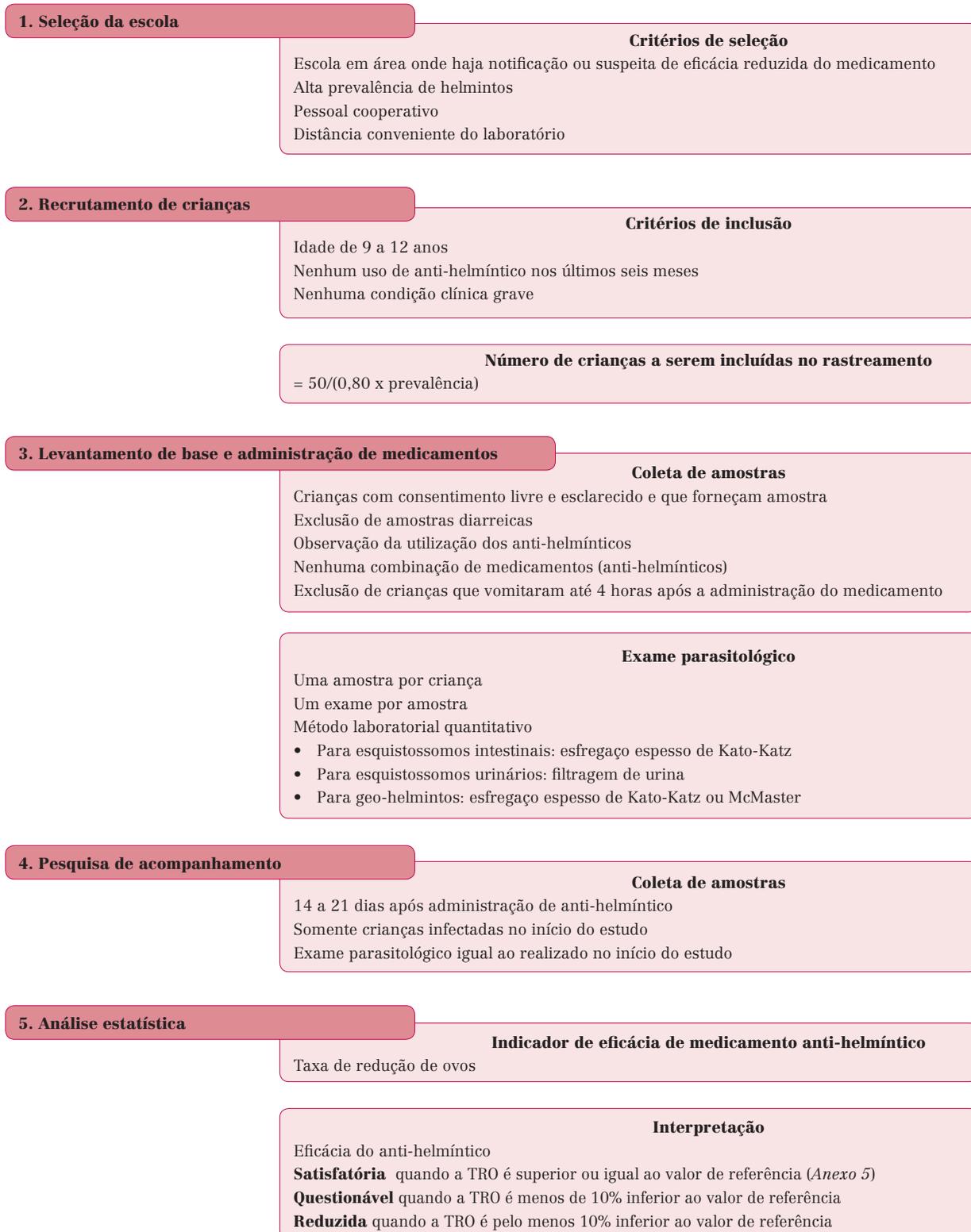
Para aumentar a possibilidade de encontrar crianças infectadas, devem-se selecionar crianças com idade de 9 a 12 anos e realizar uma pesquisa de base no mínimo 6 meses após a última rodada de administração de anti-helmínticos.

Uma amostra de 50 crianças positivas para cada um dos parasitas visados pelo levantamento é suficiente (Levecke et al., 2011a, 2012b). Nos programas executados por longos períodos, nos quais a maioria das crianças não esteja infectada, será necessário triar um número grande de participantes para obter ao menos 50 casos positivos de cada parasita.

Os números a serem triados, segundo a prevalência na área, constam da Tabela 1, sendo que a estimativa é de que a taxa de conformidade seja calculada de maneira conservadora e gire em torno dos 80%.

Caso um parasita apresente baixa prevalência (p. ex., menos de 10%), essa não será considerada relevante para a saúde pública, e a avaliação da eficácia do anti-helmíntico contra esse parasita provavelmente será desnecessária.

FIGURA 1. Apresentação visual dos cinco passos consecutivos para avaliar a eficácia anti-helmíntica



Uma equipe composta por um líder e três ou quatro técnicos de laboratório experientes pode, geralmente, recolher e analisar mais de 65 espécimes em um dia, de forma que os levantamentos de base e as pesquisas de acompanhamento podem ser concluídos no período apresentado na Figura 2. Uma autoridade de educação local (do distrito) poderia apresentar a equipe de saúde aos funcionários da escola, e os professores poderiam ajudar no registro de dados e na administração do fluxo de crianças. Caso não haja a disponibilidade de pessoal experiente no nível de país, pode-se solicitar assistência ao departamento, da OMS, de controle de doenças tropicais negligenciadas (ver o *Anexo 5* para obter informações para contato direto).

TABELA 1. Número de crianças a serem rastreadas para obter 50 amostras positivas, de acordo com a prevalência*

Prevalência (%)	Nº de crianças a serem rastreadas
80	78
70	90
60	104
50	125
40	156
30	208
20	314
10	625

* O número de crianças a serem rastreadas é calculado por:

$$\text{Nº de crianças a serem rastreadas} = \frac{\text{Nº de crianças infectadas}}{\text{Taxa de adesão} \times \text{Prevalência}}$$

A taxa de adesão é a porcentagem das crianças identificadas como positivas no início do estudo que fornecem amostra de fezes no acompanhamento; esta tabela usa uma estimativa conservadora de 80%.

3.3 Levantamento de base

Todos os dias, 80 crianças da escola recebem um frasco plástico para exame de fezes, e é solicitado que essas colem uma amostra de fezes ou urina. O objetivo é receber ao menos 65 espécimes por dia. A amostra deve conter aproximadamente 10 g de fezes e 50 ml de urina.

No caso dos coletores de espécimes de fezes, esses devem ser distribuídos às crianças seja no dia da coleta ou no dia anterior. O número de espécimes recolhidos é geralmente maior se os frascos forem distribuídos no dia anterior, porém a coleta no mesmo dia simplifica a logística.

No caso de coleta de urina, os coletores de espécimes devem ser distribuídos às crianças no dia da coleta. Os espécimes devem ser coletados entre 10h00 e as 14h00, visto que a excreção urinária de ovos obedece a um ritmo diário cujo pico ocorre por volta do meio-dia. Foi demonstrado que exercícios físicos e o consumo de líquidos aumentam, significativamente, a produção de ovos, e, portanto, é útil solicitar às crianças que façam um pouco de exercícios físicos por um breve período antes de coletarem as amostras de urina (Doehring, Feldmeier e Daffalla, 1983).

Toda criança que apresenta uma amostra de fezes ou de urina deve ser identificada em um formulário (ver exemplo no *Anexo 6*) que contenha o nome e o sobrenome da criança, bem como o número de série já presentes no frasco para identificar a amostra, tudo redigido com clareza. Amostras de fezes líquidas ou diarreicas devem ser descartadas uma vez que a condição interfere na avaliação padrão de contagem de ovos fecais.

3.4 Administração de medicamentos

Recomenda-se que cada criança receba um lanche leve (p. ex., uma fatia de pão ou um biscoito) antes de o medicamento sob investigação ser administrado. É essencial que os medicamentos administrados tenham sido produzidos recentemente e que tenham a qualidade comprovada. A OMS pode fornecer quantidades limitadas de medicamentos para as avaliações da eficácia (ver o endereço no *Anexo 5*). As doses recomendadas dos anti-helmínticos geralmente usados nos programas de quimioterapia preventiva constam do *Anexo 2*. O comprimido deve ser ingerido sob a supervisão direta do distribuidor, e a criança deve permanecer em observação durante aproximadamente quatro horas. As crianças podem permanecer na escola e dar andamento às suas atividades normais; no entanto, essas deverão informar rapidamente qualquer efeito colateral a um membro da equipe de levantamento.

Crianças que vomitam após a administração do medicamento devem ser excluídas da análise uma vez que a quantidade ingerida do medicamento anti-helmíntico será desconhecida. Ao final do levantamento, após a coleta dos dados pós-intervenção, sugere-se que o medicamento anti-helmíntico seja administrado a todas as crianças da escola quem não tenham fornecido uma amostra. As crianças também devem receber tratamento para os parasitas identificados durante a avaliação microscópica contra os quais o medicamento sob análise não seja eficaz. Por exemplo, caso durante a avaliação de um medicamento contra geo-helmintíases for detectada uma alta prevalência de *S. mansoni*, deve-se administrar praziquantel a todos os alunos da escola após a entrega da segunda amostra.

3.5 Exame parasitológico

3.5.1 Métodos laboratoriais

O indicador preferido é a taxa de redução de ovos (TRO). Portanto, os espécimes devem ser examinados pelos métodos parasitológicos quantitativos para determinar o número de ovos de parasitas por grama de fezes ou por 10 ml de urina. Uma única amostra de cada espécime fornecida por cada criança é suficiente para calcular o número de ovos. Amostragens múltiplas não melhoram a estimativa da média de ovos (dados inéditos de Levecke et al.).

Atualmente, recomenda-se um dos seguintes métodos quantitativos:

- *método de esfregaço espesso de Kato-Katz* (OMS, 1991): A principal vantagem dessa técnica é seu amplo uso na parasitologia médica, a confiança adquirida por técnicos de laboratório, a necessidade mínima de provisões para aplicá-lo e a capacidade do método de identificar geo-helmintíases e esquistossomos intestinais. Uma desvantagem desse método é sua sensibilidade à variação de peso (que deve ser de 41,7 mg) e a consistência das fezes (duras, moles, líquidas) devido a diferentes dietas. Além disso, em climas tropicais, ovos de uncinarias desaparecem (ficam excessivamente claros) 30 a 60 min após a preparação. A leitura das lâminas deve ser cuidadosamente planejada de maneira a respeitar esse intervalo de tempo.
- *Método McMaster*: Este é o método padrão de referência para avaliar a eficácia de medicamentos na parasitologia veterinária e recentemente foi avaliado para helmintos humanos (Levecke et al., 2011c). No entanto, não é apropriado para o diagnóstico de ovos de esquistossomos. A principal vantagem desse método é ser mais rápido e de as lâminas ficarem mais limpas, mais fáceis de ler e mais robustas, podendo ser reutilizadas várias vezes.
- *Filtragem da urina* (OMS, 1991): Este é o único método que permite a recuperação e contagem de ovos de *S. haematobium* na urina.

Outros métodos estão sendo avaliados (p. ex., o mini FLOTAC) como possíveis alternativas aos métodos Kato-Katz e McMaster.

Os detalhes dos métodos constam do *Anexo 7*. Os endereços para obter os materiais de laboratório constam do *Anexo 5*.

3.5.2 Controle de qualidade

Para assegurar a precisão das contagens de ovos conduzidas pelos técnicos laboratoriais, o controle de qualidade deve ser realizado aleatoriamente em várias lâminas selecionadas após os técnicos terem sido informados. O controle de qualidade pode ser organizado de diversas formas. Um método simples é fazer a releitura de 10% das lâminas de cada técnico de laboratório por um microscopista especializado. Caso, ao recontar os ovos, perceber-se que houve uma diferença por grama de mais de 10% e de mais de quatro ovos, o especialista deverá reler a lâmina com o microscopista e discutir as razões da discrepância.

3.5.3 Repositório de amostras

Recomenda-se que uma amostra combinada seja preparada misturando-se uma quantidade padrão de cada amostra fecal positiva em um único recipiente e adicionando-se uma quantidade padrão de fixador (os detalhes sobre a preparação de amostras combinadas constam do *Anexo 7*). Essa amostra pode ser armazenada sob temperatura ambiente e será útil para consultas posteriores. A amostra deve ser claramente identificada, registrada em um estoque e armazenada.

3.6 Pesquisa de acompanhamento

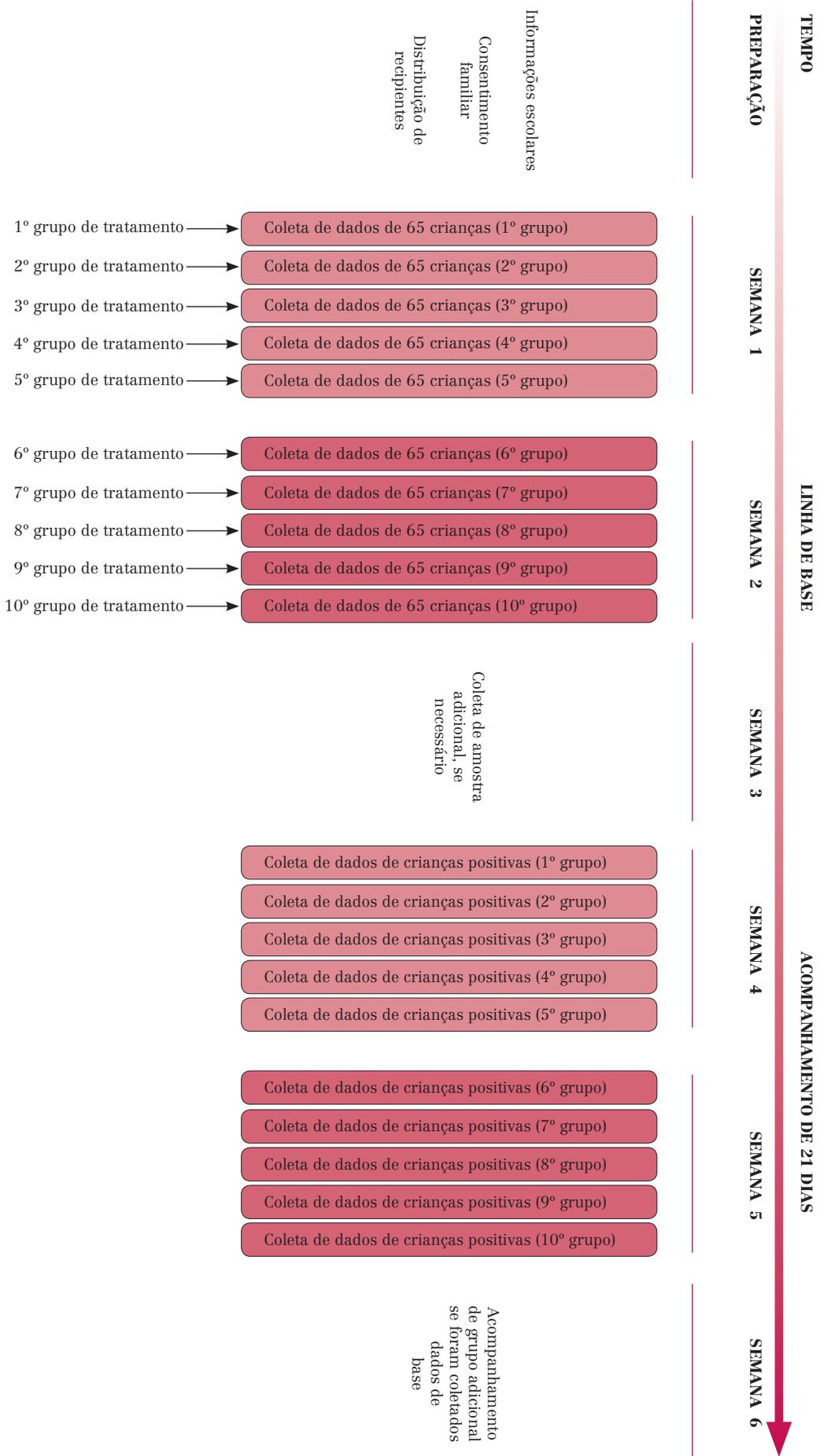
Um intervalo de 14 a 21 dias entre o tratamento e a coleta de dados de acompanhamento melhora a padronização dos dados e evita o risco de que os ovos identificados em uma amostra sejam de parasitas que tenham infectado o indivíduo após administração do anti-helmíntico. O esquema apresentado na *Figura 2* permite:

- aplicar um calendário regular de trabalho de 5 dias por semana, sendo que a coleta dos espécimes fecais e o tratamento são feitos pela manhã e o exame laboratorial ocorre no período da tarde;
- efetuar a coleta e o exame de espécimes adicionais caso o número de crianças infectadas com as diferentes espécies presentes nos primeiros 5 a 10 dias produzam menos de 50 resultados positivos por espécie investigada; e
- que seja aplicada a manutenção de um intervalo de 21 dias entre o tratamento e o acompanhamento.

Apenas às crianças que apresentarem uma amostra positiva na avaliação de base será solicitado o fornecimento de uma segunda amostra após 15 a 21 dias. O acompanhamento das escolas será feito na mesma ordem que no levantamento de base. As crianças que não comparecerem à escola no dia do acompanhamento ou que não trouxerem uma amostra poderão ser acompanhadas 1 ou 2 dias depois.

O mesmo método laboratorial usado no levantamento de base deverá ser o usado durante a pesquisa de acompanhamento. Recomenda-se que uma amostra combinada seja preparada contendo as amostras positivas do acompanhamento.

FIGURA 2. Apresentação esquemática do cronograma para o levantamento de base, o tratamento e a pesquisa de acompanhamento. O cronograma sugerido permite a coleta de 65 amostras por dia (650 em duas semanas, que é o número máximo necessário de acordo com a *Tabela 1*).



4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

4.1 Cálculo de taxa de redução de ovos (TRO)

A TRO é o único indicador parasitológico apropriado para avaliar a eficácia de anti-helmínticos (Montresor, 2011; Vercruyse et al., 2011). A fórmula a seguir deve ser usada para calcular a TRO de cada helminto de interesse :

$$\text{TRO (\%)} = 100 \times \left(1 - \frac{\text{Média aritmética da contagem de ovos na pesquisa de acompanhamento}}{\text{Média aritmética da contagem de ovos no levantamento de base}} \right)$$

4.2 Avaliação dos resultados

A eficácia do medicamento anti-helmíntico sob análise pode ser classificada em diferentes níveis ao se comparar a TRO observada com o valor de referência de cada espécie de parasita (*Anexo 2*).

A eficácia do anti-helmíntico é:

- satisfatória se a TRO for igual ou maior que o valor de referência;
- duvidosa se a TRO for até 10% menor que o valor de referência; e
- reduzida se a TRO for mais que 10% maior que valor de referência.

Por exemplo, no caso do albendazol (400 mg) contra *A. lumbricoides*:

- TRO = 98%: a eficácia de medicamento é considerada satisfatória;
- TRO = 90%: a eficácia de medicamento é considerada duvidosa;
- TRO = 80% a eficácia de medicamento é considerada reduzida.

5. INSTITUIÇÕES A SEREM CONTATADAS NO CASO DE UM MEDICAMENTO APRESENTAR BAIXA EFICÁCIA

Caso se observar uma redução na eficácia de um dos medicamentos, é obrigatório contatar a OMS e o centro colaborador (ver *Anexo 5*) para discutir as medidas a serem adotadas, inclusive a identificação de possíveis fatores de confusão, a análise e a interpretação dos dados, o estoque de espécimes e o medicamento anti-helmíntico investigado.

A resposta à redução da eficácia do medicamento depende do medicamento que tenha-se constatado apresentar baixa eficácia, do grau de deficiência da resposta e do parasita que tenha sido identificado como mal respondedor ao medicamento, bem como da epidemiologia desse parasita no país. Depende também do progresso no sentido de encontrar abordagens alternativas (medicamentos e modos de administração).

A autoridade local de medicamentos também deve ser informada sobre dúvidas ou a redução na eficácia de medicamentos, bem como sobre qualquer outra investigação ou outras medidas corretivas adotadas em colaboração com a OMS.

6. REFERÊNCIAS

1. Brooker S (2010). Estimating the global distribution and disease burden of intestinal nematode infections: adding up the numbers—a review. *International Journal of Parasitology*, 40:1137–1144.
2. De Clercq D et al. (1997). Failure of mebendazole in treatment of human hookworm infections in the southern region of Mali. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 57:25–30.
3. Dobson RJ et al. (2009). Geometric means provide a biased efficacy result when conducting a faecal egg count reduction test (FECRT). *Veterinary Parasitology*, 161:162–167.
4. Doehring E, Feldmeier H, Daffalla AA (1983). Day-to-day variation and circadian rhythm of egg excretion in urinary schistosomiasis in the Sudan. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 77:587–594.
5. Flohr C et al. (2007). Low efficacy of mebendazole against hookworm in Vietnam: two randomized controlled trials. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 76:732–736.
6. Gabrielli AF et al. (2011). Preventive chemotherapy in human helminthiasis: theoretical and operational aspects. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 105:683–693.
7. Hall A et al. (2008). A review and meta-analysis of the impact of intestinal worms on child growth and nutrition. *Maternal and Child Nutrition*, 4(Suppl 1):118–236.
8. Levecke B et al. (2011a). Novel insights in the fecal egg count reduction test for monitoring drug efficacy against soil-transmitted helminths in large-scale treatment programs. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 5:e21427.
9. Levecke B et al. (2011b). Monitoring drug efficacy against gastrointestinal nematodes when faecal egg counts are low: Do the analytic sensitivity and the formula matter? *Parasitology Research*, 109:953–957.
10. Levecke B et al. (2011c). A comparison of the sensitivity and fecal egg counts of the McMaster egg counting and Kato-Katz thick smear methods for soil-transmitted helminths. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 5:e1201.
11. Levecke B et al. (2012a). The impact of baseline faecal egg counts on the efficacy of single-dose albendazole against *Trichuris trichiura*. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 106:128–130.
12. Levecke B et al. (2012b). Novel insights in the faecal egg count reduction test for monitoring drug efficacy against gastro-intestinal nematodes of veterinary importance. *Veterinary Parasitology*, 188:391–396.
13. Levecke et al (2013). Monitoring and evaluating control programs for *Schistosoma mansoni* and soil-transmitted helminths: maximize diagnostic effort or change indicators. *PLoS Neglected Tropical Diseases* (in press).

14. Montresor A (2011). Cure rate is not a valid indicator for assessing drug efficacy and impact of preventive chemotherapy interventions against schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 105:361–363.
15. OMS (1991). *Basic laboratory methods in medical parasitology*. Genebra, Organização Mundial da Saúde.
16. OMS (1999). Report of the WHO informal consultation on monitoring drug efficacy in the control of schistosomiasis and intestinal nematodes. Genebra, Organização Mundial da Saúde, 45 (WHO/CDS/CPC/SIP/99.1).
27. OMS (2006). *Preventive chemotherapy in human helminthiasis. Coordinated use of anthelmintic drugs in control interventions: a manual for health professionals and programme managers*. Genebra: Organização Mundial da Saúde.
28. OMS (2012a). *Accelerating work to overcome the global impact of neglected tropical diseases: a roadmap for implementation*. Genebra, Organização Mundial da Saúde, 37.
29. OMS (2012b). Schistosomiasis: population requiring preventive chemotherapy and number of people treated in 2010. *Weekly Epidemiological Record*, 87:37–44.
30. OMS (2012c). Soil-transmitted helminthiasis: number of children treated in 2012. *Weekly Epidemiological Record*, 87:225–232.
21. Reynoldson JA et al. (1997) Failure of pyrantel in treatment of human hookworm infections (*Ancylostoma duodenale*) in the Kimberley region of North West Australia. *Acta Tropica*, 68:301–312.
22. Sacko M et al. (1999). Comparison of the efficacy of mebendazole, albendazole and pyrantel in treatment of human hookworm infections in the southern region of Mali, West Africa. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 93:195–203.
23. Scherrer AU et al. (2009) Sequential analysis of helminth egg output in human stool samples following albendazole and praziquantel administration. *Acta Tropica*, 109:226–231.
24. Soukhathammavong PA et al. (2012). Low efficacy of single-dose albendazole and mebendazole against hookworm and effect on concomitant helminth infection in Lao PDR. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 6:e1417.
25. Vercruyse J et al. (2011) Assessment of the anthelmintic efficacy of albendazole in school children in seven countries where soil-transmitted helminths are endemic. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 5:e948.

ANEXOS

ANEXO 1. POSSÍVEIS FATORES DE CONFUSÃO NA AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DE MEDICAMENTOS ANTI-HELMÍNTICOS

A avaliação da eficácia de medicamentos anti-helmínticos pode ser confundida por diversos fatores, que, a grosso modo, podem ser classificados como fatores de confusão inerentes (i) à análise estatística dos dados coletados, (ii) aos regimes medicamentosos, (iii) ao hospedeiro e (iv) ao parasita. O material a seguir foi adaptado da revisão feita por Vercruyse et al. (2011a). Essa não é uma lista exaustiva, havendo ainda muitos fatores de confusão a serem identificados.

Fator de confusão inerente à análise estatística dos dados coletados

A seleção de um indicador inapropriado pode confundir a avaliação da eficácia de um medicamento. Dado que é mais difícil eliminar todos os parasitas em infecções de alta intensidade, a taxa de cura é menos satisfatória que quando o mesmo medicamento é usado contra infecções de baixa intensidade (Montresor, 2011). *Portanto, para avaliar a eficácia de um anti-helmíntico recomenda-se o uso da TRO em vez de o índice de cura (Montresor, 2011; Vercruyse et al., 2011b).*

Fatores de confusão inerentes ao regime medicamentoso

A qualidade do agente anti-helmíntico é um importante fator de confusão. *É importante assegurar a qualidade do medicamento anti-helmíntico usado no programa de controle. Os programas devem usar apenas medicamentos produzidos sob rigorosa supervisão regulamentar¹. Caso não seja possível atender essas exigências, a autoridade regulatória farmacêutica apropriada do país beneficiário deve conduzir testes de qualidade apropriados. Os testes devem ser realizados preferencialmente antes de os medicamentos serem enviados ao país de destino, usando amostras coletadas por pessoal não vinculado aos fabricantes envolvidos e/ou os agentes de compras. A OMS pode fornecer assessoria na área de amostragem e testes.*

A redução da qualidade de um medicamento pode ocorrer quando do armazenamento ou manuseio inapropriado. *Ao se avaliar uma possível queda na eficácia de um medicamento, é importante usar medicamentos novos de boa qualidade.*

¹ Autoridades regulatórias rigorosas são as situadas na União Europeia, no Japão, nos EUA, na Islândia, na Noruega, na Suíça, na Austrália, no Canadá e na Nova Zelândia. http://apps.who.int/prequal/info_applicants/Guidelines/PQProcGenericSRA_June2009.pdf

Os regimes medicamentosos abaixo do ideal são a regra ao se aplicar tratamentos em grande escala voltados à saúde pública. Por motivos logísticos, anti-helmínticos são administrados em uma única dose e podem nunca atingir 100% de eficácia (Geary et al., 2010). *A eficácia de um medicamento anti-helmíntico deve ser avaliada ao se compará-la com a eficácia de medicamentos de referência (Anexo 2).*

Fatores de confusão inerentes ao hospedeiro

Fatores que afetam o trânsito intestinal. LA atividade anti-helmíntica dos medicamentos depende da presença prolongada de concentrações efetivas no local onde o parasita se encontra (Lacey, 1990). Algumas afecções clínicas (p. ex., doenças do aparelho digestivo, desnutrição e imunodeficiência) e alguns medicamentos (p. ex., anti-inflamatórios ou antibióticos) que causam mudanças no trânsito intestinal alteram a exposição dos parasitas aos anti-helmínticos e, portanto, afetam a eficácia dos medicamentos (Sanchez et al. 2006). *Crianças com diarreia, com outros estados clínicos relevantes ou que estejam recebendo outros medicamentos devem ser excluídas da análise estatística.*

Fatores que afetam a absorção e a biodisponibilidade dos medicamentos. A biodisponibilidade do praziquantel aumenta mediante a administração concomitante de lipídios e glicídios (Castro et al., 2010). *Sugere-se que seja fornecido um lanche às crianças antes que essas recebam o medicamento.*

Episódios de vômitos ocorridos após a administração do comprimido dificultam a absorção do medicamento. *Crianças que vomitam logo após da administração de um comprimido devem ser excluídas da avaliação de eficácia do medicamento.*

Fatores de confusão inerentes ao parasita

A fecundidade dependente da densidade. Foi relatado que reduções na contagem de uncinaria canina adulta (*Ancylostoma caninum*) após a administração de quimioterapias nem sempre levaram a uma redução proporcional na contagem de ovos, dado que a pequena população residual de vermes sobreviventes ao tratamento anti-helmíntico apresentaria um aumento na fecundidade; consequentemente, isso confundiria a eficácia do medicamento quando mensurada com base na TRO (Kotze e Kopp, 2008). É possível que a TRO reflita os efeitos dependentes da densidade da população de vermes na forma de redução da eficácia medicamentosa em crianças cuja linha de base para contagem de ovos é maior. *Há poucos indícios de que este fenômeno tenha um grande impacto sobre a avaliação da eficácia de medicamentos contra helmintos humanos pela TRO (Vercruysse et al., 2011b).*

Variação diária na excreção de ovos. A excreção diária de ovos varia consideravelmente. Isso pode afetar negativamente as avaliações de eficácia medicamentosa, especialmente quando a eficácia é avaliada com base na TRO individual. Consequentemente, as contagens de ovos realizadas após a administração de medicamentos podem ser maiores que as da linha de base, subestimando assim a eficácia do medicamento. *O cálculo da eficácia de um medicamento com base na TRO de grupos em vez de na TRO individual minimiza o impacto deste fenômeno (Vercruysse et al. 2011b).*

Nos primeiros dias após o tratamento, pode ocorrer **lenta liberação de ovos residuais de esquistossomos nos tecidos** mesmo que o parasita tenha sido destruído pela ação do medicamento. *Deve-se efetuar o acompanhamento adequado a partir do 14o dia pós-tratamento.*

A baixa eficácia do praziquantel contra os esquistossomos imaturos (Botros et al., 2005) significa que esses parasitas podem maturar e produzir ovos algumas semanas após o tratamento. *Deve-se efetuar o acompanhamento adequado até, o mais tardar, o 21o dia após o tratamento.*

Referências

- Botros S et al. (2005). Effect of praziquantel on the immature stages of *Schistosoma haematobium*. *International Journal of Parasitology*, 35:1453–1457.
- Castro N et al. (2000). Bioavailability of praziquantel increases with concomitant administration of food. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 44:2903–2904.
- Geary TG et al. (2010). Unresolved issues in anthelmintic pharmacology for helminthiases of humans. *International Journal of Parasitology*, 40:1–13.
- Kotze AC, Kopp SR (2008). The potential impact of density dependent fecundity on the use of the faecal egg count reduction test for detecting drug resistance in human hookworms. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2:e297.
- Lacey E (1990). Mode of action of benzimidazoles. *Parasitology Today*, 6:112–115.
- Montresor A (2011). Cure rate is not a valid indicator for assessing drug efficacy and impact of preventive chemotherapy interventions against schistosomiasis and soil-transmitted helminthiases. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 105:361–363.
- Sanchez C et al. (2006). Enhanced plasma and target tissue availabilities of albendazole and albendazole sulphoxide in fasted calves: evaluation of different fasting intervals. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapy*, 23:193–201.
- Vercruysse J et al. (2011a). Is anthelmintic resistance a concern for the control of human soil-transmitted helminths? *International Journal of Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, 1:14–27.
- Vercruysse J et al. (2011b). Assessment of the anthelmintic efficacy of albendazole in school children in seven countries where soil-transmitted helminths are endemic. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 5:e948.

ANEXO 2. DOSES RECOMENDADAS E REFERÊNCIA DA EFICÁCIA DE MEDICAMENTOS (TRO) PARA DETERMINADOS ANTI-HELMÍNTICOS

Albendazol (comprimido mastigável, 400 mg)

Informações gerais: O albendazol é um derivado do benzimidazol que interfere na montagem dos microtúbulos e bloqueia a captação de glicose pelos nematódeos intestinais. A absorção do albendazol pelo aparato digestivo é ruim; a fração que é absorvida é rapidamente metabolizada e eliminada na bile.

Dosagem: A droga é administrada em uma única dose padrão (400 mg). Sugere-se o uso de meia dose (200 mg) para crianças com idade entre 1 e 2 anos (OMS, 2002).

Uso: Dada a simplicidade de sua administração e excelente histórico de segurança, o medicamento é usado com frequência na quimioterapia preventiva para o controle de geo-helmintíases e da filariose linfática.

Eficácia contra as geo-helmintíases: Os intervalos da TRO apresentados na Tabela A2.1 foram medidos em uma série de investigações realizadas em sete países com o método McMaster além de outros descritos neste manual (Vercruyse et al., 2011). O desempenho do teste de Kato-Katz foi avaliado de modo semelhante (Albonico et al., 2012).

TABELA A2.1 Eficácia de referência do medicamento albendazol (comprimido mastigável, 400 mg)

Eficácia da referência (taxa de redução de ovos, %)*	
<i>A. lumbricoides</i>	≥ 95
uncinarias	≥ 90
<i>T. trichiura</i>	≥ 50**

* Estimativa calculada com base em um estudo envolvendo 1834 indivíduos nos países Brasil, Camboja, Camarões, Etiópia, Índia, República Unida da Tanzânia e Vietnã (Vercruyse et al., 2011).

** Nos casos da infecção com *T. trichiura*, a TRO é significativamente menor comparada à de outras geo-helmintíases; porém, quando ingerido em intervalos regulares, como no caso dos programas de saúde escolar, o medicamento é suficiente para eliminar infecções de alta intensidade e reduzir progressivamente a prevalência..

Referências

Albonico M et al. (2012). Comparison of Kato–Katz thick smear and McMaster egg counting method for monitoring drug efficacy against soil-transmitted helminths in school children of Pemba Island, Tanzania. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 106:199–201.

Vercruyse J et al. (2011). Assessment of the anthelmintic efficacy of albendazole in school children in seven countries where soil-transmitted helminths are endemic. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 5:e948.

OMS (2002). *Prevention and control of schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis. Report of a WHO expert committee*. Genebra, Organização Mundial da Saúde.

Mébandazole (500 mg)

Informações gerais: O mebendazol é um derivado do benzimidazol que bloqueia a absorção de glicose por muitos nematódeos intestinais e tissulares. O mebendazol é excretado pelas fezes praticamente inalterado. As pequenas quantidades que são absorvidas são rapidamente metabolizadas no fígado em frações inativas.

Dosagem: O medicamento é administrado em uma única dose (500 mg) em pessoas com mais de 1 ano de idade.

Uso: Em vista da simplicidade da administração e da falta de efeitos colaterais, o medicamento é frequentemente usado em programas de quimioterapia preventiva (p. ex., programas de saúde escolar) (OMS, 2002).

Eficácia contra as geo-helmintíases: Os intervalos de TRO apresentados na *Tabela A2.2* resultam de uma série de investigações realizadas em sete países com o método McMaster e com os procedimentos operacionais padrão (Vercruyse et al., em preparação).

TABELA A2.2 Eficácia de referência do medicamento mebendazol (comprimido de 500 mg)

Eficácia de referência (taxa de redução de ovos, %)*	
<i>A. lumbricoides</i>	≥ 95
Uncinarias	≥ 70
<i>T. trichiura</i>	≥ 50**

* As TRO foram calculadas com base em um estudo envolvendo indivíduos nos países Argentina, Brasil, Camboja, Camarões, Etiópia, República Unida da Tanzânia e Vietnã (Vercruyse et al., em preparação).

** O mebendazol tem melhor desempenho que o albendazol nas infecções de maior intensidade.

Referências

Vercruyse J et al. (em preparação).

OMS (2002). *Prevention and control of schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis. Report of a WHO expert committee.* Genebra, Organização Mundial da Saúde..

Praziquantel (comprimido mastigável, 600 mg)

Informações gerais: O praziquantel não tem relação estrutural com outros anti-helmínticos e é altamente ativo contra uma ampla gama dos trematódeos, inclusive todas as espécies de esquistossomos, sendo bem absorvido quando fornecido pela via oral. Imediatamente após a exposição, os esquistossomos se contraem, perdem sua ancoragem nos vasos sanguíneos e gradualmente se desintegram.

Dosagem: O medicamento é administrado em uma única dose de 40 a 60 mg/kg a crianças com idade acima de 5 anos (OMS, 2001). Em programas de controle de larga escala onde não haja a disponibilidade de balanças, a dose apropriada deve ser determinada com base em uma central de doses (Montresor et al., 2001).

TABELA A2.3 Posologia de praziquantel de acordo com o peso em crianças em idade escolar.

Peso (kg)	Número de comprimidos (praziquantel 600 mg)	Dose (mg/kg)
15–22,4	1½	60–40
22,5–29,9	2	53–40
30–37,4	2½	50–40
37,5–44,9	3	48–40
45–59,9	4	53–40

Uso: Em vista da simplicidade da administração e dos efeitos colaterais mínimos e autolimitantes, o medicamento é frequentemente usado em programas de quimioterapia preventiva (p. ex., programas de saúde escolar) (OMS, 2002).

Eficácia contra esquistossomos: Com base nos estudos publicados, as evidências para estabelecer um limiar de eficácia são atualmente fracas. As revisões sistemáticas da Cochrane identificaram relativamente poucos estudos aleatórios controlados de TRO, e, dos existentes, todos tiveram por base as médias geométricas da contagem de ovos de *S. haematobium* (Danso-Appiah et al., 2007) e *S. mansoni* (Danso-Appiah, Olliaro e Utzinger, 2012). Valores preliminares de TRO constam da Tabela A2.3.

TABELA A2.4 Eficácia de referência do medicamento praziquantel (comprimido de 600 mg)

Eficácia de referência (taxa de redução de ovos, %)	
<i>S. haematobium</i> ¹	≥ 90
<i>S. mansoni</i> ²	≥ 90
<i>S. japonicum</i> ³	≥ 90
<i>S. mekongi</i> ⁴	≥ 90

1. Revisão sistemática Cochrane (Danso-Appiah et al., 2007) e análise de dados de pacientes individuais em cinco estudos com 1.813 pacientes avaliáveis (Olliaro et al., manuscrito em preparação)
2. Revisão sistemática Cochrane (Danso-Appiah et al., 2013) e análise de dados de pacientes individuais em 11 estudos com 1.226 pacientes avaliáveis (Olliaro et al., manuscrito em preparação)
3. Um estudo com 200 pacientes (Olliaro-Appiah et al., 2011), também incluído em Olliaro et al., manuscrito em preparação; não há revisão sistemática disponível atualmente.
4. Um estudo com 93 pacientes (Lovis et al., 2012); não há revisão sistemática disponível atualmente.

Vários métodos de diagnóstico (em termos de amostras de fezes, meio empregado e intervalo entre o início e o acompanhamento) foram usados para medir a TRO informada aqui.

Dados adicionais são coletados atualmente de maneira padronizada; a TRO mais precisa com praziquantel será apresentada assim que os dados forem analisados.

Referências

- Danso-Appiah A et al. (2008). Drugs for treating urinary schistosomiasis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 16(3):CD000053.
- Danso-Appiah A, Olliaro P, Utzinger J (2013). Drugs for treating *Schistosoma mansoni* infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013 (doi: 10.1002/14651858).
- Lovis L et al. (2012). Efficacy of praziquantel against *Schistosoma mekongi* and *Opisthorchis viverrini*: a randomized, single-blinded dose-comparison trial. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 6(7):e1726.
- Montresor A et al. (2001). Development and validation of a 'tablet pole' for the administration of praziquantel in sub-Saharan Africa. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 95:542–544.
- Olliaro P et al. (2011). A multicentre randomized controlled trial of the efficacy and safety of single-dose praziquantel at 40 mg/kg vs. 60 mg/kg for treating intestinal schistosomiasis in the Philippines, Mauritania, Tanzania and Brazil. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 5(6):e1165.
- OMS (2002). *Prevention and control of schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis. Report of a WHO expert committee.* Genebra, Organização Mundial da Saúde..

ANEXO 3. EXEMPLO DE UMA CARTA COM INFORMAÇÕES PARA AS ESCOLAS

Avaliação da eficácia de medicamentos no programa escolar de eliminação de parasitas

Diretor(a) da Escola Primária _____, endereço, distrito _____

Informação para os funcionários da escola

Para determinar a eficácia dos medicamentos usados no controle de parasitas intestinais (ou urinários), uma avaliação será realizada na sua escola. Uma equipe do Ministério da Saúde deve visitar a escola nos dias:

- _____ dd/mm/aaaa
- _____ dd/mm/aaaa
- _____ dd/mm/aaaa

e convidar um grupo de crianças a fornecer uma amostra de fezes (ou urina).

As crianças recrutadas receberão uma dose de medicamento. O medicamento é recomendado pela OMS para uso em programas de controle em escolas e é considerado seguro.

Na medida em que os vermes são destruídos pelo medicamento, algumas crianças poderão apresentar alguns efeitos colaterais de menor importância e temporários.

Os efeitos colaterais incluem dor abdominal leve, náusea, vômitos, diarreia e fadiga, sendo que normalmente não requerem tratamento médico.

Uma nova amostra de fezes será coletada, adicionalmente, após algumas semanas, ou seja, nos dias:

- _____ dd/mm/aaaa
- _____ dd/mm/aaaa
- _____ dd/mm/aaaa

A participação das crianças nessa avaliação é voluntária, e os professores são convidados a informar os pais e a obterem consentimentos esclarecidos (ver exemplo anexo).

As crianças que participarem da avaliação receberão medicamentos para tratar todos e quaisquer parasitas identificados pelo exame de fezes.

Os resultados individuais de todas as investigações serão confidenciais.

Queremos convidá-lo(a) a contatar o organizador da avaliação caso as datas propostas não sejam apropriadas ou caso necessite informações adicionais.

Agradeço antecipadamente sua colaboração,

Organizador da avaliação

Dr _____

Departamento _____

Ministério da Saúde

Contatos E-mail : _____@_____; Telefone comercial: _____, Telefone celular: _____

ANEXO 4. EXEMPLO DE FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO ESCLARECIDO

A ser copiado no caderno de exercícios das crianças no idioma local.

Entre dd/mm/aaaa e dd/mm/aaaa, será solicitado que as crianças da escola forneçam uma amostra de fezes (ou urina). Essa amostra deverá ser entregue ao pessoal médico do Ministério da Saúde, e as crianças serão medicadas contra vermes intestinais (ou urinários).

O medicamento contra vermes é recomendado pela OMS para uso em programas de controle nas escolas e é considerado seguro.

Na medida em que os vermes forem destruídos pelo medicamento, algumas crianças poderão apresentar alguns efeitos colaterais de menor importância e temporários.

Os efeitos colaterais incluem dor abdominal leve, náusea, vômitos, diarreia e fadiga, sendo que normalmente não requerem tratamento médico.

Os resultados dessa investigação são importantes para determinar se o medicamento continua a ser ativo contra os vermes.

Solicitamos gentilmente que aprove a participação de seu(sua) filho(a)

Assinatura de um dos pais ou do responsável: _____

ANEXO 5. ENDEREÇOS ÚTEIS

Departamento de Controle de Doenças Tropicais Negligenciadas, da OMS

E-mail: wormcontrol@who.int

Contato direto: Dr. A. Montresor: +41 22 7913322; E-mail: montresora@who.int

Onde comprar material de laboratório:

Kato-Katz kits

- Vestergaard Frandsen Group
<http://www.vestergaard-frandsen.com/>
E-mail: sales@vestergaard-frandsen.dk
- Neolab – celofane hidrofílico para Kato-Katz
<http://www.neolab.de>

Lâminas McMaster

- Ponto focal
<http://www.mcmaster.co.za/>
- Chalex Corporation
<http://www.vetslides.com/>

Equipamento de filtragem de urina

- Millipore para suportes de filtros
<http://www.millipore.com/catalogue/module/C160>
- Sefar para filtros
<http://www.sefar.com>
E-mail: hans-peter.brunner@sefar.ch
- Kits Sterlitech para teste de esquistossomos
<http://www.sterlitech.com/membrane-disc-filters/polycarbonate-membranes/schistosome-test-kit.html>
E-mail: hans-peter.brunner@sefar.ch

ANEXO 6. FORMULÁRIO PARA A COLETA DE DADOS PESSOAIS E DE INFORMAÇÕES SOBRE PARASITAS

PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO PARA AVALIAR A EFICÁCIA DE MEDICAMENTOS

FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS INDIVIDUAIS

Data [dd/mm/aaaa]___/___/_____

MEDICAMENTO TESTADO

Albendazol Mebendazol Praziquantel

I DADOS PESSOAIS

No. de identificação _____ Escola _____
 Nome da criança _____ Idade _____ (anos) Sexo M F

II EXCLUSÃO

A criança apresentou diarreia Sim Não
 A criança ingeriu outro(s) medicamento(s) durante a última semana Sim Não Não sei

III DADOS PARASITOLÓGICOS PRÉ-TRATAMENTO PÓS-TRATAMENTO

a) Exame das fezes	Técnico de laboratório		Controle de qualidade (10% das lâminas) A ser preenchido pelo técnico sênior do laboratório	
	ovos/lâmina	ovos/g	ovos/lâmina	ovos/g
<i>Ascaris lumbricoides</i>				
<i>Trichuris trichiura</i>				
Uncinarias				
<i>Schistosoma mansoni/japonicum</i>				
Outros parasitas identificados:				

b) Filtragem da urina	Técnico de laboratório		Controle de qualidade (10% das lâminas) A ser preenchido pelo técnico sênior do laboratório	
	ovos/10 ml urina		ovos/10 ml urina	
<i>Schistosoma haematobium</i>				

IV ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTO

A criança engoliu o medicamento sob observação Sim Não
 Episódios de vômito ocorreram após a administração do medicamento Sim Não

ANEXO 7. PPROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO PARA PREPARAR ESFREGAÇOS FECAIS ESPESSOS USANDO A TÉCNICA DE KATO-KATZ, APLICAR O MÉTODO MCMASTER DE CONTAGEM DE OVOS, FILTRAR URINA E COMPOR AMOSTRAS PARA ELABORAR UM REPOSITÓRIO

Método de esfregação espesso de Kato-Katz

Materiais e reagentes

- palitos de aplicação
- tela, aço inox, nylon ou plástico: Malha tamanho 60 a 105
- molde, aço inox, plástico ou papel cartão. Moldes de diferentes tamanhos foram produzidos em diferentes países. Um orifício de 9 mm em um molde de 1,0 mm de espessura produz 50 mg de fezes; um orifício de 6 mm em um molde de 1,5 mm produz 41,7 mg; e, um orifício de 6,5 mm em um molde de 0,5 mm de espessura, produz 20 mg. Os moldes devem ser padronizados, e deve-se sempre usar moldes de igual tamanho para garantir a repetibilidade e a comparabilidade dos dados de intensidade de prevalência.
- espátula, plástico
- lâminas para microscópio (75 x 25 mm)
- celofane hidrofílico, 40 a 50 g, tiras de 25 x 30 ou 25 x 35 mm
- frasco de fundo plano com tampa
- fórceps
- papel higiênico ou absorvente
- jornal
- solução de glicerol verde malaquita ou de glicerol com azul de metileno (1 ml de verde malaquita aquosa a 3% ou de azul de metileno a 3% adicionada a 100 ml de glicerol e 100 ml de água destilada; mexer bem). Essa solução é colocada sobre fitas de celofane em um frasco por no mínimo 24 horas antes do uso.

Procedimento

- Coloque uma pequena quantidade de material fecal sobre papel jornal ou outro papel de descarte e pressione a tela pequena colocando-a sobre o material fecal para que uma pequena parte das fezes passe pela tela e se acumule na superfície superior.
- Raspe a espátula plana pela superfície superior da tela para recolher as fezes peneiradas.
- Coloque o molde com o orifício no centro de uma lâmina para microscópio e adicione as fezes da espátula no orifício até que esse seja completamente preenchido. Passe a lateral da espátula sobre o molde para remover o excesso de fezes da borda do orifício
- Remova o molde com cuidado para que o cilindro de fezes permaneça sobre a lâmina.
- Cubra o material fecal com as tiras de celofane pré-impregnadas. Caso as fezes estejam secas, as tiras devem estar bem impregnadas e nem tanto se as fezes estiverem macias. Caso haja um excesso de solução de glicerol na superfície superior do celofane, limpe com papel higiênico.
- Inverta a lâmina de microscópio sobre outra lâmina para microscópio ou sobre uma superfície lisa e dura, e pressione firmemente a amostra fecal contra a tira de celofane hidrofílico. O material fecal ficará homogeneamente espalhado entre a lâmina de microscópio e a tira de celofane. Após o clareamento, deve ser possível ler o texto de um jornal através do esfregado.

- Extraia, cuidadosamente, a lâmina deslizando-a suavemente de lado para evitar separar a tira de celofane ou levantá-la. Coloque a lâmina sobre a bancada com o celofane virado para cima. Enquanto o glicerol clareia as fezes, a água evapora.
- Leia a lâmina após 30 a 60 min sob temperatura ambiente.
- O esfregaço deve ser examinado sistematicamente, e deve-se tomar nota do número de ovos de cada espécie.
- Os fatores de multiplicação usados para obter o número de ovos/g do número de ovos/lâmina são: 1) 20, caso o molde usado seja de 50 mg; 2) 50 caso o molde usado seja de 20 mg; e 3) 24, caso o molde usado seja de 41.7 mg.

Referências

OMS (1991). Basic laboratory methods in medical parasitology. Genebra, Organização Mundial da Saúde. http://www.who.int/wormcontrol/documents/benchaid/training_manual/en/.

Método McMaster de contagem de ovos

Materiais e reagentes

- frascos de 60 ml
- balança eletrônica (com precisão de 0,01 g)
- dispositivos de agitação (garfo, espátula, depressor de língua, colher)
- pipeta graduada
- pipetas Pasteur e tetinas de borracha
- peneira
- solução saturada de NaCl, a ser preparada no mínimo 1 dia antes de uso e mantida sob temperatura ambiente (densidade específica = 1,2 pode ser comprovada com um densitômetro)
- câmara de McMaster
- microscópio com condensador
- 5 l água destilada
- 3 kg NaCl.

Procedimento

Solução de flotação (a ser preparada 24 h antes do processamento das amostras):

- Aquecer 5 l de água a 50 °C.
- Adicionar NaCl suavemente enquanto agita a suspensão.
- Cessar a adição de NaCl quando aparecer um sedimento.
- Manter a solução sob temperatura ambiente.

Método McMaster de contagem de ovos

- Coloque um frasco de 60 ml sobre a balança eletrônica.
- Tare a balança (o visor deve mostrar 0,00 g).
- Homogeneize as fezes com uma espátula de madeira.
- Pese na balança exatamente 2 g de fezes.
- Adicione 30 ml de NaCl saturado.
- Homogeneize e verta a suspensão fecal três vezes por um coador de chá para reter partículas grandes. Durante a última passagem, o filtrado deverá ser espremido até que não mais libere líquido.
- Enxágue a lâmina de contagem McMaster e despeje o conteúdo em uma superfície dura.
- Homogeneize o filtrado em suspensão vertendo 10 vezes de um béquer para outro, e encha um lado de uma câmara regular de contagem McMaster usando uma pipeta Pasteur. Repita o mesmo procedimento para o outro lado. Minimizar o tempo entre a sucção da suspensão na pipeta e a transferência do conteúdo para a câmara de contagem.
- Permita à câmara de contagem repousar por 2 min, posicione-a sob um microscópio óptico e examine sob a lente de 100x. Conte todos os ovos das duas grades (representando um volume de 2 x 0,15 ml). Se a leitura das lâminas ocorrer em menos de 2 min, os ovos não terão subido à superfície da lâmina.
- Calcule o número de ovos por grama de fezes ao multiplicar por 50 o número total de ovos sob as duas grades. Adote esse procedimento para cada espécie de parasitas.

Referências

Levecke B et al. (2011). A comparison of the sensitivity and fecal egg counts of the McMaster egg counting and Kato-Katz thick smear methods for soil-transmitted helminths. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 5:e1201.

Para mais detalhes, assista: <http://www.youtube.com/watch?v=UZ8tzswA3tc>.

Filtragem de urina

Materiais e reagentes

- lamínula
- suporte para filtro (diâmetro de 13 ou 16 mm)
- fórceps
- seringa plástica, 10 ml
- filtro
- filtro de policarbonato ou nylon (poro de 20 μm) ou filtro de papel (Whatman No. 51 ou No. 1).

Procedimento

- Coloque um filtro de policarbonato (ou nylon ou papel) no suporte e feche-o. Homogeneize a amostra de urina movimentando-a levemente ou preenchendo e esvaziando a seringa duas vezes.
- Colete 10 ml de urina com a seringa e acople o suporte do filtro à seringa.
- Sobre um balde ou uma pia, expulse a urina da seringa para dentro do suporte de filtro.
- Remova cuidadosamente o suporte de filtro da seringa, encha a seringa de ar, volte a acoplar o filtro e expila o ar. Isso é importante por ajudar a remover o excesso de urina e também garante que os ovos, caso presentes, fiquem fixados ao filtro.
- Desacople o suporte do filtro da seringa, abra-o, remova o filtro com o fórceps e coloque-o (de cabeça para cima) em uma lâmina para microscópio. Adicione uma gota de iodeto de Lugol e aguarde 15 s até que a coloração penetre os ovos.
- Examine imediatamente o filtro por inteiro sob um microscópio usando baixa potência (x 40). Registre o número de ovos.

Caso seja necessário preservar a amostra, o filtro de celofane hidrofílico pode ser imerso em uma solução de glicerol verde malaquita ou de azul de metileno usado no método Kato-Katz.

Referências

OMS (1991). *Parasitologie médicale : techniques de base pour le laboratoire*. Genebra, Organização Mundial da Saúde. <http://apps.who.int/iris/handle/10665/40793>

Amostras de repositório

Materiais e reagentes

- frascos de 60 ml
- balança eletrônica (com precisão de 0,01 g)
- dispositivos de agitação (garfo, espátula, depressor de língua)
- pipeta graduada
- etanol 70
- Tubos Falcon com tampa de rosca
- parafilme.

Procedimento

- Coloque um recipiente de 60 ml sobre uma balança eletrônica.

Para cada amostra positiva:

- Tare a balança (o visor deve mostrar 0,00 g).
- Homogeneize a amostra de fezes com uma espátula de madeira.
- Pese na balança 1 g de fezes.
- Repita esses passos para cada amostra positiva examinada no mesmo dia. Por exemplo, caso 10 amostras de fezes apresentem resultado positivo, esses passos serão repetidos 10 vezes perfazendo um volume total de 10 g.
- Misture completamente a amostra composta usando um dispositivo de agitação.
- Coloque o tubo Falcon já identificado sobre a balança eletrônica.
- Pese 2,5 g da amostra composta.
- Adicione etanol 70 até perfazer um volume total de 25 ml.
- Homogeneize a suspensão agitando completamente o tubo Falcon.
- Sele o tubo Falcon com parafilme para evitar que o etanol evapore.
- Armazene as amostras sob temperatura ambiente.

